

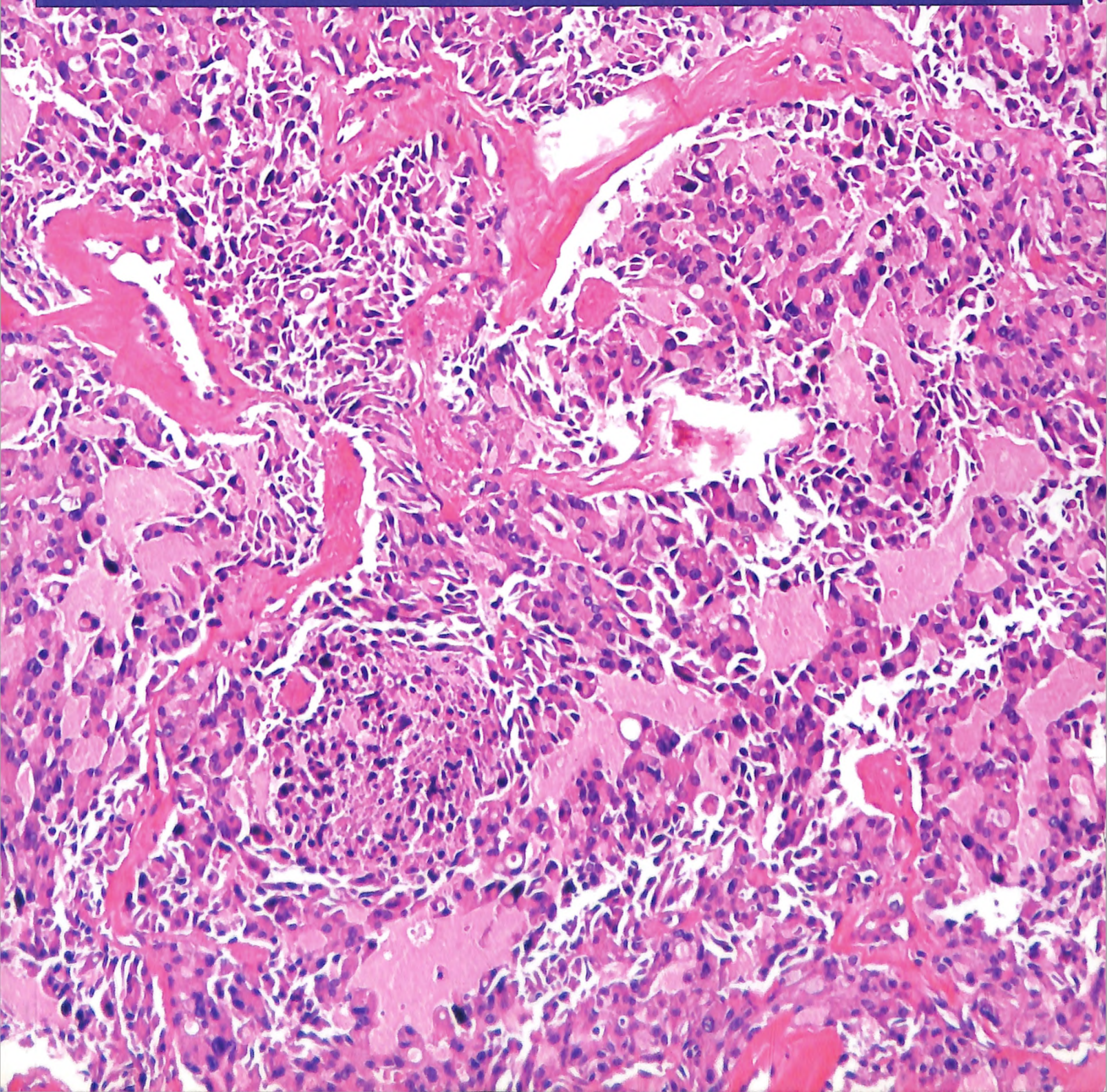
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ ДУ "ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ"

Ендокринологія

ТОМ 17
№ 3 / 2012

E N D O K R Y N O L O G I A

індекс 74172



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

Передплатний індекс 74172

ТОМ 17, № 3
VOLUME 17, No. 3

2012

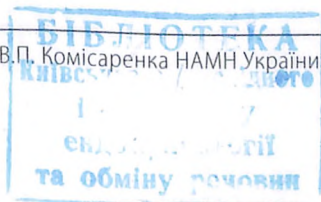
Науково-практичний журнал
Medical and experimental journal

Заснований у 1996 р.
Founded in 1996

www.endokrynologia.kiev.ua

Київ
Kyiv

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



Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2012

Том 17, №3
Volume 17, No. 3

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
Фахова реєстрація у ВАК України: Постанова № 1-05/3 від 08.07.2009

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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

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. 21.11.2012 (протокол №10)

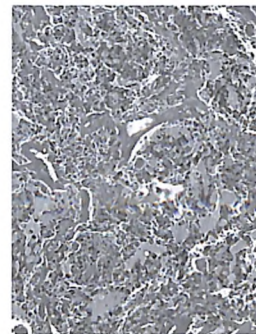
*Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. За точність викладеного матеріалу відповідає автор публікації.
Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій, та інших матеріалів
дозволено тільки згідно попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням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

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

Тел./факс: (044) 443-10-14
Керівник проекту – О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56
Відділ маркетингу – Т.Г. Овчаренко (066) 753-81-78, (067)-847-85-05
Адреса: вул. Маршала Гречка 13, м. Київ, 04136

Підписано до друку 26.06.2012. Наклад 5000 прим. Зам. №12-296. 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:
Intermediate magnification
micrograph of medullary thyroid
carcinoma, abbreviated MTC

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Medullary_thyroid_carcinoma_-_2_-_intermed_mag.jpg?uselang=ru

ЗМІСТ

4 РЕЗОЛЮЦІЯ II Конгресу Асоціації ендокринологів України

КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оригінальні дослідження

- 7 Дослідження впливу дефіциту селену на розвиток дифузного зоба в дітей Чернігівської області
В.І. Кравченко, О.І. Осадців, І.М. Андрусишина
- 13 Особливості впливу радіоактивного йоду на фенотип лімфоцитів крові у хворих на рак щитоподібної залози різного віку без віддалених метастазів
Г.А. Замотаєва, Н.М. Степура
- 19 Ендотеліальна функція судин у хворих на рак щитоподібної залози у віддалені післяопераційні строки на тлі супресивної фармакотерапії
О.В. Булат
- 25 Вазорегулююча функція ендотелію та кістково-плечовий індекс у жінок постменопаузального віку з гіпертонічною хворобою на тлі субклінічного гіпотиреозу
О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, М.В. Гвоздик
- 32 Особенности состояния углеводного обмена у больных акромегалией
М.Р. Микитюк, О.О. Хижняк, Т.Н. Сулима
- 38 Оцінка діагностичної ефективності еластографії хвилі зсуву у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольним стеатогепатозом
П.М. Боднар, О.Б. Динник, Г.П. Михальчишин, Н.М. Кобиляк
- 49 Вплив глікозаміноглікану-сулодексиду на перебіг діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 1 типу
К.М. Тронько, В.Л. Орленко, А.С. Єфімов, У.А. Соколюк
- 56 Рівень вітаміну D у хворих із діабетичною ретинопатією
Ю.І. Комісаренко, Р.Л. Скрипник, О.В. Антоненко

З ФАХОВИХ ВИДАНЬ

- 59 Застосування Актівегіну при лікуванні діабетичної поліневропатії
М.В. Власенко, І.В. Семенюк, Ю.О. Кривов'яз
- 65 Діабетична шлунково-кишкова автономна нейропатія: патогенетична терапія метаболічних порушень
Н.В. Скрипник, В.А. Гриб, Т.С. Вацеба

ТЕМАТИЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ

Огляд

- 74 Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. I. Источники получения β -клеток
Н.Д. Тронько, И.П. Пастер
- 85 Применение урсодезоксихолевой кислоты у больных сахарным диабетом
Л.В. Журавлева, Е.М. Кривоносова
- 91 **Новини**
- 94 **Рецензії**
- 96 **Пост-реліз**
- 98 **Передплата**

Резолюція ІІ Конгресу Асоціації ендокринологів України

18-19 квітня
2012 року
м. Київ

ІІ Конгрес Асоціації ендокринологів України «Пріоритетні проблеми розвитку клінічної ендокринології в Україні на сучасному етапі» відбувся 18-19 квітня 2012 р. у м. Києві за підтримки Національної Академії медичних наук України, Міністерства охорони здоров'я України, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Програма Конгресу, висвітлюючи найактуальніші проблеми наукових досліджень і практики ендокринологічної служби, охоплювала такі питання сучасної ендокринології: новітні технології й принципи лікування цукрового діабету та його ускладнень, фундаментальні проблеми діабетології, епідеміологія та патогенез цукрового діабету та його ускладнень, цукровий діабет і серцево-судинна система, діабетична стопа, діабетична ретинопатія, діабетична нефропатія, діабет і вагітність, самоконтроль і навчання хворих на цукровий діабет, економіка цукрового діабету, хірургічне лікування цукрового діабету, нові методичні підходи до діагностики та лікування хірургічної патології залоз внутрішньої секреції, новітні критерії діагностики та лікування дифузного токсичного зобу та аутоімунного тиреоїдиту, проблеми репродуктивної ендокринології.

У роботі Конгресу взяли участь понад 300 фахівців з усіх областей України. У рамках Конгресу проведено 4 наукових сесії, 1 науково-організаційне засідання та 2 сателітні симпозиуми. Під час Конгресу провідними вітчизняними та закордонними вченими зроблено більше 60 доповідей.

Поряд із досягненнями вітчизняної ендокринології залишаються невирішені проблеми:

- відсутня належна фінансова підтримка та адміністративний супровід Державного реєстру хворих на цукровий діабет із боку держави;
- дуже повільно вирішуються питання щодо раннього виявлення ускладнень цукрового діабету, що впливає на ефективність профілактики таких ускладнень як діабетична гангрена, діабетична нефропатія, діабетична ретинопатія, діабетична нейропатія, а також на ускладнення захворювань серцево-судинної системи;
- не вирішено питання критеріїв інвалідності хворих на цукровий діабет
- до теперішнього часу не затверджені протоколи надання медичної допомоги ендокринним хворим (за виключенням цукрового діабету).

Делегати Конгресу дійшли висновку, що для покращання організації медичної допомоги хворим на ендокринну патологію Асоціації ендокринологів України та Міністерству охорони здоров'я України необхідно:

- активізувати роботу Координаційної Ради по виконанню заходів для реалізації Державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2012-2013 роки;

- прискорити прийняття державної цільової програми «Ліквідація йододефіцитних захворювань в Україні»;

- забезпечити реальне фінансове забезпечення реалізації розроблених Асоціацією ендокринологів протоколів надання медичної

допомоги хворим на цукровий діабет;

- активізувати роботу по затвердженню клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на ендокринну патологію;

- з метою подальшого вдосконалення системи забезпечення препаратами в рамках цільових програм завершити процес упровадження та з січня 2013 року впровадити рецептурну систему безкоштовного забезпечення хворих на цукровий діабет препаратами інсуліну з гарантованим фінансуванням і визначеним законом відшкодуванням коштів уповноваженим аптечним установам за видані хворим інсуліни у 2012-2013 рр. відповідно до наказу МОЗ №901 від 14.12.2011 р. щодо виконання Протоколу наради під головуванням Прем'єр-міністра України Азарова М.Я. від 17 листопада 2011 р. «Про забезпечення доступності для населення лікарських засобів і медичних виробів»;

- після реформування системи забезпечення препаратами інсуліну рекомендувати МОЗ поетапне введення рецептурно-компенсаційної системи для забезпечення хворих тест-смужками для контролю глікемії, таблетованими цукрознижуючими препаратами, забезпечення відповідними препаратами хворих з іншими ендокринними захворюваннями;

- до впровадження системи відшкодування вартості інсулінів через аптеки звернути увагу тендерних комітетів і регіональних управлінь охорони здоров'я на те, що для ефективного лікування хворих на цукровий діабет необхідно забезпечення препаратами інсуліну проводити тільки на основі Оперативного Реєстру хворих, що потребують інсулінотерапії;

- довести до відома тендерних комітетів і всіх зацікавлених осіб, що реальна еквівалентність препаратів інсуліну може бути встановлена лише на основі результатів біологічної, токсикологічної, фармацевтичної та терапевтичної еквівалентності;

- розробити нормативні документи, які регулюють обіг біологічних лікарських засобів (зокрема, біосимілярів);

- забезпечити функціонування реєстру хворих на цукровий діабет;

- сприяти створенню нормативної бази відносно штатного забезпечення та оснащення кабінетів із навчання самоконтролю та психологічної підтримки хворих на цукровий діабет, кабінетів діабетичної стопи, діабетичної ретинопатії;

- забезпечити щорічний, а, за потреби, час-

тіший огляд хворих спеціалістами-офтальмологами з проведенням обов'язкових процедур відповідно до протоколу;

- активно впроваджувати обов'язковий моніторинг і звітність компенсації діабету за показниками глікованого гемоглобіну та мікроальбумінурії;

- проводити активну роботу по кадровому забезпеченню практичних медичних установ спеціалістами-ендокринологами, які пройшли відповідну підготовку в спеціалізованих навчальних закладах післядипломної освіти, та підвищенню професійного рівня й кваліфікації медичних і наукових працівників, керуючись основним положенням Болонського процесу про безперервну освіту;

- запровадити спеціалізацію «медсестра для роботи з хворими на цукровий діабет»;

- розширити функції Асоціації у проведенні атестації лікарів-ендокринологів на базі установ державної власності;

- запровадити спеціалізацію з подіатрії для ендокринологів, хірургів на базі академій післядипломної освіти та профільних курсів підвищення кваліфікації;

- організовувати та забезпечити дієву роботу Шкіл по контролю цукрового діабету для хворих дітей та їхніх батьків, проведення постійного моніторингу стану клінічної та метаболічної компенсації цукрового діабету;

- посилити роботу зі створення ендокринних препаратів вітчизняного виробництва;

- забезпечити виробництво в Україні вкрай необхідних для візуалізації та лікування метастазів у хворих на диференційований рак щитоподібної залози після тиреоїдектомії ізотопів йоду 123 та 131;

- упроваджувати оперативні технології з мінімальною інвазивністю й травматичністю (ендоскопічна відеоасистуюча техніка);

- спільно з фахівцями акушерами-гінекологами та андрологами проводити активну роботу серед жінок і чоловіків репродуктивного віку, які хворі на цукровий діабет, із метою планування та відповідної підготовки до вагітності; забезпечити своєчасне обстеження жінок для раннього виявлення гестаційного діабету;

- сприяти створенню та діяльності андрологічної служби в Україні, включити курси тематичного удосконалення «Репродуктивна ендокринологія» до програми післядипломної підготовки лікарів-ендокринологів, гінекологів, урологів, сексопатологів.

РЕЗОЛЮЦІЯ ІІ КОНГРЕСУ АСОЦІАЦІЇ ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ

Тронько М.Д. Президент Асоціації ендокринологів України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; академік НАМН України, чл.-кор. НАН України, проф., д.м.н.

Гульчій М.В. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «ендокринологія», д.м.н.

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

Єфімов А.С. академік НАН і НАМН України проф., д.м.н.
Резніков О.Г. академік НАМН України, проф., д.м.н.
Ковзун О.І. д.м.н.
Корпачов В.В. д.м.н., проф.
Олійник В.А. д.м.н., проф.
Кваченюк А.М. д.м.н.
Лучицький Є.В. д.м.н., проф.
Маньковський Б.М. Голова правління Української діабетологічної асоціації, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупіка, чл.-кор. НАМН України, проф., д.м.н.
Караченцев Ю.І. Директор ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», д.м.н., проф.
Кравчун Н.О. д.м.н., проф.

Керівники та представники кафедр ендокринології медичних університетів України

Власенко М.В., д.м.н., проф. Вінницький державний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Прилуцький О.С., д.м.н., проф. Донецький медичний університет
Сергієнко О.О., д.м.н., проф. Львівський державний медичний університет ім. Д. Галицького

Головні позаштатні спеціалісти ОДА зі спеціальності «ендокринологія»

Дунаєва Д.Д. МОЗ АР Крим
Прудіус П.Г. УОЗ та курортів Вінницької облдержадміністрації
Джанкарашвілі Л.О. УОЗ Волинської облдержадміністрації
Маляр К.О. ГУОЗ Дніпропетровської облдержадміністрації
Касярум В.П. УОЗ Донецької облдержадміністрації
Стаховська В.П. УОЗ Житомирської облдержадміністрації
Олексик О.Т., к.м.н. УОЗ Закарпатської облдержадміністрації
Чернікова В.В. УОЗ Запорізької облдержадміністрації
Гаврилюк В.М., к.м.н. ГУОЗ Івано-Франківської облдержадміністрації
Чернявська Н.І. УОЗ Кіровоградської облдержадміністрації
Видиборець Н.В. ГУОЗ Київської облдержадміністрації
Чхетія Т.О. ГУОЗ Луганської облдержадміністрації
Вендзилович Ю.М. ГУОЗ Львівської облдержадміністрації
Гальченко О.М. УОЗ Миколаївської облдержадміністрації
Агафонова О.І. УОЗ та медицини катастроф Одеської облдержадміністрації
Михайлець В.М. ГУОЗ Полтавської облдержадміністрації
Черняк А.О. УОЗ Рівненської облдержадміністрації
Подорога О.І. УОЗ Сумської облдержадміністрації
Гулько Н.Я. УОЗ Тернопільської облдержадміністрації
Смірнов І.І., к.м.н. ГУОЗ Харківської облдержадміністрації
Білорусова І.О. УОЗ Херсонської облдержадміністрації
Мукомела Л.І. УОЗ Хмельницької облдержадміністрації
Бондарець І.А., к.м.н. ГУОЗ та медицини катастроф Черкаської облдержадміністрації
Леонова М.О. ГУОЗ Чернівецької облдержадміністрації
Червякова Л.І. УОЗ Чернігівської облдержадміністрації
Гульчій М.В., д.м.н. ГУОЗ та медичного забезпечення КМДА
Попович О.К. УОЗ Севастопольської міської державної адміністрації

Дослідження впливу дефіциту селену на розвиток дифузного зоба в дітей Чернігівської області

В.І. Кравченко,
О.І. Осадців,
І.М. Андрушишина¹

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

¹Державна установа «Інститут медицини праці НАМН України»

Резюме. Проведено ультразвукове обстеження стану щитоподібної залози та визначено частоту випадків зоба в дітей, відібраних методом рівномірного розподілу з чотирьох районів (Семенівського, Корюківського, Козелецького та Чернігівського) Чернігівської області. Частота випадків зоба серед дітей обстежених районів у середньому сягала 79%. Методом атомно-емісійної спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою досліджено вміст селену в плазмі крові 91 дитини. Середній показник вмісту селену в крові становив $0,032 \pm 0,002$ мг/л, медіана 0,032 мг/л. Дефіцит селену виявлено в усіх досліджених районах області. Медіани йодурії в досліджених районах відповідали зоні слабкого йодного дефіциту (у межах від 67,15 до 93,02 мкг/л) та достовірно не відрізнялися як поміж собою, так і від показника по області в цілому. Виявлено кореляційний зв'язок між рівнями селену в крові та екскрецією йоду в обстежених дітей. Зроблено висновок, що в дітей Чернігівської області чинником розвитку дифузного зоба поряд із дефіцитом йоду є супутній дефіцит селену.

Ключові слова: йод, селен, дифузний зоб.

Основною причиною дифузного зоба є дефіцит йоду, проте в науковій літературі обговорюється значення й інших мікроелементів, зокрема, селену, у виникненні цієї патології. Важливе значення селену в обміні речовин та забезпеченні функції ендокринних залоз знайшло відображення в багатьох статтях та монографіях [1-6].

Есенціальний мікроелемент селен входить

до складу різних білків, перш за все, пероксидаз. Основний механізм дії селену – антиоксидантний. Селен є активним імуномодулятором, важливим чинником захисту ендотелію судин, захисту від ішемічної хвороби серця [7]. Відоме значення селену для протівірусного імунітету [8] та антиканцерогенне значення цього мікроелемента [9,10]. Селен відіграє важливу роль у функціонуванні щитоподібної залози (ЩЗ), яка містить селен у найвищій, порівняно з іншими органами, концентрації. Концентрація селену в ЩЗ залишається відносно високою навіть за дефіциту надходжен-

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

ня цього біологічно активного елемента з їжею [11,12]. Селен входить до складу ферменту йодтиронін-5-дейодинази, що бере участь в обміні тиреоїдних гормонів. Цей фермент каталізує перетворення тироксину (T_4) на фізіологічно активний трийодтиронін (T_3) [13]. Низький рівень селену впливає на баланс тиреоїдних гормонів, зменшуючи співвідношення T_3/T_4 (за нормального забезпечення селеном це співвідношення дорівнює 0,0258-0,0121) [14]. Також селен, як складова частина ферменту глутатіон-пероксидази, захищає тканину ЩЗ від ушкодження перекисом водню, який утворюється в процесі синтезу тиреоїдних гормонів. Існує пряма залежність між споживанням селену і активністю цього ферменту [15]. Супутній дефіцит селену при дефіциті йоду може посилювати прояви йододефіцитних захворювань [13]. Дефіцит селену може бути одним із чинників розвитку дифузного зоба – концентрація селену в плазмі крові мала зворотне відношення до об'єму ЩЗ [16]. Виражений дефіцит селену частково пригнічує зменшення об'єму ЩЗ при профілактиці зоба йодовмісними харчовими продуктами [17]. Дефіцит надходження селену в організм із харчовими продуктами хоча й не є основним чинником розвитку зоба, але відіграє важливу роль при поєднанні дефіциту йоду та селену для розвитку цієї патології [18,19].

Забезпеченість організму селеном визначається рівнем його екзогенного надходження з їжею. Рекомендована добова доза споживання селену для дітей 0-6 місяців становить 6 мкг, для дітей до 1 року – 10 мкг, для підлітків – 26-32 мкг, для дорослих – 26-34 мкг. Найбільшою потреба в селені є у вагітних (28-30 мкг/день) та лактуючих жінок (35-42 мкг/день). Причому поза вагітністю і лактацією потреба в селені у жінок нижча, ніж у чоловіків. Встановлено, що верхній рівень вживання селену, який не викликає інтоксикації, становить до 400 мкг на день [20].

Дослідження вмісту селену в організмі людини в Україні поодинокі [21], а у зв'язку з виникненням патології ЩЗ такі дослідження проводяться нами вперше.

Враховуючи значимість цього мікроелемента для ЩЗ, метою цього дослідження було виявлення його впливу на розвиток дифузного зоба в умовах слабого йодного дефіциту в Чернігівській області.

Матеріали та методи

Методом випадкового вибіркового дослідження з 7300 дітей, які мешкають у чотирьох районах (Семенівському, Корюківському, Козелецькому та Чернігівському) і проходили контроль здоров'я в диспансерному відділенні Чернігівського обласного центру радіаційного захисту та оздоровлення населення, відібрано по 23 дитини з кожного району (з Корюківського району – 22). Серед обстежених дітей було 47 хлопчиків та 44 дівчинки віком 6-12 років. Середній вік обстежених дітей – 10 років. Слід зазначити, що селен накопичується в основному в плазмі крові, а не в її клітинах [22], тому для вивчення забезпеченості селеном досліджували плазму крові, а не цільну кров. Дослідження вмісту селену проводилося після мікрохвильової мінералізації проб плазми крові [23] з подальшим визначенням його вмісту методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою (джерело МУ-2003) на приладі «Optima 2100 DV» фірми Perkin Elmer (США) за рекомендованою методикою [24] в лабораторії аналітичної хімії та моніторингу токсичних сполук ДУ «Інститут медицини праці НАМН України».

У цих же дітей було проведено ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ. УЗД з визначенням розмірів, об'єму та структури залози виконували за допомогою УЗ-сканера «Aloka Prosound 4» з лінійним датчиком 7,5 МГц за методом Brunn [25]. Використовували нормативи об'єму ЩЗ за Циммерманом (2004) [26].

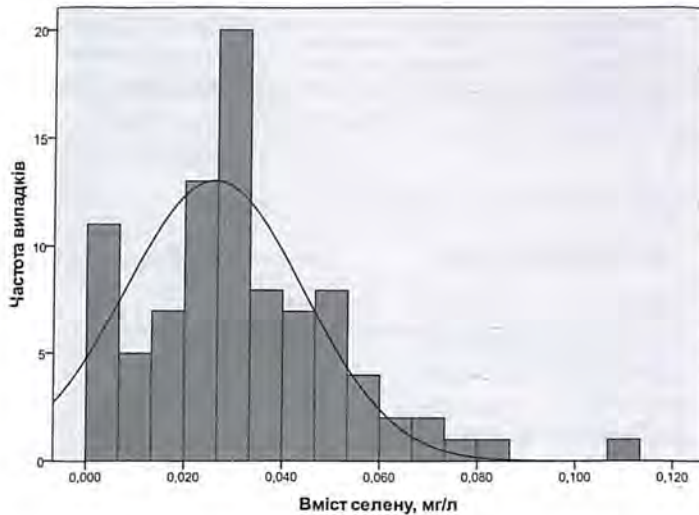
Вміст йоду в сечі визначали церій-арсенітним методом за методикою Sandell-Kolthoff [27] у модифікації Dunn [28]. Статистичну обробку даних проводили згідно з рекомендаціями проведення статистичних досліджень у медицині [29,30] та за допомогою програми SPSS v.16.0.

Результати та їх обговорення

Нижня межа нормального вмісту селену в плазмі крові дітей, згідно з даними літератури, становить 0,08 мг/л [31]. На **рисунку** представлено гістограму розподілу даних вмісту селену в плазмі крові дітей.

Середній вміст селену в 91 дитини з чотирьох районів Чернігівської області визначався в межах $0,032 \pm 0,003$ мг/л (min 0,002 max 0,11; 95 Д.І. [0,028-0,036]). Медіана вмісту селену

Рисунок. Гістограма розподілу даних вмісту селену в плазмі крові дітей Чернігівської області



по досліджених районах області становила 0,032 мг/л.

Враховуючи тотожність клініко-фізіологічних характеристик та зважаючи на невелику кількість обстежених кожної статі, об'єднували показники за двома суміжними віковими групами дітей. В усіх вікових групах дітей вміст селену був нижчим за нормальний рівень. Не спостерігалось достовірної різниці між вмістом селену в плазмі крові у хлопчиків та дівчаток ($p=0,801$ за двовибірковим t -критерієм Стюдента). Дані про вміст селену в плазмі крові залежно від віку та статі наведено в **табл. 1**.

Концентрація селену в сироватці крові в дітей була суттєво нижчою за норму, вміст селену нижче 0,08 мг/л виявлено в 97,8% випадків. Тільки двоє дітей мали рівень селену в плазмі крові вище 0,08 мг/л. Наші дані підтверджують попередні дослідження [21] (**табл. 2**), у яких виявлено дефіцит селену в дітей, що проживали в місті Славутич, територіально розта-

шованому в Чернігівській області, у 1992 році. У 100% дорослих жителів та дітей Славутича спостерігався дефіцит селену.

Було проаналізовано дані вмісту селену в плазмі крові та екскрецію йоду з сечею в дітей по різних районах області. У дітей у Семенівському районі середній вміст селену становив $0,03\pm 0,004$ мг/л, медіана – 0,03 мг/л, розподіл даних правильний ($p=0,2$). Кількість випадків дефіциту селену в Семенівському районі становила 100%. Медіана йодурії дорівнювала 82,07 мкг/л. Дифузний зоб виявлено у 86,9% обстежених. Достовірної різниці між показниками йодурії між Семенівським та іншими районами виявлено не було. За критерієм Манна-Уїтні різниця між показниками йодурії в Семенівському і Корюківському районах дорівнювала $p=0,961$, між Семенівським і Козелецьким – $p=0,839$, між Семенівським і Чернігівським – $p=0,474$.

Середній вміст селену в дітей у Корюківському районі спостерігався на рівні $0,026\pm 0,003$ мг/л та медіана – на рівні 0,026 мг/л, розподіл даних правильний ($p=0,2$). У 100% проб селен містився в межах, нижче норми. Медіана йодурії – 67,15 мкг/л. Частота випадків дифузного зоба в Корюківському районі була 80,9%. Показники йодурії достовірно не відрізнялися від таких по інших районах: між Корюківським і Чернігівським $p=0,337$, між Корюківським і Козелецьким $p=0,816$.

У Козелецькому районі середній вміст селену був $0,36\pm 0,005$ мг/л, медіана була 0,032 мг/л, розподіл даних правильний ($p=0,2$). Дефіцит селену спостерігався в 90,9% дітей. Медіана йодурії була 71,9 мкг/л, частота випадків дифузного зоба 72,7%.

У Чернігівському районі дефіцит селену спостерігався в 95,8% обстежених дітей. Середній вміст селену в плазмі крові дітей був $0,036\pm 0,005$ мг/л, медіана – 0,033 мг/л, дані розподілялися нормально ($p=0,2$). Медіана йодурії спостерігалася на рівні 93,02 мкг/л, а дифузний зоб було помічено в 79,2%. Показники йодурії між цим та іншими районами також достовірно не відрізнялися (між Козелецьким і Чернігівським $p=0,611$).

По всіх 24 районах Чернігівської області та місту Чернігову медіана йодурії становила 80,08 мкг/л [32]. Не було виявлено достовірної різниці поміж показниками йодурії в цих чотирьох районах та по області в цілому. Узагальнені

Таблиця 1. Розподіл вмісту селену залежно від віку і статі

Досліджувана група за віком/статтю	Хлопчики		Дівчатка		Загалом	
	n	$M\pm m, \text{мг/л}$	n	$M\pm m, \text{мг/л}$	$M\pm m, \text{мг/л}$	
Вік, роки	6-7	8	0,035 \pm 0,009	5	0,045 \pm 0,008	0,039 \pm 0,007
	8-9	11	0,034 \pm 0,009	9	0,031 \pm 0,006	0,032 \pm 0,005
	10	12	0,028 \pm 0,004	13	0,025 \pm 0,004	0,027 \pm 0,003
	11	8	0,031 \pm 0,008	8	0,032 \pm 0,006	0,032 \pm 0,005
	12	8	0,039 \pm 0,005	9	0,034 \pm 0,006	0,036 \pm 0,005
	6-12	47	0,033 \pm 0,003	44	0,032 \pm 0,003	0,032 \pm 0,003

дані про забезпеченість дітей селеном та частоту випадків тиреоїдної патології наводяться в **табл. 3**.

Було також проведено порівняння показників вмісту селену в плазмі крові досліджених районів Чернігівської області. Розподіл даних був правильний, отже застосовувалися як параметричні (критерій Стюдента), так і непараметричні (критерій Манна-Уїтні) критерії порівняння.

Дефіцит селену виявлявся в усіх без винятку досліджених районах. Достовірної різниці у вмісті селену в плазмі крові обстежених дітей між різними районами виявлено не було. Так, за двовибірковим t-критерієм

Стюдента різниця між показниками вмісту селену в Семенівському і Корюківському районах дорівнювала $p=0,438$, між Семенівським і Козелецьким $p=0,381$, між Семенівським і Чернігівським $p=0,263$, між Корюківським і Чернігівським $p=0,076$, між Козелецьким і Чернігівським $p=0,852$, між Корюківським і Козелецьким $p=0,132$.

Для визначення впливу селену на розвиток дифузного зоба було оцінено відносний ризик розвитку цього захворювання в дітей, обстежених щодо вмісту селену в плазмі крові. Для оцінки відносного ризику розвитку дифузного зоба при дефіциті селену використовували критерій χ^2 для чотирипільної таблиці спряженості з корекцією за Йетсом.

Відносний ризик розвитку зоба при дефіциті селену становив 0,784 ($p=1,0$), достовірної різниці у вмісті селену в плазмі крові в дітей, хворих на дифузний зоб, та без зоба виявлено не було ($p=0,794$). Можна зробити висновок, що опосередкований дефіцит селену не призводить до розвитку дифузного зоба в Черні-

Таблиця 2. Порівняння вмісту есенційних елементів у плазмі крові дітей, що проживають у північних районах Чернігівської області, за даними досліджень різних років

Мікро-елемент	Діти дошкільного віку, м. Славутич (дослідження 1992 року)			Діти віком 6-12 років, 4 райони Чернігівської області (дослідження 2008-2009 років)		
	n	Вміст елемента в плазмі крові, M \pm m	% випадків дефіциту	n	Вміст елемента в плазмі крові, M \pm m	% випадків дефіциту (за нормативами попередніх досліджень)
Se, мкг/л	35	61 \pm 2	100	91	32 \pm 2	98,9

Таблиця 3. Вміст селену в плазмі крові дітей із тиреоїдною патологією

Район області	Частота випадків зоба в дітей, %	Вміст селену, M \pm m мг/л		% дефіциту селену	
		контроль	у дітей, хворих на зоб	контроль	у дітей, хворих на зоб
Козелецький	72,7	0,029 \pm 0,008	0,037 \pm 0,006	100	90,9
Корюківський	80,9	0,021 \pm 0,006	0,027 \pm 0,004	100	100
Семенівський	86,9	0,039 \pm 0,006	0,028 \pm 0,004	100	100
Чернігівський	79,2	0,035 \pm 0,008	0,037 \pm 0,006	100	95,7
Усього	79,0	0,031 \pm 0,004	0,032 \pm 0,003	100	97,8

Таблиця 4. Вміст селену в плазмі крові та йодурія в дітей чотирьох районів Чернігівської області

Район	Кількість обстежених, n	Вміст селену, (M \pm m) мг/л	% дефіциту селену	Йодурія, (M \pm m) мкг/л	% дефіциту йоду
Козелецький	23	0,36 \pm 0,005	90,9	88,81 \pm 14,12	54,2
Корюківський	22	0,026 \pm 0,003	100	77,71 \pm 9,53	62,5
Семенівський	23	0,03 \pm 0,004	100	94,15 \pm 16,87	72,0
Чернігівський	23	0,036 \pm 0,005	95,7	96,64 \pm 12,27	53,8
Усього	91	0,032 \pm 0,003	97,8	90,0 \pm 7,0	62,0

гівській області.

Узагальнені дані про забезпеченість дітей селеном та йодом наводяться в **табл. 4**.

Виявлено слабку достовірну кореляцію між індивідуальними показниками вмісту селену та йоду ($K=0,254$, $p=0,018$) в обстежених дітей. Це дає підставу вважати, що основним чинником розвитку зоба в Чернігівській області слід визнати дефіцит йоду. Оскільки спостерігається слабка ($K=0,254$) достовірна ($p=0,02$) кореляція між вмістом селену та йоду, селен може відігравати допоміжну роль у розвитку вищезазначеної патології.

Висновки

1. Середній вміст селену в плазмі крові дітей Чернігівської області був суттєво знижений та становив 0,032 \pm 0,003 мг/л.
2. Суттєвої різниці між вмістом селену та частотою випадків зоба в дітей у районах Чернігівської області не виявлено ($p>0,05$), зареєстровано позитивну досто-

вірну кореляцію між показниками йодурії та селену ($K=0,254$ $p=0,018$).

3. Супутній дефіцит селену обтяжує йододефіцитний стан і в комбінації з дефіцитом йоду може впливати на розвиток дифузної зоба.
4. Основним чинником розвитку дифузної зоба в дітей Чернігівської області слід визнати дефіцит йоду.

Література

1. Тронько М. Мікроелементи в ендокринології / Тронько М., Щербак О. // Аспекти фармакології. – 2002. – №10. – С.1-6.
2. Becken G.I. Selenium and endocrine system / G.I. Becken, J.R. Arthur // J. Endocrinol. – 2005. – V. 184. – P. 455-465.
3. Селен в организме человека // В.А. Тутелян, В.А. Княжев, С.А. Хотимченко [и др.] – М.: Изд-во РАМН, 2002. – 218 с.
4. Авцын А.П. Микроэлементозы человека, этиология, классификация, органопатология. / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова // М.: Медицина, 1991. – 496 с.
5. Аникина Л.В. Селен. Экология, патология, коррекция / Л.В. Аникина, Л.П. Никитина // Чита, 2002. – 400 с.
6. Селен в медицине и экологии / Н.А. Голубкина, А.В. Скальный, Я.А. Соколов, А.Ф. Щелкунов // М. – 2002 – 135 с.
7. Барабой В.А. Селен: биологическая роль и антиоксидантная активность / Барабой В.А. Шестакова Е.Н. // Укр. біохім. журнал. – 2004. – Т.76, №1. – С. 23–32.
8. Stambullian M. Selenium deficiency in adults infected with HIV in the era of highly-active antiretroviral therapy / M. Stambullian, M.S. Feliu, C.M. Lopez [et al.] // Proc. Nutr. Soc. – 2008. – V.67, (OCE). – E73.
9. Rayman M.P. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action / M.P. Rayman // Proc. Nutr. Soc. – 2005. – V.64. – P. 527-542.
10. Whanger P.D. Selenium and its relationship to cancer: an update / P.D. Whanger // Brit. J. Nutr. – 2004. – V.91. – P. 11-28.
11. Kohrle J. The trace element selenium and the thyroid gland / J. Kohrle // Biochimie. – 1999. – V.81. – P. 527-533.
12. Zimmermann M.B. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health / M.B. Zimmermann, J. Kohrle // Thyroid. – 2002. – V.12. – P. 867-878.
13. Thomson C.D. The effect of selenium on thyroid status in a population with marginal selenium and iodine status / C.D. Thomson, S.K. McLachlan, Grant A.M. [et al.] // Brit. J. Nutr. – 2005. – V.94. – P. 962-968.
14. Van Lente F. Plasma selenium concentrations in patients with euthyroid sick syndrome / F. Van Lente, R. Daher // Clin. Chem. – 1992. – V.38, N9. – P. 1885-1888.
15. Arthur J.R. Functional indicators of iodine and selenium status / J.R. Arthur // Proc. Nutr. Soc. – 1999. – V.58, N2. – P. 507-512.
16. Derumeaux H. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults / H. Derumeaux, P. Valeix, K. Castetbon [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2003. – V.148, N3. – P. 309-315.
17. Zimmermann M.B. Effect of oral iodized oil on thyroid size and thyroid hormone metabolism in children with concurrent selenium and iodine deficiency / M.B. Zimmermann, P. Adou, T. Torresani [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2000. – V.54. – P. 209-213.
18. Brauer V. Selenium and goiter prevalence in borderline iodine sufficiency / V. Brauer, U. Schweizer, J. Kohrle, R. Paschke // Eur. J. Endocrinol. – 2006. – V.155. – P. 807-812.
19. Erdogan M.F. Endemic goiter, thiocyanate overload, and selenium status in school-age children / M.F. Erdogan, G. Erdogan, H. Sav [et al.] // Biol. Trace Elem. Res. – 2001. – V. 79, N2. – P. 121-130.
20. Vitamin and mineral requirements in human nutrition / [2nd edition]. – World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2004. – 341 p.
21. Спиричев В.Б. Опыт изучения обеспеченности витаминами, кальцием, железом и селеном детского и взрослого населения г. Славутича и коррекции выявленных дефицитов (к 20-летию Чернобыльской аварии) / В.Б. Спиричев, С.В. Комисаренко, Г.В. Донченко [и др.] // Вопр. питания. – 2006. – Т.75, №1. – С.19-29.
22. Мухин Н.А. Клиническое значение дисбаланса микроэлементов / Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, Г.К. Барашков [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2005. – Т.6, Вып.1. – С. 42-45.
23. Юдина Т.В., Гильденскольд Р.С., Егорова М.В. Способ определения тяжелых металлов в крови. Патент а.с. №1497569 от 30.07.89.
24. Методические указания 4.1.1482-03 «Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой». – М.: Минздрав России, 2003. – 16 с.
25. Brunn J. Volumetrie der Schilddrusenlappen mittels real-time-sonographie / J. Brunn, U. Bloch, J. Ruf [et al.] // Deutsche Medizin. Wochenschr. – 1981. – V.106. – P. 1338-1340.
26. Zimmermann M. B. New reference values for thyroid

- volume by ultrasound in iodinesufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report / M.B. Zimmermann, S.Y. Hess, L. Molinari [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – V.79. – P. 231-237.
27. Sandell E.B. Micro determination of iodine by a catalytic method / E.B.Sandell, I.M. Kolthoff // *Microchemica Acta.* – 1937. – V.1. – P. 9-25.
28. Dunn J.T. Methods for measuring iodine in urine. / J.T. Dunn, H.E. Grutchfield, R. Gutekunst, A.D. Dunn // *International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, Netherlands, 1993.* – 71 p.
29. Петри А. Наглядная статистика в медицине. / А. Петри, К. Сэбин // М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
30. Румянцев О.П. Статистические методы анализа в клинической практике / О.П. Румянцев, В.А. Саенко, У.В. Румянцева // *Пробл. эндокринолог.* – 2009. – Т.55, №5. – С. 49-55.
31. Duffield-Lillico A.J. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial / A.J. Duffield-Lillico, M.E. Reid, B.W. Turnbull [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2002. – V.11, N7. – P. 630-639.
32. Кравченко В.І. Дослідження дефіциту йоду в Чернігівській області та шляхи запровадження масової йодної профілактики / В.І. Кравченко, О.І. Осадців, В.В. Марков // *Ендокринологія.* – 2011. – Т.16., №1. – С. 40-48.

Изучение влияния дефицита селена на развитие диффузного зоба у детей Черниговской области

О.И. Осадцев, В.И. Кравченко, И.М. Андрусишина¹

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

¹ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины»

Резюме. Проведено ультразвуковое обследование состояния щитовидной железы у детей четырех районов (Семеновского, Кориюковского, Козелецкого и Черниговского) Черниговской области и определена частота случаев зоба, достигавшая в среднем 79%. Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой изучено содержание селена в

плазме крови 91 школьника. Средний показатель содержания селена в крови равнялся $0,032 \pm 0,002$ мг/л, медиана – 0,032 мг/л. Дефицит селена обнаружен у детей всех обследованных районов области. Медианы йодурии у детей обследованных районов соответствовали зоне слабого йодного дефицита (в пределах от 67,15 до 93,02 мкг/л) и достоверно не различались между районами и по сравнению с областью в целом. Наблюдалась корреляционная связь между уровнем селена в крови и экскрецией йода. Сделан вывод, что сопутствующий недостаточному потреблению йода дефицит селена является важным фактором развития зоба у детей Черниговской области.

Ключевые слова: йод, селен, диффузный зоб.

Study of the impact of selenium deficiency on diffuse goiter development in children of Chernigiv region

V.I. Kravchenko, O.I. Osadtsiv, I.M. Andrusishina¹

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

¹State Institution «Institute of Occupational Medicine, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The authors have carried out an ultrasound examination of thyroid status among children of four districts of Chernigiv region (Semenivka, Koryukovka, Kozelets, and Chernigiv districts), and determined the incidence of goiter cases which averaged 79%. Using a method of atomic-emission spectrometry with inductively bound plasma, selenium content has been studied in blood plasma of 91 school-children. The mean index of blood content of selenium was 0.032 ± 0.002 mg/L, the median was 0.032 mg/L. Selenium deficiency was found in children of all districts under study. The median of ioduria in children from the districts under study was within the range of mild iodine deficiency (67.15 to 93.02 mcg/L), and there were no significant difference within the districts and compared with the region as a whole. A relationship was noted between blood level of selenium and iodine excretion. The authors concluded that selenium deficiency associated with insufficient iodine intake represents an important factor of goiter development in children of Chernigiv region.

Keywords: iodine, selenium, diffuse goiter.

(Надійшло 1 10.2012)

Особливості впливу радіоактивного йоду на фенотип лімфоцитів крові у хворих на рак щитоподібної залози різного віку без віддалених метастазів

Г.А. Замотаєва*,
Н.М. Степура

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

Резюме. У статті наведено результати дослідження фенотипового профілю лімфоцитів периферичної крові хворих на диференційований рак щитоподібної залози різного віку після прийому терапевтичних доз радіоїоду (3205-5000 МБк). Обстежено 27 хворих віком від 19 до 38 років ($29,4 \pm 1,07$) та 46 пацієнтів віком від 39 до 70 років ($52,9 \pm 1,2$). Контрольні групи (20 і 29 осіб) склали донори відповідного віку. Імунофенотип лімфоцитів периферичної крові визначали напередодні та на 6 добу після прийому йоду-131. Встановлено, що в ранні строки після радіоїодотерапії у хворих на рак щитоподібної залози в обох вікових групах змінюється склад лімфоцитів периферичної крові. Загальним для обох груп було зниження вмісту В-лімфоцитів і збільшення відносно норми вмісту регуляторних Т-клітин (Treg) і CD95+ -клітин. Виявлено певні особливості імунологічних порушень у кожній віковій групі. У молодих хворих більших змін зазнав популяційний склад лімфоцитів, тоді як у групі старшого віку істотніше змінювалися маркери активації. Подальше динамічне спостереження хворих, яким проводиться лікування радіоїодом, дасть можливість визначити тривалість порушень, строки та повноту відновлення імунної системи.

Ключові слова: радіоїодотерапія, диференційований рак щитоподібної залози, фенотип лімфоцитів, вік хворих.

На сьогодні найефективнішими методами лікування диференційованих форм раку щитоподібної залози (РЩЗ) є тотальна тиреоїдектомія і післяопераційна радіоїодотерапія (РІТ). Основними цілями радіоїодотерапії є: руйнування залишкової тканини та пухлини при неможливості видалення їх оперативно; видалення суб-

страту, що синтезує тиреоглобулін, визначення якого в подальшому спостереженні дозволить коректно використати його вміст у сироватці крові в якості пухлинного маркера; виявлення та наступна терапія метастазів диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ). За наявності останніх РІТ найчастіше виявляється єдиним методом їх лікування [1, 2].

Загальновідомо, що чутливість клітини до радіаційного впливу залежить від її метаболічної активності, стадії (ступеня) диферен-

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

ціації та швидкості поділу. Лімфоцити, попри невеликі темпи проліферації, мають високу радіочутливість. Залежно від дози опромінення клітини може спричинити її загибель як до вступу в мітоз (так звана інтерфазна смерть), так і під час та після аномального мітозу. Основою інтерфазної загибелі є розвиток апоптозу. При опроміненні всіх клітин, окрім лімфоїдних, інтерфазна загибель відбувається при високих дозах (десятки грей), і лише лімфоцити гинуть при дозі від 0,5 до 3 Гр. Тяжкість та тривалість порушень клітинного складу периферичної крові залежить від масштабів опромінення кровотворної тканини кісткового мозку: дози опромінення, розподілення її в часі, а також від типу іонізуючої радіації.

Переважає кількість публікацій із питань радіаційної імунології стосуються ефекту рентгенівського та гамма-випромінювання. Дослідженню стану імунної системи за умов дії радіоактивних ізотопів йоду присвячено небагато праць. Наявні в науковій літературі дані головним чином стосуються дослідження лімфопоезу та субпопуляційного складу лімфоцитів крові у осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи [3-6]. Так, у результаті тривалого моніторингу стану клітинного імунітету і гіпофізарно-тиреоїдної системи в дітей і підлітків, які зазнали іонізуючого опромінення радіоактивними ізотопами цезію та йоду внаслідок аварії на ЧАЕС, виявлено суттєві зміни в субпопуляційному складі лімфоцитів, а також встановлено зв'язок між ступенем імунологічних порушень і поглинутою щитоподібною залозою дозою [7]. Показано, що наслідки впливу випромінювання на імунну систему можуть зберігатися тривалий час – від 5 до 10 і більше років.

Стосовно радіочутливості субпопуляцій лімфоцитів було виявлено, що В-лімфоцити крові чутливіші, ніж Т-лімфоцити, а чутливість CD4+ та CD8+ клітин приблизно однакова [8]. У перші місяці після опромінення в постраждалих у результаті аварії спостерігалось різке зниження кількості В-лімфоцитів, CD3+ і CD4+ лімфоцитів та дисбаланс субпопуляцій CD4+ та CD8+ клітин [9, 10]. Через 4-6 років після аварії було виявлено зниження кількості Т-лімфоцитів та зміни їх популяційного складу [11, 12]. У віддалені строки після катастрофи в ліквідаторів був виявлений Т-імунodefіцит із вираженим пригніченням популяції хелперів/індукторів (CD4+), а та-

кож знижені рівні CD3+, CD8+ [13, 14].

Разом із тим, слід зазначити, що результати цих досліджень вкрай обмежено можуть бути екстрапольовані на умови РІТ, оскільки, поперше, впливу ¹³¹I зазнають хворі з важкою онкологічною патологією і наявними змінами в системі імунітету, і, по-друге, спектр, дози і умови радіаційного опромінення суттєво різні.

Публікації, що стосуються впливу РІТ на фенотипові показники лімфоцитів у хворих на РЩЗ, поодинокі, проте такі дослідження мають суттєве практичне і наукове значення [15, 16].

Попередніми дослідженнями нами встановлено, що лікувальні та індикаторні активності йоду-131 спричиняють дозозалежні зміни імунологічних показників. Одним із найважливіших чинників, які модифікують ефект опромінення на організм, є вік. Зважаючи на це, є доцільним проведення порівняльного аналізу радіочутливості лімфоцитів різного імунофенотипу та їх функцій залежно від віку хворих, які зазнали терапії радіойодом.

Метою нашої роботи було дослідження субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові у хворих на РЩЗ різного віку.

Матеріали та методи

Обстежено 73 хворих на РЩЗ різного віку: у 68 пацієнтів констатовано папілярний рак щитоподібною залозі, у 5 – фолікулярний. В усіх хворих не виявлено віддалених метастазів. Пацієнти молодшої вікової групи (від 19 до 38 років) проходили лікування у відділенні клінічної радіології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», а хворі старшого віку (від 39 до 70 років) – у відділенні радіонуклідної терапії та лікування радіофармпрепаратами ДУ «Національний інститут раку МОЗ України».

До першої групи увійшло 27 хворих на ДРЩЗ, вік яких у середньому становив 29,4±1,07 років. Серед обстежених: 19 осіб жіночої статі, решта (8) – чоловічої. Другу групу склали 46 пацієнтів старшого віку – 52,9±1,2 років, із них 33 хворих були жіночої статі, 13 – чоловічої. Переважна кількість хворих (більше 70 %) за розповсюдженістю пухлинного процесу належали до групи T₁₋₂. Активність радіойоду, яку отримували хворі, була в межах від 3205 до 5000 кБк. Контролем слугували дві групи донорів, також розподілених за віком: перша група (20 осіб) – від 19 до 36 років (29,2±1,4) і друга в кількості 29 осіб – від 39 до 70 років (52,9±1,2).

Дослідження імунофенотипу лімфоцитів периферичної крові у хворих на РЩЗ проводили напередодні радіойодотерапії та на 6 добу після прийому ізотопу. Ідентифікацію популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові проводили за допомогою методу проточної цитометрії. Для імунофенотипування (визначення експресії поверхневих маркерів) лімфоцитів використовували панель прямо мічених моноклональних антитіл (виробництва «BD Pharmingen», США та «Сорбент», Росія): CD19 (В-лімфоцити); CD3 (загальна популяція Т-лімфоцитів); CD4 (хелпери/індуктори); CD8 (цитотоксичні супресори); CD16 і CD56 (природні клітини-кілери), а також маркери активації лімфоцитів HLA-DR та CD95. Моноклональні антитіла проти CD56 – мічені фікоєритрином (ФЕ), усі інші – флуоресцеїн-5-ізотіоціанатом (ФІТЦ). Для виділення Treg при фенотипічному аналізі проводили оцінку інтенсивності флуоресценції CD25. Серед CD4+CD25+ клітин вирізняють клітини з високою експресією CD25 (власне Treg – CD25^{bright}) і клітини з низькою експресією CD25 – недавно активовані Т-клітини (CD25^{dim}). Підготовку проб здійснювали за стандартним протоколом [17]. Вимірювання проводили на проточному цитофлуориметрі FACScan, оснащеному аргонним лазером із довжиною хвилі 488 нм, із використанням комерційної програми «CellQuest». Для вимірювання флуоресценції за ФІТЦ використовували вузькосмугові фільтри розміром 530/30 нм, ФЕ – 650/30 нм, потужність лазера становила 100 мВт. Аналіз клітин у зразку крові проводили в гейті лімфоцитів.

Отримані дані статистично опрацьовували методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стюдента. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

До початку роботи було отримано інформацію згоду від пацієнтів та позитивне рішення Комісії з медичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Результати та їх обговорення

Вміст лімфоцитів різного фенотипу в периферичній крові, що вказує на належність клітин до тієї чи іншої популяції і субпопуляції, є одним із найінформативніших та найважливіших показників стану імунної системи. Адекватна й

ефективна імунна відповідь потребує взаємодії різних типів імунокомпетентних клітин.

Результати визначення субпопуляційного складу лімфоцитів крові хворих та донорів різних вікових груп представлено в таблиці. За отриманими даними значних відмінностей у субпопуляційному складі лімфоцитів периферичної крові у клінічно здорових осіб різного віку не відзначено. Вірогідна різниця виявлена тільки в кількості природних клітин-кілерів та регуляторних Т-клітин. У молодих донорів вміст CD4+CD25+ клітин на 25% вищий за показники старшої вікової групи ($p < 0,05$), а кількість CD16+CD56+ – в 1,4 рази нижча ($p < 0,01$). Серед осіб похилого і старечого віку частіше визначається знижений вміст CD3+, CD4+ і CD8+ клітин, але ці зміни не вірогідні.

Як свідчать наведені в таблиці дані, загальний напрям змін фенотипу лімфоцитів під впливом радіойоду не залежить від віку хворих.

У молодих хворих на РЩЗ (I гр.) вміст популяції Т-лімфоцитів (CD3+) ще до лікування радіоактивним йодом вірогідно нижчий порівняно з донорами ($p < 0,05$). У хворих II групи середні показники вмісту CD3+ клітин також дещо нижчі за норму, але різниця з контролем є вірогідною лише в групі після РЙТ. Статистично значущих відмінностей між показниками CD3+ до і після прийому радіойоду в обох групах не відмічено.

При аналізі вмісту основних Т-клітинних субпопуляцій – CD4+ і CD8+ клітин у периферичній крові хворих у ранній термін після прийому радіойоду встановлено, що суттєвіші зміни спостерігаються у хворих I групи. Так, вміст CD8+ клітин у молодих хворих після РЙТ збільшується на 25% ($p < 0,01$). Відносна кількість Т-хелперів (CD4+) знижується після РЙТ, але різниця є вірогідною лише порівняно з контролем. У хворих II групи субпопуляційний склад Т-лімфоцитів під впливом радіойоду змінюється незначно порівняно з вихідними показниками. Відзначено дещо підвищений вміст CD8+ лімфоцитів до лікування, який ще більше зростає після РЙТ, і різниця порівняно з контрольними показниками стає статистично значущою ($p < 0,05$). Вміст Т-хелперів до і після РЙТ залишається в межах нормальних значень.

Наслідком дисбалансу субпопуляційного складу лімфоцитів є порушення імунорегуляторного індексу (ІРІ) – співвідношення CD4/CD8. В усіх обстежених хворих на тиреоїдний

рак спостерігали помірне зменшення ІРІ, при цьому залежності від віку не виявлено. Слід зазначити, що хоча показники ІРІ після РІТ нижчі за вихідні в обох групах хворих, але тільки в I групі ці зміни є вірогідними ($p < 0,05$).

Вміст природних клітин-кілерів (ПКК) визначали як пул клітин, що має подвійну експресію маркерів CD16 і CD56 – зрілі циркулюючі ПКК. Вважається, що молекула CD16 бере участь у клітинній цитотоксичності, опосередкованій ПКК. CD56 – адгезійна молекула, друга назва NCAM – neutral cell adhesion molecule. У багатьох хворих в обох групах кількість ПКК дещо вища за показники відповідного контролю. Попри тенденцію до збільшення ПКК в ранні строки після РІТ, не знайдено вірогідного впливу радіоїоду на вміст ПКК в жодній із груп. Вищі показники вмісту CD16+CD56+ клітин спостерігались в осіб старшої вікової групи як у донорів, так і у хворих. На всіх етапах дослідження показники I групи хворих були вірогідно нижчими порівняно з показниками II групи.

Найбільших змін після введення радіоїоду зазнають В-лімфоцити (CD19+), що підтверджує дані наукової літератури про високу радіочутливість цієї популяції клітин. Після РІТ відносна кількість CD19+ лімфоцитів знижувалась у I групі в 1,54 рази ($p < 0,001$), а в II групі – в 1,42 рази ($p < 0,001$). Зменшення вмісту В-лімфоцитів спостерігалось майже в 90% хворих, а в деяких пацієнтів вміст ПКК падав у 2-3 рази.

Статистично значуще зменшення кількості клітин, що експресують маркер активації HLA-DR, виявлено після РІТ тільки в II групі. У групі хворих молодшого віку вірогідних змін показника не відбувалося.

У хворих на РЩЗ рівень експресії Fas-рецептора (CD95) клітинами периферичної крові вищий ($p < 0,05$) за показники донорів і суттєво не відрізняється між групами. Встановлено, що йод-131, застосований у терапевтичних дозах, спричиняє значне збільшення вмісту CD95-лімфоцитів у периферичній крові хворих, принаймні, у перші дні після опромінення. Підвищення рівня спонтанної експресії CD95 по відношенню до вихідних показників виявлено у хворих обох груп: у I-й групі – на 26% ($p < 0,001$), у 2-й групі – на 30% ($p < 0,001$). При цьому різниця з контрольними показниками ще більше посилюється. Збільшення експресії CD95 на мембрані лімфоцитів свідчить про збільшення ймовірності апоптозу цих клітин. Порушення процесів апоптозу призво-

дить до суттєвих розладів в імунній системі, що може проявитися розвитком аутоімунних та лімфопроліферативних захворювань, вторинних імунодефіцитів.

Було проведено спеціальні дослідження щодо визначення субпопуляції регуляторних Т-клітин. Treg клітини формуються в процесі нормального диференціювання в тимусі, а не під дією антигенної стимуляції, тому їх ще називають природними регуляторними клітинами – pTreg. Вважається, що функції регуляторних клітин виконують не всі CD4+CD25+Т-клітини, а лише фракція з високим рівнем експресії CD25 (CD4+CD25^{high}). Їх вміст у людини складає від 2 до 3% загального вмісту периферичних CD4+-клітин. Чисельність і активність регуляторних Т-клітин контролюється генетично. Біологічна функція цих клітин полягає в запобіганні аутоімунним процесам і регуляції імунної відповіді, вони також сприяють нормальному перебігу вагітності та забезпечують захист нормальної мікрофлори кишечника. Негативною стороною супресорних властивостей Treg є допомога малігнізованим клітинам уникнути імунологічного нагляду.

Слід зазначити, що оскільки молекула CD25 експресується як на активованих ефекторних клітинах, так і на Treg, популяція CD4+CD25+-клітин представляє баланс цих двох різних типів клітин, що потребує обережної інтерпретації одержаних даних.

Порівняльний аналіз показників контрольних груп виявив, що вміст CD4+CD25+-клітин в осіб молодого віку на 25,6% вищий, ніж у хворих II групи ($p < 0,05$). На 6 день після введення радіоїоду відносна кількість клітин цього фенотипу помірно збільшується ($p < 0,05$). Такий напрямок змін спостерігався в обох вікових групах хворих.

Отже, дослідження імунофенотипу клітин периферичної крові хворих на РЩЗ різного віку виявило, що вже на 6 добу після прийому радіоїоду в лікувальних дозах суттєво змінюється популяційний склад лімфоцитів. Загальним для обох груп було зниження вмісту В-лімфоцитів і збільшення відносно норми вмісту Treg і CD95+-клітин. Виявлено певні особливості імунологічних порушень у кожній віковій групі. У молодих хворих більших змін зазнав популяційний склад лімфоцитів, у старших – істотніше змінювалися маркери активації. Подальший імунологічний моніторинг хворих різного віку, у тому числі і з віддаленими мета-

Таблиця. Відносний вміст основних субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові хворих на РЩЗ різного віку, % (M±m)

Фенотип лімфоцитів	Здорові донори Вік: 19-36 рр. (29,21±1,40)	Хворі на РЩЗ I вікової групи		Здорові донори Вік: 39-70 рр. (52,89±1,18)	Хворі на РЩЗ II вікової групи	
		до РІТ	після РІТ		до РІТ	після РІТ
CD3+	76,64 ± 1,61	72,44 ± 1,01 ^a	72,04 ± 1,28 ^a	73,67 ± 2,07	69,67 ± 1,61	67,85 ± 2,04 ^{a,c}
CD4+	46,50 ± 1,86	43,04 ± 1,29	41,40 ± 1,23 ^a	42,64 ± 2,20	42,29 ± 1,46	41,46 ± 1,34
CD8+	26,57 ± 1,39	28,92 ± 0,91	33,04 ± 1,19 ^{a,b}	24,09 ± 1,61	27,91 ± 1,24	29,79 ± 1,60 ^a
IPI	1,86 ± 0,17	1,54 ± 0,08	1,31 ± 0,07 ^{a,b}	1,88 ± 0,10	1,64 ± 0,11	1,50 ± 0,11 ^a
CD19+	10,00 ± 0,74	8,68 ± 0,69	5,64 ± 0,51 ^{a,b}	10,42 ± 1,18	8,91 ± 0,73	6,27 ± 0,50 ^{a,b}
CD16+CD56+	13,00 ± 1,48	14,68 ± 1,13	15,88 ± 1,20	18,23 ± 1,37 ^c	20,56 ± 1,90 ^c	24,31 ± 1,77 ^{a,c}
HLA-DR+	19,93 ± 1,63	20,52 ± 1,05	20,48 ± 1,09	16,97 ± 1,23	15,77 ± 1,32 ^c	10,69 ± 1,10 ^{a,b,c}
CD95+	45,14 ± 1,70	50,00 ± 1,51 ^a	62,92 ± 2,03 ^{a,b}	47,59 ± 2,73	55,78 ± 2,74 ^{a,b}	72,54 ± 2,84 ^{a,b,c}
CD4+CD25+	19,36 ± 1,51	18,88 ± 0,75	21,40 ± 0,86 ^b	15,42 ± 1,14 ^c	16,73 ± 1,02	20,87 ± 1,13 ^{a,b}

Примітка: а – вірогідність різниці порівняно з відповідною групою донорів (контроль), б – вірогідність різниці порівняно з показниками до проведення РІТ, с – вірогідність різниці порівняно з показниками I вікової групи.

стазами, у процесі радіоїодотерапії дасть можливість визначити тривалість порушень, строки та повноту відновлення системи імунітету.

Висновки

1. У ранні строки після радіоїодотерапії у хворих на рак щитоподібної залози без віддалених метастазів змінюється фенотип лімфоцитів периферичної крові. Загальний напрямок змін не залежить від віку хворих, але виявлено певні особливості імунологічних порушень у кожній віковій групі.
2. У хворих молодого віку радіоїодотерапія призводить до значного зниження В-лімфоцитів (у 1,54 рази) та імунорегуляторного індексу (у 1,2 рази), помірного збільшення вмісту субпопуляції супресорних/цитотоксичних (CD8+)- лімфоцитів і регуляторних Т-клітин (CD4+CD25+), а також підвищення рівня експресії CD95 (на 25%).
3. Введення терапевтичних активностей йоду-131 пацієнтам старшої вікової групи спричиняє зниження кількості В-лімфоцитів (на 42%) і активованих HLA-DR+-клітин (у 1,5 рази) та збільшення відносно норми вмісту Treg і CD95+-клітин (на 30%).

Література

1. Robbins R.J., Schlumberger M.J. The involving role of the ¹³¹I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma / J. Nucl. Med. – 2005, 46, N 1, 28S-37S.
2. Weigel R.J., McDougall I.R. The role of radioactive iodine in the treatment of well-differentiated thyroid cancer / Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2006, 15, N 3, P. 625-638.
3. Zak K.P., Gruzov M.A., Bolshova E.V. et al. Immunologic status of children with thyroid cancer living near Chernobyl (Flow cytometric and electron microscopic study) / The radiological consequences of the Chernobyl accident: abstr. – 1996, P. 821-823.
4. Зубрихіна Г., Ленская Р., Блиндарь В. Лимфопенические реакции со снижением числа CD2, CD4, CD8, CD19 субпопуляций в крови у детей 7-15 лет, проживающих в селах Красногорского района Брянской области с загрязнением почвы свыше 15 Ки/км²/Гематология и трансфузиология. – 1995. – Т. 40, № 2. – С. 32.
5. Чумак А.А., Базыка Д.А., Беляева Н.В. Субпопуляції иммунокомпетентных клеток у участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы / Иммунология. – 1992. – № 2. – С. 52-55.
6. Чернишов А.В. Особливості субпопуляційного складу лімфоцитів учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС у віддалені терміни / Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. Зб. наукових праць.- вип.9. ІВЦ "Алкон", Київ. – С. 133-136.
7. Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г., Чернышов В.П. и др. Ионизирующее излучение и иммунная система у детей. – Киев: Эксперт. – 2003. – С. 111-175.
8. Комиссаренко С.В., Зак К.П., Хоменко Б.М. и др. Содержание, ультраструктура и функция основных популяций лимфоцитов крови человека / Радиация и иммунитет человека. Влияние малых доз излучения, возникших в результате аварии на ЧАЭС, на клетки кроветворной и иммунной систем человека; под ред. С.В. Комиссаренко и К.П. Зака. – К.: Наукова думка, 1994. – 110 с.
9. Петров Р., Орадовская Н. Итоги трехлетнего иммунологического мониторинга за контингентом лиц, участвующих в ликвидации последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС. – М., 1990. – 206 с.

10. Калинин Н., Баранов А. Характеристика изменений пула лимфоцитов периферической крови после тотального облучения / Радиобиология. – 1990. – Вып. 4, № 30. – С. 563.
11. Михеенко Т.В., Набиуллин П.П., Лозовой В.П. Отдаленные последствия воздействия факторов аварии на ЧАЭС на иммунную систему человека / Тез. Всесоюз. научн. конф. «Иммунный статус человека и радиация». – 1991. – Гомель. – С. 125.
12. Савина Н., Хоптынская С. Нарушение функции тимуса и эндокринного контроля как одна из основ развития позднего пострadiационного иммунодефицита / // Радиационная биология. – 1995. – Т. 35, вып. 4. – С. 463-480.
13. Потапова С.М., Кузьменюк О.И., Потапнев М.П. и др. Оценка состояния Т-клеточного и моноцитарного звеньев у ликвидаторов аварии на ЧАЭС через 11 лет / Иммунология. – 1999. – № 3. – С. 59-62.
14. Тимошевский А.А., Гребенюк А.Н., Калинина Н.В. и др. Состояние клеточного и цитокинового звеньев иммунитета у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС через 10-12 лет после выхода из зоны повышенной радиационной опасности / Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 2001. – Т. 46, № 4. – С. 23-27.
15. Tofani A., Sciuto R., Cioffi R.P. et al. Radioiodine-induced changes in lymphocyte subsets in patients with differentiated thyroid carcinoma / Eur. J. Nucl. Med. – 1999. – V.26, N 8. – P. 824-829.
16. Воронцова Т.В., Янович О.О., Демидчик Е.П. Состояние иммунной системы детей больных раком щитовидной железы, получающих гормональное лечение и радиойодотерапию / Иммунология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 2. – С. 38-45.
17. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека. – М., 2001. – 53 с.

Особенности влияния радиоактивного йода на фенотип лимфоцитов крови больных раком щитовидной железы разного возраста без отдаленных метастазов

Г.А. Замотаева, Н.Н. Степура

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

Резюме. В статье представлены результаты исследования фенотипического профиля лимфоцитов периферической крови у больных дифференцированным раком щитовидной железы разного возраста после приема терапевтических доз радиойода (3205-5000 МБк). Обследовано 27 больных, возраст которых составлял от 19 до 38 лет ($29,4 \pm 1,07$), и 46 пациентов от 39 до 70 лет ($52,4 \pm 1,2$). Контрольные группы (20 и 29 человек) составили доноры соответствующего возраста. Иммунофенотип лимфоцитов периферической крови определяли накануне и через 6 дней

после приема йода-131. Установлено, что в ранние сроки после радиойодотерапии у больных раком щитовидной железы в обеих возрастных группах менялся состав лимфоцитов периферической крови. Общим для обеих групп было снижение уровня В-лимфоцитов и увеличение относительно нормы содержания количества регуляторных Т-клеток (Treg) и CD95+ клеток. Выявлены некоторые особенности иммунологических нарушений в каждой возрастной группе. У молодых больных в большей степени меняется популяционный состав лимфоцитов, а у пациентов старшей возрастной группы – маркеры активации. Дальнейшее динамическое наблюдение больных, которым проводится лечение радиойодом, даст возможность определить длительность, сроки и полноту восстановления системы иммунитета.

Ключевые слова: радиойодотерапия, дифференцированный рак щитовидной железы, фенотип лимфоцитов, возраст больных.

Peculiarities of radioactive iodine effect on blood lymphocyte phenotype in patients with thyroid cancer of different age without distant metastases

G.A. Zamotayeva, N.M. Stepura

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

Summary. The authors present the results of a study of phenotype of peripheral blood lymphocytes in patients with differentiated thyroid cancer of different age after administration of therapeutic doses of radioiodine (3205-5000 MBq). 27 patients aged from 19 to 38 years ($29,4 \pm 1,07$) and 46 patients aged from 39 to 70 years ($52,4 \pm 1,2$) have been followed up. Control groups (20 and 29 subjects) consisted of donors of appropriate age. Immunophenotype was determined the day before iodine-131 intake and on day 6 of iodine-131 intake. It has been established that in early terms after radioiodine therapy, changes in peripheral blood lymphocyte composition were present in patients with thyroid cancer in both age groups. A decreased B-lymphocyte content and an increased Treg and CD95+ cell content compared to normal indices, were common for both groups. Certain peculiarities of immunological disturbances in each age group have been revealed. In young patients greater changes were noted in population composition of lymphocytes, while in the elder age group activation markers underwent more significant changes. A further dynamic follow-up to patients receiving radioiodine therapy will allow to determine the duration of disturbances, the terms and degree of immune system renewal.

Keywords: radioiodine therapy, differentiated thyroid cancer, lymphocyte phenotype, patient's age.

(Надійшла 20.06.2012)

Ендотеліальна функція судин у хворих на рак щитоподібної залози у віддалені післяопераційні строки на тлі супресивної фармакотерапії

О.В. Булат

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

Резюме. За допомогою методів оклюзійної венозної плетизмографії та капіляроскопії було оцінено ендотеліальну функцію периферичних судин резистивного та ємкісного типів, а також морфо-функціональні зміни капілярів у молодих хворих на тлі супресивної фармакотерапії, прооперованих із приводу раку щитоподібної залози у віддалені післяопераційні строки. Виявлено зміни структури капілярів та ендотеліальної функції судин, в основному, за типом вазоконстрикції, що може свідчити про порушення судинної регуляції і розглядатися як чинник раннього розвитку серцево-судинних уражень у таких хворих.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, ендотеліальна дисфункція, судини резистивно-го та ємкісного типів, морфологія капілярів.

На сьогоднішній день кожен четвертий житель України потерпає від різноманітної патології щитоподібної залози (ЩЗ). Більшість із хворих, яким встановлено цей діагноз, становлять люди молодого працездатного віку [1-5].

Відомо, що розлади в роботі ЩЗ здатні істотно дезорганізувати стан серцево-судинної системи через вплив на нейрогуморальну і гемодинамічну регуляцію та метаболізм.

Роль тиреоїдних гормонів в обмінних процесах організму беззаперечна. Окрім калорійного ефекту, участі в розвитку ЦНС та рості організму, вони стимулюють синтез ферментативних білків, підвищують захоплення Ca^{++} клітинами, збільшують концентрацію цАМФ, впливають на транспорт цукрів та амінокислот із клітинних мембран, збільшують чутливість тканин до катехоламінів, діють на всі структури клітини та ядра.

Після тиреоїдектомії з метою запобігання посттиреоїдним ускладненням і задля пригнічення тиреотропної функції передньої долі

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

гіпофіза використовуються супресивні дози тиреоїдних препаратів, зокрема, левотироксину, натрієвої солі синтетичного тироксину, ідентичного гормону, що продукується ЩЗ. Зазвичай хворим, що зазнали тиреоїдектомії, призначають від 150 до 250 мг левотироксину. Такі дози мають повністю задовольняти фізіологічні потреби організму.

Наукові дослідження останніх років переконливо свідчать про те, що порушення в системі кровообігу можуть спричинитися змінами судинного тону та рецепторного апарату судин у результаті виникнення ендотеліальних розладів.

Ендотелій – активний орган, дисфункція якого є патогенетичним чинником розвитку практично всіх серцево-судинних захворювань, а також запальних, автоімунних та канцерогенних процесів [6-13]. Саме ендотелій є місцем утворення чинників релаксації та вазоконстрикції, співвідношення яких зумовлює стан судинного тону [10, 14-16]. До них передусім відносять оксид азоту, який є найпотужнішим із відомих ендогенних вазодилаторів. За фізіологічних умов у стані спокою він утримує судини в дилатованому стані, а також унеможливорює прилипання циркулюючих клітин крові до судинної стінки, інгібує агрегацію тромбоцитів і пригнічує взаємодію тромбоцитів зі стінкою судини [17, 18].

Іншим чинником вазодилатації є простагліцин. Його ефект зумовлюється активацією аденілатциклази, що призводить до збільшення рівня цАМФ, релаксації судин та інгібування агрегації тромбоцитів.

Ендотеліозалежне звуження судин пов'язане як зі зменшенням виділення вазодилатуючих факторів, так і з підвищенням продукції власне констрикторних чинників, одним із найпотужніших серед яких є ендотелін-1. Ефекти цього прозапального медіатора опосередковуються через ендотелінові рецептори, активація яких викликає виразну вазоконстрикцію [19]. Він утворюється з проендотеліну під впливом певних стимулів, основними з яких є гіпоксія або ішемія [20, 21].

Зниження синтезу зазначених вазоактивних медіаторів поряд зі збільшенням утворенням вазоконстрикторів не тільки впливають на судинний тонус, а й сприяють трансформації судинної стінки [22]. Отже, під час розвитку захворювань порушується синтез чинників релаксації та вазоконстрикції, що спричинюють

прямий вазоконстрикторний ефект, стимулюють проліферацію клітин гладенької мускулатури судин, викликають фіброз.

У попередніх дослідженнях доведено [23-25], що у хворих, прооперованих із приводу раку ЩЗ, виникають суттєві порушення з боку електричної активності серця та його вегетативної регуляції, що, у свою чергу, не може не позначитися на стані судин. Периферичні судини вважаються ключовою ланкою кровообігу, адже відомо, що обмін речовин між кров'ю та оточуючими тканинами відбувається саме на рівні капілярів. Стінки кровоносних капілярів позбавлені м'язових елементів і складаються з одного шару плоских ендотеліальних клітин. Саме тому оцінка стану мікроциркуляції за допомогою капіляроскопії є інформативним методом у вивченні функції ендотелію. Проте в літературі даних про вивчення функції ендотелію у хворих, прооперованих із приводу раку ЩЗ, ми не знайшли.

Таким чином, метою дослідження було оцінити ендотеліальну функцію периферичних судин нижніх кінцівок у хворих на рак ЩЗ у віддалені після операції строки (3-5 років спостереження) на тлі супресивної терапії.

Матеріали та методи

Ендотеліальна функція периферичних судин гомілок емкісного та резистивного типів оцінювалася методом оклюзійної венозної плетизмографії (ОКВП) з використанням електроміоплетизмоаналізатора ЕМПА-2-01. Показники розраховувалися за опублікованою методикою Nасkel [26].

Аналізувалися об'ємна швидкість артеріального кровотоку у стані спокою (АК), венозна емкість (ВЕ), яка характеризує розтягненість вен, швидкість спорожнення вен (ШСВ), що є характеристикою скоротливості вен.

Реактивність периферичних судин оцінювалася проведенням 3-хвилинної ішемічної проби з майже повним перекриттям кровообігу на ділянці гомілки. Для цього у проксимальній манжеті, що накладалася на нижню третину стегна, створювався тиск, вищий за систолічний (150-200 мм рт. ст.), який визначався індивідуально для кожного пацієнта після стандартного вимірювання артеріального тиску на ділянці плеча за методом Н.Д. Короткова. За допомогою ішемічної проби було одержано показники максимального артері-

ального кровотоку (МАК) і ступеня розширення артеріальних судин (МАК/АК), що відображає резерв розтягненості артерій.

Для вивчення стану капілярів використовувався стереоскопічний мікроскоп МБА-1. Обстеження проводилося на нігтьовому валику 1-го пальця нижніх кінцівок з урахуванням таких критеріїв: фону, рельєфу сосочкового шару, наявності перикапілярного набряку, розташування, довжини і форми капілярних петель, ширини просвіту капілярних браншів, наявності анастомозів.

Було обстежено 60 хворих (47 жінок і 13 чоловіків), прооперованих із приводу раку ЩЗ (через 3-5 років після операції), віком від 15 до 40 років (середній вік $27,5 \pm 12,5$). Усім хворим у післяопераційному періоді було призначено супресивну дозу L-тироксину або еутироксу (у середньому 175 мг). Результати ОКВП та капіляроскопії у хворих порівнювалися з даними групи контролю та показниками в доопераційному періоді.

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження стану периферичної гемодинаміки за допомогою ОКВП встановлено, що об'ємна швидкість артеріального кровотоку через 3-5 років після тиреоїдектомії становила $3,25 \pm 0,45$ мл/100 мл тк.хв. порівняно з групою контролю ($2,25 \pm 0,12$ мл/100 мл тк.хв.) та хворими на рак ЩЗ в доопераційному періоді ($2,42 \pm 0,81$ мл/100 мл тк.хв.).

Показники максимального артеріального кровотоку становили в групі контролю $12,3 \pm 0,5$ мл/100 мл тк.хв., у хворих на рак ЩЗ до операції – $12,0 \pm 2,0$ мл/100 мл тк.хв., через 3-5 років після тиреоїдектомії – $14,3 \pm 6,5$ мл/100 мл тк. хв. ($p < 0,01$ і $p_1 < 0,05$ порівняно з групою контролю і показником до операції відповідно).

Таким чином, у постоклюзійний період величини МАК збільшувалися відносно до АК в групі контролю у 6,1 рази, у хворих на рак ЩЗ молодого віку – в 5,3 рази (тобто в середньому майже зберігався резерв розтягненості судин резистивного типу), проте через 3-5 років після тиреоїдектомії показник МАК/АК становив лише 4,8, що свідчить про зниження резерву розтягненості судин резистивного типу.

Досліджуючи тонус та еластичність венозних судин, ми встановили, що у віддалені післяопераційні строки показник веноз-

ної ємності дорівнював $2,80 \pm 0,20$ мл/100 мл тк.хв. порівняно з $2,07 \pm 0,14$ мл/100 мл тк.хв. в групі контролю ($p > 0,05$) та $2,23 \pm 0,25$ мл/100 мл тк.хв. у хворих у доопераційному періоді ($p_1 < 0,05$). Швидкість спорожнення вен через 3-5 років після тиреоїдектомії мала тенденцію до збільшення і становила $60,2 \pm 5,0$ мл/100 мл тк.хв. порівняно з контролем і хворими на рак ЩЗ в доопераційному періоді ($49,0 \pm 4,0$ мл/100 мл тк.хв., $p < 0,05$, та $45,0 \pm 6,2$ мл/100 мл тк.хв., $p_1 < 0,01$ відповідно). Слід зауважити, що в доопераційному періоді відповідь судин на поетапне збільшення тиску в проксимальній манжетці відбувалася вже з позначки 10-20 мм рт. ст., тоді як у віддалені терміни після операційного періоду – лише з 40-50 мм рт.ст., а у деяких хворих – із 60 мм рт. ст., тобто реакція судин ємкісного типу була зниженою та уповільненою, що може бути пов'язано з порушенням вегетативної регуляції.

Дані капіляроскопії у 20 хворих, прооперованих із приводу раку ЩЗ, порівнювалися з такими контрольної групи.

Капіляроскопічна картина в осіб контрольної групи характеризувалася прозорим блідо-рожевим фоном. Капілярні петлі (3-4 ряди) розташовувалися вертикально або дещо косо до поверхні і за формою нагадували дамську головну шпильку або вісімку. Артеріальна бранша капілярів була вужчою та коротшою за венозну. Сосочкова лінія фестончаста. Перикапілярний набряк відсутній. Кровопотік був рівномірним та безперервним. Кількість капілярів – 8-14 у полі зору.

У більшості хворих (17 пацієнтів) у віддалені післяопераційні строки спостерігалися зміни капіляроскопічної картини від незначних до виражених.

У 8 хворих спостерігали 2-3 капілярних ряди. Сосочкова лінія була дещо згладженою, спостерігалася незначна мутність фону та незначна деформація капілярних петель, в основному на ділянці венозних браншів. Порушення співвідношення діаметру капілярів проявлялося незначним звуженням або розширенням артеріальних та венозних часток як у декількох капілярних петлях, так і в усіх капілярах. Кровопотік був нормальним, прискореним або уповільненим. Кількість функціонуючих капілярів була дещо збільшеною – 16-18 на 1 мм².

Капіляроскопічна картина 6 хворих характеризувалася блідо-рожевим фоном, помір-

ним або вираженим перикапілярним набряком. Кількість рядів капілярних петель, що проглядалися, становила 1-2. Петлі 1-го ряду укорочені, помірно або значно звивисті. Одна або обидві бранші спазмовано. Капілярний кровопотік був або уповільненим щільним, або уповільненим переривчастим, в окремих капілярах проглядався стаз формених елементів крові. Кількість капілярів на 1 мм² збільшувалася до 20-25.

У 3 хворих капіляроскопічна картина характеризувалася блідо-рожевим, іноді з жовтуватим відтінком, фоном. Сосочкова лінія була згладженою. Перикапілярний набряк – від помірного до вираженого. Спостерігалися невеликі «прогаліни», тобто місця відсутності капілярів. Збережені капілярні петлі були значно звивистими, здебільшого на венозній бранші. Рух формених елементів крові у спазмованих капілярах не проглядався, а в розширених венозних браншах відзначався стаз формених елементів крові.

Виявлені зміни структури капілярів та капілярного кровообігу свідчать про порушення функції ендотелію у хворих, прооперованих із приводу раку ЩЗ, що може бути наслідком зниження метаболізму в тканинах організму.

Із літературних джерел відомо, що ендотелій впливає на судинну проникність [27, 28]. Проте при зниженні функції ЩЗ змінюється розподіл загального альбуміну в організмі. Високобілкові сполуки затримуються у тканинах, у серозних просторах акумулюється рідина, знижується лімфатичний кліренс інтерстиційних рідинних білків [29]. Можливо, наведені чинники здатні порушити динамічну рівновагу між вазодилатуючими та вазоконстрикторними сполуками, що продукує ендотелій, і це певною мірою відбивається на показниках АК, ВС, ШСВ та проникності капілярів у віддалені післяопераційні строки.

Відомо, що ендотелій утворюється в гранулах ендотеліоцитів під впливом певних стимулів, основним з яких є гіпоксія. За допомогою проби на реактивну гіперемію виявлено зниження резерву розтягнення судин резистивного типу (МАК/АК), що свідчить про підвищення вмісту чинників вазоконстрикції, внаслідок чого виникає стан гіпоксії тканин організму. Збільшення кількості відкритих капілярів можна розглядати як компенсаторний механізм, що виникає у стані гіпоксії.

Зміни показників ОКВП та морфології

капілярного русла можуть свідчити про порушення ендотеліальної функції судин у молодих хворих, що підлягали тиреоїдектомії і протягом кількох років перебували на супресивній фармакотерапії. Припустимо, що дози L-тироксину в різні періоди життя можуть бути завищеними або заниженими для певного пацієнта і неповною мірою задовольняти біологічні потреби організму. У подальшому коливання рівнів гормонів можуть поглиблювати та прискорювати розвиток судинних уражень.

Порушення ендотеліальної функції периферичних судин можна вважати передвісником серцево-судинної патології у віддалені після тиреоїдектомії строки. Дослідження периферичного кровообігу в таких пацієнтів можна використовувати для вдосконалення алгоритму довгострокового клінічного нагляду.

Висновки

1. У молодих хворих, прооперованих із приводу раку щитоподібної залози, яким протягом 3-5 років призначалися супресивні дози L-тироксину, виявлено за методом оклюзійної венозної плетизмографії порушення ендотеліальної функції судин із превалюванням вазоконстрикції.
2. За допомогою капіляроскопії виявлено морфо-функціональні зміни, які полягали у збільшенні кількості відкритих капілярів, зміні їх форми, появі перикапілярного набряку, що може розглядатися як компенсаторна реакція ендотелію в умовах гіпоксії у віддалені після тиреоїдектомії терміни.

Література

1. Частота захворювань щитовидної залози серед населення України / И. Матасар, М. Голубникова, В. Водопьянов и др. // Ліки України. – 2002. – № 3. – С. 48-53.
2. Саидова Ф.Н. Современные аспекты диагностики и лечения полинодозного эутиреоидного зоба / Ф.Н. Саидова // Эндокринология. – 2001. – Т. 6, № 2. – С. 40-45.
3. Carditello A. Neoplasie maligne della tiroide: Trattamento chirurgico mediante tiroidectomia totale / A. Carditello, M. Monaco, P. Barresi // Acta chir. Ital. – 1998. – Т.54, N 3. – P. 241-244.
4. Kuma K. Fate untreated benign thyroid nodules: results of longterm follow-up / K. Kuma, F. Matsuzuka, T. Yokagama // World J. Surg. – 1994. – V.18, N4. – P. 495-499.
5. Заместительная и супрессивная терапия тиреоидными гормонами при заболеваниях щитовидной железы /

- Н.Д. Тронько, В.А. Олейник, В.В. Корпачев и др. // *Эндокринология*. – 2001. – Т. 6, № 2. – С. 235-240.
6. Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии и АПФ / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // *Кардиология*. – 2001. – № 5. – С. 100-104.
 7. Лутай М.И. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Ч. 2. Дисфункция эндотелия – ключевое звено патогенеза сердечно-сосудистой патологии и возможные пути её коррекции (роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента) / М.И. Лутай, В.А. Слободской // *Укр. кардіол. журн.* – 2001. – № 4. – С. 91-96.
 8. Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца / Н.А. Мазур // *Тер. архив*. – 2003. – № 3. – С. 84-86.
 9. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая – Харьков: Форсинг. 2000. – 432 с.
 10. Малая Л.Т. Роль эндотелина-1 в патогенезе ИБС и хронической недостаточности кровообращения: специфика фармакотерапии (обзор литературы и собственных исследований) / Л.Т. Малая, Л.Б. Балковая, А.Н. Корж // *Журн. АМН Украины*. – 2000. – Т.6, № 1. – С. 39-53.
 11. Пархоменко А.Н. Распространенность, патогенетическое и прогностическое значение полиморфизма промотора гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острым коронарным синдромом / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, В.Е. Досенко и др. // *Укр. кардіол. журнал*. – 2005. – № 4. – С. 20-26.
 12. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilatation in forearm resistance vessels of human / M. Gerhard, M.A. Roddy, S.J. Creager et al. // *Hypertension*. – 1996. – V. 27. – P. 849-853.
 13. Role of endothelin in deterioration of heart failure due to cardiomyopathy in hamsters increase in endothelin-1 production in the heart and beneficial effect of endothelin-a receptor antagonist on survival and cardiac function / R. Yamauchi-Kohno, T. Miyauchi et al. // *Circulation*. – 1999. – V. 99. – P. 2171-2176.
 14. Бабаджан В.Д. Эндотелин и его роль в патогенезе артериальной гипертензии / В.Д. Бабаджан, О.С. Шевченко, В.Д. Немцова // *Укр. кардіол. журн.* – 1999. – № 6. – С. 70-77.
 15. Визир В.А. Роль эндотелина-1 в прогрессировании сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Е. Березин // *Укр. мед. часопис*. – 2003. – № 3 (35). – С. 5.
 16. Жарова Е.А. Эндотелин: физиологическая активность: Роль в сердечно-сосудистой патологии / Е.А. Жарова, О.Н. Горбачова, Е.Л. Насонов // *Тер. архив*. – 1990. – № 8. – С. 140-145.
 17. Затеишикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А. Затеишикова, Д.А. Затеишиков // *Кардиология*. – 1998. – № 9. – С. 68-80.
 18. Suzuki M. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion / M. Suzuki, D.N. Granger // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 1991. – V.88. – P. 4651-4655.
 19. Насонов Е.Л. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии / Е.Л. Насонов, Ю.Н. Беленков // *Тер. арх.* – 1992. – № 3. – С. 150-157.
 20. Endothelium-derived contracting factors / Th. Luscher, C. Boulanger, Y. Dohi et al. // *Hypertension*. – 1991. – N 19. – P. 117.
 21. Randall M. Vascular activities of the endothelins / M. Randall // *Pharmacol. Ther.* – 1991. – N 50. – P. 73-93.
 22. Поливода С.Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни: Возможности терапевтической коррекции / С.Н. Поливода, Р.А. Сычов, А.О. Соловьев // *Здоров'я України*. – 2005. – № 15-16. – С. 31.
 23. Зубкова С.Т. Стан вегетативної регуляції серцевого ритму у молодих хворих на рак щитоподібної залози у перед- і післяопераційному періодах / С.Т. Зубкова, Ю.В. Булдигіна, С.Я. Варгатиї // *Ендокринологія*. – 2008. – Т.13, № 1. – С. 25-35.
 24. Ковальчук А.В. Особливості автономної регуляції ритму серця залежно від віку на тлі супресивної терапії тироксином у пацієнтів з видаленою щитовидною залозою з приводу диференційованої карциноми / А.В. Ковальчук, С.Т. Зубкова, В.В. Корпачев // *Наукові та практичні проблеми ендокринної патології в різних вікових періодах. Науково-практична конференція з міжнародною участю. Харків. 2006* – С. 37-39.
 25. Wemeau J.L. TSH-Suppressive Treatment and Cardiac Function / J.L. Wemeau, E. Proust-Lemoine, M. Ladsous // *The thyroid and cardiovascular risk // Merck European Thyroid Symposium. Berlin. 2004, June 10-10, P. 73-78.*
 26. Hackel F. Klinische Wertetigkeit und Verlablichkeit Venenverschlub plethysmographischer parameter / F. Hackel // *Dtsch. Ges. Wessen*. – 1974. – Bd. 42. – P. 1981-1985.
 27. Loscalzo J. Endothelial injury, vasoconstriction and its prevention / J. Loscalzo // *Tex. Heart Inst. J.* – 1995. – V. 22, N 2. – P. 180-184.
 28. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R.M. Palmer, E.A. Higgs // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – V. 43 – P. 109-142.
 29. Parving H.H. Mechanisms of edema formation in N. myxedema – increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage / H.H. Parving, J.M. Hansen, S.L. Nielsen et al. // *Engl. J. Med.* – 1979. – V. 301. – P. 460-465.

Эндотелиальная функция сосудов у больных раком щитовидной железы в отдаленные послеоперационные сроки на фоне супрессивной фармакотерапии

О.В. Булат

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

Резюме. С помощью методов окклюзионной венозной плетизмографии и капилляроскопии исследовалась эндотелиальная функция периферических сосудов резистивного и емкостного типов, а также морфо-функциональные изменения капилляров у молодых пациентов, прооперированных по поводу рака щитовидной железы, в отдаленные после операции сроки на фоне супрессивной фармакотерапии. Выявленные изменения эндотелиальной функции сосудов, в основном, по типу вазоконстрикции и структуры капилляров могут свидетельствовать о нарушении сосудистой регуляции и рассматриваться как фактор раннего развития сердечно-сосудистых поражений у таких больных.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, эндотелиальная дисфункция, сосуды резистивного и емкостного типов, морфология капилляров.

Endothelial function of vessels in patients with thyroid cancer at long-term postoperative periods against a background of suppressive pharmacotherapy

O. V. Bulat

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

Summary. Using the methods of occlusive venous plethysmography and capillaroscopy the endothelial function of peripheral vessels of resistant and capacitance types, as well as morphological functional changes in the capillaries of young patients against a background of suppressive pharmacotherapy, operated for thyroid cancer at long-term postoperative periods were investigated. The changes in the capillary structure and endothelial function was revealed mainly by the type of vasoconstriction, which can be evidence of vascular regulation disorder and considered as a factor in the early development of cardiovascular lesions in these patients.

Keywords: thyroid cancer, endothelial dysfunction, vessels of resistant and capacitance types, capillary morphology.

(Надійшла 5.07.2012)

Вазорегулююча функція ендотелію та кісточно-плечовий індекс у жінок постменопаузального віку з гіпертонічною хворобою на тлі субклінічного гіпотиреозу

О.І. Мітченко,
В.Ю. Романов,
М.В. Гвоздик

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Резюме. Проведено дослідження зв'язку субклінічного гіпотиреозу з ендотеліозалежною вазодилатацією плечової артерії та кісточно-плечовим індексом. Обстежено 161 пацієнта жіночої статі (середній вік $63,02 \pm 7,75$ років) із гіпертонічною хворобою, з яких у 47 вперше діагностовано субклінічний гіпотиреоз, у 42 – субклінічний гіпотиреоз (на тлі прийому левотироксину натрію), у 27 – уперше виявлений маніфестний гіпотиреоз та 45 жінок контрольної групи без дисфункції щитоподібної залози. У результаті дослідження встановлено наявність зв'язку між субклінічним гіпотиреозом, ендотеліальною дисфункцією та ураженням артерій нижніх кінцівок. Виявлено, що жінки з гіпертонічною хворобою та субклінічним гіпотиреозом на тлі прийому левотироксину натрію, характеризувалися менш вираженою ендотеліальною дисфункцією порівняно з жінками з субклінічним гіпотиреозом без замісної гормональної терапії.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, кісточно-плечовий індекс, периферичний атеросклероз, субклінічний гіпотиреоз.

У 2010 р. в Україні хвороби системи кровообігу зумовили 66,6% усіх смертей, що є найвищим показником в Європі [1]. Структура захворюваності та смертності населення України характеризується невинним ростом захворювань системи кровообігу, більшість яких патогенетично обу-

мовлена розвитком атеросклерозу. Досвід багатьох країн Європи свідчить про здатність профілактичних програм усунути такі чинники ризику розвитку захворювань, пов'язаних з атеросклерозом, як гіперхолестеринемія, підвищений рівень артеріального тиску та тютюнопаління, і, як наслідок, знижувати захворюваність та смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) на 30-50% [2]. Актуальною проблемою сучасної кардіології є вивчення нових чинників ризику розвитку ате-

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», вул. Народного ополчення, 5, м. Київ, 03151, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

росклерозу й розробка методів їх профілактики, адже це дозволить додатково зменшити рівень серцево-судинної захворюваності та смертності.

Останніми роками активно обговорюється проблема субклінічного гіпотиреозу (СГ) як можливого чинника ризику розвитку атеросклерозу, шляхом формування атерогенної дисліпідемії [3-7]. Актуальність проблеми пов'язана зі значною поширеністю СГ у популяції, так згідно з результатами Вікгемського дослідження, СГ виявлявся у 8-10% жінок віком від 45 до 74 років, а у старших 75 років – у 17,4% випадків. Поширеність СГ у чоловіків була нижчою і становила 1-3% у віці від 18 до 65 років та 6,2% у старших 65 років [8]. Згідно з результатами Фремінгемського дослідження, підвищений рівень ТТГ діагностовано у 5,7% чоловіків та 13,6% жінок, а в Колорадському дослідженні – у 9,5% осіб із 25 862 обстежених [9, 10]. Також високою була частота виявлення СГ серед жінок у Роттердамському дослідженні – 10,8% [11]. Таким чином, СГ характеризується значною поширеністю, особливо серед жінок постменопаузального віку.

За даними низки авторів, СГ характеризується потовщенням комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, що є раннім маркером розвитку атеросклерозу та незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень [12, 13]. Описано зв'язок СГ із розвитком атеросклерозу та підвищенням серцево-судинної смертності [14-16]. Відомими є результати Роттердамського дослідження, в якому при обстеженні випадкової вибірки 1149 жінок віком $69 \pm 7,5$ років, було виявлено зв'язок СГ із більшою поширеністю ознак атеросклерозу аорти та інфарктом міокарда (відношення шансів 1,7 [ДІ 95%: 1,1 – 2,6]) [11].

Незважаючи на вказані результати досліджень, на сьогоднішній день немає сталої точки зору щодо здатності СГ підвищувати кардіоваскулярний ризик, адже чимало робіт не підтверджують наявності зв'язку СГ із дисліпідемією, ендотеліальною дисфункцією, атеросклерозом сонних артерій та ризиком розвитку ІХС [17-21].

Таким чином, дані щодо зв'язку СГ з атеросклерозом суперечливі, тому необхідним є проведення додаткових досліджень для підтвердження чи спростування здатності СГ потенціювати розвиток атеросклерозу і, як наслідок, підвищувати серцево-судинний ризик.

Для діагностики та вивчення атеросклерозу, використовуються численні ультразвукові методики, однією з яких є проба з реактивною гіперемією [28]. Встановлено, що наявність ен-

дотеліальної дисфункції є раннім маркером атеросклерозу [22], а за даними Jambrik Z. зниження ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД) нижче 8,8% із чутливістю 90% та специфічністю 37% виявляє коронарний атеросклероз. Дані, щодо зв'язку СГ та ендотеліальної дисфункції суперечливі, деякі автори відмічають погіршення ендотеліальної функції в пацієнтів із СГ [23], тоді як інші – ні [18].

Ще одним методом діагностики атеросклерозу є визначення кісточно-плечового індексу (КПІ), який дозволяє оцінити наявність та вираженість ураження артерій нижніх кінцівок. Зниження індексу нижче 0,9 із чутливістю 79% та специфічністю 96 % виявляє стеноз понад 50% артерій нижніх кінцівок. Згідно з існуючими рекомендаціями, визначення КПІ необхідно проводити для оцінки кардіоваскулярного ризику, адже зниження індексу нижче 0,9 тісно корелює з серцево-судинною смертністю [24, 25]. Більше того, існують дані, що показники індексу на рівні нижньої межі норми (0,9-1,1) також асоціюються з підвищеним серцево-судинним ризиком [38]. Зв'язок гіпотиреозу та периферичного атеросклерозу вивчено недостатньо, а існуючі дані суперечливі [33, 37].

Метою даної роботи було дослідити наявність атеросклеротичного ураження в жінок постменопаузального віку з артеріальною гіпертензією на тлі субклінічного гіпотиреозу, шляхом оцінки стану вазорегулюючої здатності ендотелію та визначення кісточно-плечового індексу.

Матеріали та методи

Обстежено 161 пацієнта жіночої статі з гіпертонічною хворобою (ГХ) (середній вік $63,02 \pm 7,75$ років), з яких сформовано наступні клінічні групи:

1-група (контрольна група) – 45 жінок без порушень функції щитоподібної залози (середній вік $62,60 \pm 7,07$ років, середній рівень ТТГ – $1,63 \pm 0,87$ мОд/л);

2-група (група дослідження) – 47 жінок із ГХ та субклінічним гіпотиреозом (середній вік $63,11 \pm 8,50$ років, середній рівень ТТГ – $5,74 \pm 1,41$ мОд/л);

3-група (група дослідження) – 42 жінки з ГХ та субклінічним гіпотиреозом на тлі прийому левотироксину натрію («Еутирокс» виробництва компанії Nycomed: a Takeda Company) в середній дозі – $79,73 \pm 38,11$ мкг/добу (середній вік $61,86 \pm 8,83$ років, середній рівень ТТГ – $2,29 \pm 1,42$ мОд/л).

4-група (контрольна група) – 27 жінок із ГХ та маніфестним гіпотиреозом, який вперше було ді-

агностовано у відділі дисліпідемій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (середній вік $62,52 \pm 8,70$ років, середній рівень ТТГ – $12,47 \pm 7,60$ мОд/л).

Для оцінки функціонального стану щитоподібної залози, усім пацієнтам проводилося визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) імунохемілюмінесцентним методом, а за необхідності додатково визначався рівень вільного тироксину (T_4) [26].

Критерій постановки діагнозу «субклінічний гіпотиреоз» – нормальний рівень T_4 та помірно підвищений рівень ТТГ – від 4,01 до 10,0 мОд/л. Критерій постановки діагнозу «маніфестний гіпотиреоз» – значне підвищення рівня ТТГ – понад 10,0 мОд/л або помірне підвищення ТТГ – від 4,01 до 10,0 мОд/л за зниженого рівня T_4 [27].

Визначення вазорегулюючої функції ендотелію проводилося на ультразвуковому діагностичному апараті Omnia №FAE0172 фірми Siemens Medical Inc., США, згідно з Рекомендаціями по ультразвуковій оцінці ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії [28]. Вимірювання діаметра плечової артерії проводилося вище ліктьової ямки, після чого на плече накладалася манжета й на 5 хвилин нагніталася повітря до показника, який на 50 мм рт. ст. перевищував рівень систолічного артеріального тиску даного пацієнта. Через 60-90 секунд після стравлювання повітря проводилось повторне вимірювання діаметра плечової артерії та вираховувалось на скільки відсотків він змінювався. Нормальним показником ЕЗВД вважалося збільшення діаметра плечової артерії більше ніж на 10%.

Кісточково-плечовий індекс визначався за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Omnia №FAE0172 фірми Siemens Medical Inc., США, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [29]. Для розрахунку КПІ, величину систолічного артеріального тиску задньої та передньої великогомілкових артерій ділили на показник систолічного артеріального тиску плечової артерії. Систолічний артеріальний тиск визначали за допомогою кольорового дуплексного сканування відповідних артерій – фіксувався показник манометра в момент появи току крові під час стравлювання повітря з манжети, яка накладалася на плече та нижню третину гомілок. Нормальним вважався індекс від 0,9 до 1,4, тоді як показник нижче 0,9 розцінювався як

доказ атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок.

Статистична обробка отриманих результатів включала створення бази даних і статистичний аналіз за допомогою програми SPSS v.17.0. Оцінка нормальності розподілу вибірки здійснювалася за допомогою теста Колмогорова-Смірнова. При нормальному розподілі, оцінку відмінності між двома групами здійснювали за допомогою t-тесту, а кореляційний аналіз – за методом Пірсона. У випадку ненормального розподілу, для оцінки відмінності між двома групами використовували U-критерій Манна-Уїтні, а для кореляційного аналізу – метод Спірмена. Відмінності вважалися статистично значимими при $p < 0,05$. Отримані результати, представлені як $M \pm m$, де M – середнє арифметичне, m – стандартна похибка середнього арифметичного.

Результати та їх обговорення

У дослідження увійшла 161 пацієнтка, які були співставні за віком та антропометричними даними (табл. 1). У більшості жінок діагностовано ожиріння, переважно першого ступеня, з рівномірним розподілом по групах.

Достовірної різниці за рівнями глюкози в групах не відмічалось, тоді як між рівнями ТТГ виявлено достовірну ($p < 0,01$) різницю.

Усі жінки страждали на гіпертонічну хворобу, переважно II стадії. Тривалість ГХ у групах була співставною й у середньому склала $11,1 \pm 5,1$ р.

Дослідження ліпідного профілю виявило, що в переважній більшості жінок, рівні загального холестерину (ЗХс) та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХсЛПНЩ) перевищували цільові (табл. 2) [30]. Однак, найвищі рівні відмічалися в жінок із СГ та МГ, що відповідає даним літератури та результатам досліджень, які були проведені у відділі дисліпідемій у попередні роки [31].

Аналіз відношення шансів виникнення дисліпідемії в жінок із субклінічним гіпотиреозом ви-

Таблиця 1. Характеристика груп за антропометричними даними, рівнем глюкози, ТТГ та T_4 ($M \pm m$)

Показник	Групи			
	1-а	2-а	3-я	4-а
ОТ (см)	102,1 \pm 11,1	99,7 \pm 10,4	100,5 \pm 12,4	98,8 \pm 8,8
ІМТ (кг/м ²)	32,19 \pm 5,08	31,20 \pm 4,98	32,49 \pm 5,90	31,82 \pm 4,05
Глюкоза (ммоль/л)	5,61 \pm 1,49	5,49 \pm 1,05	5,65 \pm 1,18	5,60 \pm 1,55
ТТГ (мОд/л)	1,63 \pm 0,87	5,74 \pm 1,41*	2,29 \pm 1,42*	12,47 \pm 7,60*
T_4 (нг/дл)	н/в	1,03 \pm 0,13	н/в	0,77 \pm 0,30

Примітка: * – різниця показників достовірна порівняно з такими у хворих 1 групи ($p < 0,01$); н/в – не визначався.

КЛІНІЧНІ ТА ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ • Оригінальні дослідження

явив значний асоціативний зв'язок між наявністю СГ та атерогенною дисліпідемією, а саме: підвищенням рівня ЗХс понад 5 ммоль/л (ВШ [95% ДІ]=13,2 [2,8-61,9]; $p=0,001$) та підвищенням рівня ХсЛПНЩ понад 3 ммоль/л (ВШ [95% ДІ]=23,6 [2,9-188,4]; $p=0,0029$).

Високі рівні ЗХс та ХсЛПНЩ при гіпотиреозі пов'язують зі зниженням активності холестеринезалежного транспортного білка та печінкової ліпази, які забезпечують до 30% зворотного транспорту холестерину; порушенням структури ХсЛПВЩ і апо-А1, зменшенням кількості та чутливості рецепторів ХсЛПНЩ у гепатоцитах із подальшим зниженням печінкової екскреції холестерину та підвищенням рівнів ХсЛПНЩ.

У результаті дослідження вазорегулюючої функції ендотелію, було встановлено, що середні показники ЕЗВД були нижчими нормативних 10% у всіх групах окрім третьої (табл. 3). У переважній більшості жінок спостерігалася ендотеліальна дисфункція, причому найчастіше в групах із СГ та МГ – відповідно у 72,3% та 85,2% хворих.

Привертають увагу достовірно вищі ($p<0,01$) показники ЕЗВД та нижча частота виявлення ендотеліальної дисфункції в групі жінок із СГ на тлі прийому левотироксину натрію порівняно з жінками із СГ без замісної гормональної терапії (ЗГТ), що підтверджує дані літератури про покращання показників ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії на тлі ЗГТ [32].

Аналіз відношення шансів виникнення ендотеліальної дисфункції в жінок залежно від наявності субклінічного гіпотиреозу не виявив достовірного асоціативного зв'язку (ВШ [95% ДІ]=1,9 [0,8-4,5]; $p=0,14$), тоді як при порівнянні жінок із СГ на ЗГТ із жінками без лікування, отримано достовірний негативний зв'язок (ВШ [95% ДІ]=2,5 [1,0-5,9]; $p=0,04$).

Одним із чинників розвитку ендотеліальної дисфункції є утворення окси-ЛПНЩ. Встановлено, що рівень окси-ЛПНЩ значно підвищується у плазмі в пацієнтів із гіпотиреозом, у той час, а замісна терапія левотироксином натрію протягом 3 місяців істотно його знижує [34]. Окрім цього, порушення ЕЗВД у пацієнтів із гіпотиреозом може бути проявом дефіциту вільного трийодтироніну

Таблиця 2. Показники ліпідного профілю ($M\pm m$) в групах обстежених

Показник	Групи			
	1-а	2-а	3-я	4-а
ЗХс (ммоль/л)	5,62±1,23	6,72±1,53 ^а	5,67±1,06	7,14±1,34 ^а
ТГ (ммоль/л)	1,53±0,53	1,58±0,71	1,46±0,78	1,65±0,75
ХсЛПВЩ (ммоль/л)	1,40±0,19	1,46±0,20	1,42±0,19	1,43±0,21
ХсЛПНЩ (ммоль/л)	3,49±1,14	4,44±1,36 ^а	3,55±0,94	5,03±1,18 ^а
ХсЛПДНЩ (ммоль/л)	0,71±0,24	0,74±0,35	0,69±0,37	0,78±0,35
Індекс атерогенності	3,06±0,93	3,60±1,14 ^а	3,04±0,89	4,12±0,93 ^а

Примітка: * - різниця достовірна порівняно з хворими 1 групи ($p<0,01$);
 а - різниця достовірна порівняно з хворими 3 групи ($p<0,01$).

Таблиця 3. Ендотеліозалежна вазодилатація плечової артерії ($M\pm m$) в групах обстежених

Показник	Групи			
	1-а	2-а	3-я	4-а
ЕЗВД, %	8,8±5,8	7,5±4,2 ^а	11,2±5,1 ^а	5,7±5,9 ^а
Відсоток пацієнтів з ЕЗВД<10%	57,8	72,3 ^а	52,4 ^а	85,2 ^а

Примітка: * - різниця достовірна порівняно з хворими 1 групи ($p<0,01$);
 # - різниця достовірна порівняно з хворими 2 групи ($p<0,01$);
 а - різниця достовірна порівняно з хворими 3 групи ($p<0,01$).

Таблиця 4. Показники КПІ в групах обстежених

Показник	Групи			
	1-а	2-а	3-я	4-а
КПІ справа	1,13±0,14	1,05±0,10	0,98±0,21	1,00±0,10
КПІ зліва	1,12±0,13	1,05±0,11	1,04±0,11	0,99±0,12
Середній КПІ	1,13±0,13	1,05±0,11 [*]	1,02±0,17 ^а	1,00±0,11 [*]

Примітка: * - різниця достовірна порівняно з хворими 1 групи ($p<0,01$);
 а - різниця недостовірна порівняно з хворими 2 групи ($p>0,05$).

[35]. Також існують дані про пошкодження ендотелію під дією імунних комплексів на тлі хронічного автоімунного тиреоїдиту [36], що також може посилювати прояви ендотеліальної дисфункції.

За результатами обстеження стану артерій нижніх кінцівок встановлено, що всі групи характеризувалися нормальними середніми показниками КПІ, тобто індекс перебував у межах від 0,9 до 1,4. Однак, у жінок із гіпотиреозом рівні КПІ були достовірно нижчими порівняно з еутиреоїдними жінками 1-ої, тобто контрольної групи (табл. 4). Встановлено, що показники КПІ достовірно не відрізнялися між групами жінок із СГ та СГ на тлі прийому левотироксину натрію.

Таким чином, нижчі показники КПІ в жінок із гіпотиреозом можуть свідчити про наявність у них більш вираженого периферичного атеросклерозу порівняно з жінками без дисфункції щитоподібної залози, що за даними літератури може бути наслідком атерогенної дисліпідемії [15, 33].

Окрім відмінностей рівнів КПІ, у групах відмічено різницю частоти його зниження (табл. 5). Най-

Таблиця 5. Кількість пацієнтів зі зниженням КПІ в групах обстежених

Показник	Відсоток пацієнтів у групах			
	1-а	2-а	3-я	4-а
Зниження КПІ < 0,9	10,3	15,4	17,2	19,0
Зниження КПІ справа	3,4	7,7	10,3	14,3
Зниження КПІ зліва	6,9	10,3	9,5	6,9

Таблиця 6. Коефіцієнти кореляції досліджених показників із рівнем ТТГ у жінок із ГХ

Показник	Коефіцієнт кореляції
Загальний холестерин	0,55
Тригліцериди	0,17
ХсЛПВЩ	0,10
ХсЛПНЩ	0,54
ХсЛПДНЩ	0,26
Індекс атерогенності	0,48
Показник КПІ правої ноги	-0,24
Показник КПІ лівої ноги	-0,20
Наявність захворювання артерій нижніх кінцівок (КПІ < 0,9)	0,06
Показник ЕЗВД	0,21
Наявність ендотеліальної дисфункції (ЕЗВД < 10 %)	0,34

частіше знижений КПІ реєструвався в жінок із СГ та МГ – 15,4% та 19,0% відповідно.

У жінок із СГ на тлі ЗГТ частота ураження артерій нижніх кінцівок достовірно не відрізнялася від жінок із СГ без лікування.

З метою виявлення залежності між рівнями ТТГ, показниками ліпідограми та маркерами атеросклерозу, було проведено кореляційний аналіз (табл. 6).

Виявлено помірний кореляційний зв'язок між рівнями ТТГ, ЗХс ($r=0,55$ $p<0,05$), ХсЛПНЩ ($r=0,54$ $p<0,05$), тоді як зв'язок із індексом атерогенності ($r=0,48$ $p<0,05$), наявністю ендотеліальної дисфункції ($r=0,34$ $p<0,05$) та показником КПІ ($r=-0,24$ $p<0,05$) був слабшим.

Отримані результати підтверджують дані Роттердамського дослідження про наявність зв'язку між субклінічним гіпотиреозом та атеросклерозом у жінок. Нами встановлено, що у жінок постменопаузального віку з гіпертонічною хворобою вираженою атерогенною дисліпідемією та ендотеліальною дисфункцією супроводжується не тільки маніфестний, але й субклінічний гіпотиреоз, що співпадає з результатами досліджень Nah E., Bindels A., Mya M. та інших [3-7, 23]. У свою чергу, вказані зміни можуть призводити до більш значного прогресування атеросклерозу й бути причиною зниження показника КПІ в жінок із гі-

потиреозом порівняно з пацієнтами без тиреоїдної патології. Також ми підтвердили дані Taddei S., Scacccio N., Alibaz O. та ін. щодо можливості коригувати дисліпідемію та покращувати ендотеліальну функцію за допомогою ЗГТ левотироксином натрію [39-41].

Таким чином, у хворих із субклінічним гіпотиреозом встановлено атерогенний потенціал, який реалізується шляхом розвитку гіперхолестеринемії та ендотеліальної дисфункції, тоді як застосування ЗГТ левотироксином натрію знижує серцево-судинний ризик через покращання показників ліпідного профілю та функції ендотелію.

Висновки

1. У жінок постменопаузального віку з гіпертонічною хворобою наявність субклінічного та маніфестного гіпотиреозу асоціювалася з вищою частотою виявлення ендотеліальної дисфункції – у 72,3% та 85,2% відповідно, порівняно з жінками без порушень функції щитоподібної залози – 57,8%.
2. Жінки постменопаузального віку з гіпертонічною хворобою та субклінічним гіпотиреозом мають більш виражені прояви атеросклерозу порівняно з жінками без порушень функції щитоподібної залози, про що свідчить вища частота зниження КПІ (15,4% проти 10,3%) та достовірно нижчі рівні КПІ ($1,05\pm 0,11$ проти $1,13\pm 0,13$).
3. Встановлено, що в групі жінок постменопаузального віку з гіпертонічною хворобою та субклінічним гіпотиреозом на тлі прийому левотироксину натрію («Еутирокс» виробництва компанії Nyscomed: a Takeda Company) спостерігалася нормалізація ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД – 11,2%) на противагу збереженню ендотеліальної дисфункції в жінок із субклінічним гіпотиреозом без замісної гормональної терапії (ЕЗВД – 7,5%), та нижча частота виявлення ендотеліальної дисфункції (у 52,4% хворих) порівняно з жінками, які не приймали левотироксин натрію (72,3% хворих).

Література

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України (Аналітично-статистичний посібник) // Київ – 2011 «СПД ФО «Коломія В.Ю.» – С. 36-46.
2. Коваленко В.М. Настанова з кардіології // К.: МОП-ОН, 2009. – 1368 с.

3. Althaus B.U. et al. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease // *Clinical Endocrinology*. 1988, Vol. 28, P. 157-163.
4. Mya M.M., Aronow W.S. Subclinical hypothyroidism is associated with coronary arterial disease in older persons. // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2002, Vol. 57, P. 658-659.
5. Bindels A.J., Westendorp R.G., Frolich M. et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case finding. // *Clinical Endocrinology*. 1999, Vol. 50, P. 217-220.
6. Ashizawa K., Imaizumi M. et al. Metabolic cardiovascular disease risk factors and their clustering in subclinical hypothyroidism // *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2010, Vol. 72 (5), P. 689-695.
7. Nah E.H., Lee J.G. The relationship between thyroid function and the risk factors of cardiovascular disease at female medical checkups // *The Korean Journal of Laboratory Medicine*. 2009, Vol. 29(4), P. 286-292.
8. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey // *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 1977, Vol. 7, P. 481-493.
9. Sawin C.T., Castelli W.P., Hershman J.M. et al. The aging thyroid: Thyroid deficiency in the Framingham study // *Archives of Internal Medicine*. 1985, Vol. 145, N8, P. 1386-1388.
10. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study. // *Archives of Internal Medicine*. 2000, Vol. 160, P. 526-534.
11. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // *Annals of Internal Medicine*. 2000, Vol. 132, N 4, P. 270-278.
12. Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L., Rosvall M., Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // *Circulation*. 2007, Vol. 115, P. 459-467.
13. Folsom A.R., Kronmal R.A., Detrano R.C. et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Archives of Internal Medicine*. 2008, Vol. 168 (12), P. 1333-1339.
14. Cappola A.R., Ladenson P.W. Hypothyroidism and atherosclerosis // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003, Vol. 88(6), P. 2438-2444.
15. Nicolas Rodondi, Anne B. Newman et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Heart Failure, Other Cardiovascular Events, and Death // *Archives of Internal Medicine*. 2005, Vol. 165, P. 2460-2466.
16. John P. Walsh et. al. Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease // *Archives of Internal Medicine*. 2005, Vol. 165, P. 2467-2472.
17. Vierhapper H., Nardi A., Grosser P. et al. Lowdensity lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. // *Thyroid*. 2000, Vol. 10, P. 981-984.
18. Cabral M.D. et. al. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2009, Vol. 42 (5), P. 426-432.
19. Chiche F., Jublanc C., Coudert M., Carreau V. et. al. Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardiovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients. // *Atherosclerosis*. 2009, Vol 203(1), P. 269-276.
20. Naoyuki Takashima et. al. Characterization of Subclinical Thyroid Dysfunction // *Circulation Journal*. 2007, Vol. 71, No. 2, P. 191-195.
21. Vanderpump M.P. et. al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. // *Thyroid*. 1996, Vol 6(3), P. 155-160.
22. Shavdatuashvili T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism // *Georgian Medical News*. 2005, Vol. 129, P. 57-60.
23. Piero O. Bonetti et. al. Endothelial Dysfunction: A Marker of Atherosclerotic Risk // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003, Vol. 23, P. 168-175.
24. Giuseppe Mancia et al. Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*. 2007 Vol. 28, P. 1462-1536.
25. Joep Perk et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *European Heart Journal*. 2012, Vol. 33, P. 1635-1701.
26. Рыков А.А., Сидорова И.В. Справочник врача // *Лабораторные тесты – Киев, 2008, С. 32-39.*
27. Паньків В.І. Практична тиреоїдологія // *Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011, С. 88-96.*
28. Mary C. Corretti et al. Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery // *Journal of the American College of Cardiology Guidelines for the Ultrasound*. 2002, Vol. 39, No. 2, P. 257-265.
29. Michal Tendera et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases // *European Heart Journal*. 2011, Vol. 32, P. 2851-2906.
30. Мітченко О.І., Лутай М.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування // *Методичні рекомендації. Київ-2011.*
31. Логвиненко А.О. Особливості ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на метаболічний синдром та гіпофункцію щитоподібної залози / Логвиненко А.О., Романов В.Ю., Мітченко О.І. // *Український кардіологічний журнал*. 2009, додаток 1, С. 209.
32. Papaioannou G.I., Lagasse M., Mather J.F., Thompson P.D.

- Treating hypothyroidism improves endothelial function // *Metabolism*. 2004, Vol. 53(3), P. 278-279.
33. Powell J. et al. Raised serum thyrotrophin in women with peripheral arterial disease // *British Journal of Surgery*. 1987, Vol. 74(12), P. 1139-1141.
 34. Duntas L.H., Mantzou E., Koutras D.A. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. // *Thyroid*. 2002, Vol. 12, P. 1003-1007.
 35. Napoli R., Guardasole V., Angelini V. Acute effects of triiodothyronine on endothelial function in human subjects // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007, Vol. 92, P. 250-254.
 36. Taddei S., Caraccio N., Virdis A. et al. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006, Vol. 91, P. 5076-5082.
 37. Michael A. Mazzeffi et al. Hypothyroidism and the risk of lower extremity arterial disease // *Vascular Health and Risk Management*. 2010, Vol. 6, P. 957-962.
 38. Greenland et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults // *Circulation*. 2010, Vol. 122, P. 2748-2764.
 39. Caraccio N., Ferrannini E., Monzani F. et al. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomised placebo-controlled study. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002, Vol. 87, P. 1533-1538.
 40. Taddei S., Caraccio N. et al. Impaired Endothelium-Dependent Vasodilatation in Subclinical Hypothyroidism: Beneficial Effect of Levothyroxine Therapy // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003, Vol. 88 (8), P. 3731-3737.
 41. Alibaz O.F., Yurdakul S. et al. Evaluation of the effect of L-thyroxin therapy on endothelial functions in patients with subclinical hypothyroidism // *Endocrine*. 2011, Vol. 40(2), P. 280-284.

ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ЛОДЫЖЕЧНО-ПЛЕЧЕВОЙ ИНДЕКС У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА

Е.И. Митченко, В.Ю. Романов, М.В. Гвоздик

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины»

Резюме. Проведено исследование связи субклинического гипотиреоза с эндотелийзависимой вазодилатацией плечевой

артерии и лодыжечно-плечевым индексом. Обследован 161 пациент женского пола (средний возраст $63,02 \pm 7,75$ лет) с гипертонической болезнью, из которых 47 имели субклинический гипотиреоз, 42 – субклинический гипотиреоз на фоне приема левотироксина натрия, 27 – с впервые выявленным манифестным гипотиреозом и 45 женщин контрольной группы без дисфункции щитовидной железы. В результате исследования установлено наличие связи между субклиническим гипотиреозом, эндотелиальной дисфункцией и поражением артерий нижних конечностей. Выявлено, что женщины с гипертонической болезнью и субклиническим гипотиреозом на фоне приема левотироксина натрия, характеризовались менее выраженной эндотелиальной дисфункцией по сравнению с женщинами с субклиническим гипотиреозом без заместительной гормональной терапии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, лодыжечно-плечевой индекс, периферический атеросклероз, субклинический гипотиреоз.

ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATION AND ANKLE-BRACHIAL INDEX IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH HYPERTENSION AND SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

O.I. Mitchenko, V.J. Romanov, M.V. Gvozdyk

State Institution «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The aim of the study was to analyze the influence of subclinical hypothyroidism on endothelium-dependent vasodilation of brachial artery and ankle-brachial index. The study involved 161 female patients (mean age 63.02 ± 7.75 years) with hypertension, including the 47 patients with subclinical hypothyroidism (without Levothyroxine treatment) and 42 patients with subclinical hypothyroidism (euthyroid on Levothyroxine treatment), 27 patients with overt hypothyroidism and 45 female without thyroid dysfunction. The research determined the presence of a significant relationship between subclinical hypothyroidism, endothelial dysfunction and lower extremity arterial disease. It was found that women with hypertension and subclinical hypothyroidism receiving Levothyroxine treatment had less pronounced endothelial dysfunction than women with subclinical hypothyroidism without hormone replacement therapy.

Keywords: hypertension, dyslipidemia, endothelial dysfunction, ankle-brachial index, peripheral atherosclerosis, subclinical hypothyroidism.

(Надійшла 4.10.2012)

Особенности состояния углеводного обмена у больных акромегалией

М.Р. Микитюк^{1,2},
О.О. Хижняк¹,
Т.Н. Сулима¹

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

²Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины

Резюме. Проведена оценка частоты и структуры нарушений углеводного обмена у 97 пациентов с акромегалией, в том числе у 21 с акромегалией *de novo*. Нарушения углеводного обмена различной степени выраженности диагностированы у 40,2% больных. При помощи анализа ассоциаций женский пол, возраст и длительность заболевания выделены как предикторы прогрессирования нарушений углеводного обмена у больных акромегалией. Уровень гормона роста и длительность его патологического воздействия определяют стадийность формирования нарушений углеводного обмена у больных акромегалией.

Ключевые слова: акромегалия, гормон роста, инсулиноподобный ростовой фактор-1, нарушения углеводного обмена, сахарный диабет, инсулинорезистентность.

Нарушение гормональной функции любого звена эндокринной системы приводит к развитию патологии многих органов и систем и нарушений метаболизма различной степени выраженности [1]. В частности, дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы может вызывать неконтролируемую клеточную пролиферацию питуцитов с развитием аденомы гипофиза, секретирующей гормон роста (ГР) [2]. На фоне длительной гиперсекреции ГР формируется такое редкое тяжелое заболевание, как акромегалия, для которого, вследствие нарушений всех видов обмена, характерна чрезвычайно яркая и полисимптомная клини-

ческая картина [3]. Акромегалию относят к социально значимым патологиям, поскольку она ассоциируется с ранним наступлением инвалидизации, сокращением продолжительности и ухудшением качества жизни больных [4].

В структуре причин высокой летальности пациентов с этой патологией сахарный диабет (СД) занимает одно из лидирующих положений после сердечно-сосудистой патологии [5]. Эпидемиологические исследования показали, что СД встречается у 19-56% больных акромегалией [6]. Изучение распространенности других нарушений углеводного обмена, к которым относятся гипергликемия натощак (ГН) и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), представляет определенные трудности вследствие малого количества наблюдений и разной этнической принадлежности больных.

* адрес для листування (Correspondence): ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Артема, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

Проведенными исследованиями выявлены значительные колебания распространенности НТГ у больных акромегалией: 31% в исследовании Н. Biering и соавт. [7], 46% в исследовании S. Kasayama и соавт. [8] и 16% в анализе A. Kreze и соавт. [9]. Для получения достоверной информации о частоте ГН у больных акромегалией необходимо привлечение большого количества больных, поскольку и в общей популяции это патологическое состояние достаточно редкое явление [10]. В странах Евросоюза, США и Канаде на протяжении многих лет успешно функционируют реестры больных акромегалией, которые позволяют получать объективную информацию о частоте встречаемости того или иного осложнения, а также о применяемых методах лечения [11]. Отсутствие подобной систематизированной базы данных пациентов с акромегалией в Украине не позволяет составить представление о распространенности и структуре хронических осложнений этого заболевания, к которым относятся, в том числе, и нарушения углеводного обмена.

У больных акромегалией развитие СД ассоциируется с контринсулиновыми эффектами ГР на углеводный и липидный обмен и его свойствами моделировать чувствительность тканей к инсулину и липолитическим агентам [12, 13]. Особенностью СД при этой патологии является высокая инсулинорезистентность, которая признана одним из основных предикторов высокой летальности больных акромегалией от сердечно-сосудистой патологии [14]. В связи с этим определение основных факторов риска (предикторов) формирования нарушений глюкозного гомеостаза является актуальной проблемой для предотвращения высокой летальности пациентов с акромегалией. В исследовании, проведенном J. Nabarro в 80-х годах XX века, было показано, что основными факторами риска развития НТГ являются высокий уровень ГР, возраст больного и длительность самого заболевания [15]. Результаты более поздних исследований показали, что предикторами НТГ, наряду с возрастом пациента [7, 9], являются также наличие сопутствующей артериальной гипертензии и отягощенный по СД семейный анамнез [16].

Целью настоящего исследования было изучить частоту распространенности и структуру нарушений глюкозного гомеостаза в когорте больных акромегалией в Украине, а также влияние некоторых демографических факто-

ров (возраста и пола пациента) и длительности заболевания на его состояние.

Материалы и методы

Обследованы 97 пациентов (60 женщин и 37 мужчин) с акромегалией, в том числе с акромегалией *de novo* (n=21). Верификацию диагноза в случае акромегалии *de novo* и оценку состояния клинико-гормональной ремиссии ранее диагностированного заболевания проводили с учетом международных рекомендаций [17]. У всех обследованных пациентов имела место активная форма заболевания (табл.). Причиной развития заболевания во всех случаях была аденома гипофиза. Средний возраст обследованных составил $48,71 \pm 12,18$ лет, длительность заболевания – от 2 до 38 лет, в среднем $13,1 \pm 6,9$ мес.

С учетом результатов исследования состояния углеводного обмена все больные были разделены на пять групп: 1 – без нарушений углеводного обмена (n=58); 2 – с ГН (n=4); 3 – с НТГ (n=7); 4 – с СД (n=28) и 5 – с инсулинозависимым СД (n=9).

Уровень гликемии натощак определяли в плазме крови глюкозооксидазным методом на анализаторе «Biosen C». Для проведения орального теста толерантности к глюкозе проводили отбор капиллярной крови натощак, а также через 60, 90 и 120 минут после стандартной нагрузки глюкозой (75 г). Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) определяли фотоколориметрическим методом при помощи наборов АО «Реагент» на аппарате «Флюорат-02-АБЛФ-Т».

Забор крови из локтевой вены для гормонального исследования проводили натощак после 8-часового голодания. Иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе Stat Fax 2100 выполнено определение уровней ГР и инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) с использованием стандартных наборов реагентов фирмы «ELISA» (DRG Diagnostics, USA) и уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) – с помощью набора DRG Instruments GmbH (Германия).

Стандартный индекс инсулинорезистентности HOMA2-IR, индекс чувствительности тканей к инсулину HOMA2_S%, индекс, отражающий уровень функциональной активности β -клеток поджелудочной железы, HOMA2_B% вычисляли с помощью HOMA Calculator v2.2. [18].

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc. USA). Для сравнения нескольких групп использовали однофакторный дисперсионный анализ. Результаты представлены в виде $M \pm SE$, где M – среднее, SE – стандартная ошибка. Взаимосвязь между зависимыми и независимыми переменными изучали с помощью регрессионного анализа и множественного регрессионного анализа. Показателями зависимости или ассоциации были коэффициент корреляции (r) и коэффициент детерминации (R_2).

Результаты и их обсуждение

Нарушения углеводного обмена различной степени выраженности были диагностированы у 39 больных (40,2%), в том числе у 29% – СД. Для сравнения в исследовании, проведенном А. Солао и соавт. на 200 пациентах с акромегалией, нарушения углеводного обмена были выявлены у 54% больных [12]. Структура выявленных нарушений у обследованных больных выглядит следующим образом: ГН – у 10,2% ($n=4$), НТГ – у 17,9% ($n=7$), СД – у 71,8% ($n=28$), в том числе в 9 случаях – инсулинозависимый. Высокую частоту СД в анализируемой выборке (29%) по сравнению с другими исследованиями (15,5% [7], 20,3% [19], 22,3% [20]) мы связываем с длительно сохраняющимся неадекватным клинико-гормональным контролем вследствие отсутствия адекватного лечения и поздней диагностикой заболевания (длительность донозологического периода составила от 1 мес. до 23 лет, в среднем $5,2 \pm 4,0$ лет. Как показали результаты польского исследования, проведенного на большой выборке больных ($n > 200$), нарушения глюкозного гомеостаза разной степени выраженности уже имеют место у 46% пациентов с акромегалией *de novo*, в том числе у 20% – СД [7].

При анализе структуры выявленных нарушений гендерные отличия не установлены. В общей группе больных акромегалией не выявлено значимого влияния длительности заболевания ни на один из анализируемых показателей. У женщин степень выраженности нарушений углеводного обмена зависела от длительности заболевания, чего не наблюдалось у мужчин. Установлено, что у женщин с СД длительность заболевания была значимо

большей ($13,9 \pm 2,1$ лет) по сравнению со 2-й и 3-й группами ($p=0,01$) и наибольшей ($21,5 \pm 3,8$ лет) – в 5-й группе по сравнению со всеми другими группами ($p=0,05$). Отсутствие статистически значимой зависимости между длительностью заболевания и степенью нарушений углеводного обмена у мужчин обусловлено, по-видимому, малой выборкой больных ($n=25$).

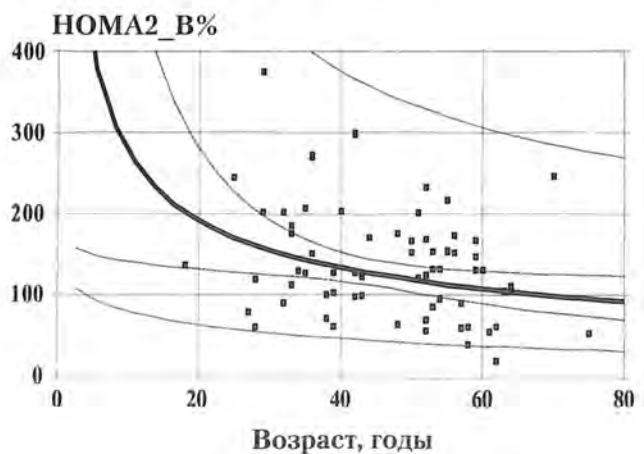
Для оценки влияния длительности заболевания, пола и возраста больного на состояние углеводного обмена проводили анализ наличия ассоциаций между этими переменными.

В общей выборке функциональная активность β -клеток поджелудочной железы, оцениваемая по индексу НОМА2_В%, была обратно пропорциональна возрасту больных ($r=-0,31$; $R_2=9,4\%$; $p=0,01$) (рис. 1).

Регрессионные модели, построенные отдельно по выборкам больных с учетом пола, не выявили этой зависимости. По результатам регрессионного анализа, у женщин установлена зависимость уровня ИРИ от длительности заболевания ($r=-0,43$; $R_2=18,7\%$; $p=0,03$) (рис. 2). Как видно на рисунке 2, по мере увеличения продолжительности заболевания у женщин происходит статистически значимое снижение уровня ИРИ.

Оценка влияния длительности заболевания на инсулин-опосредованное усвоение глюкозы не выявила значимых отличий между мужчинами и женщинами. Несмотря на это, в обеих группах отмечалось снижение чувствительности рецепторов к инсулину до индивидуального для каждого пациента уровня. У женщин, в отличие от мужчин, функциональная

Рисунок 1. Зависимость НОМА2_В% от возраста у больных акромегалией



активность β -клеток поджелудочной железы ассоциировалась с длительностью заболевания ($r=-0,35$; $R_2=12,8\%$; $p=0,04$) (рис. 3). И у мужчин, и у женщин с акромегалией не установлено значимого влияния длительности заболевания на индекс НОМА2-IR.

Индивидуальный анализ каждого конкретного случая показал, что у одних больных, несмотря на длительный анамнез, уровень ГР не превышал 20 нг/мл, в то время как у других – сохранялся постоянно высоким (более 50 нг/мл). Это позволило сделать предположение, что на состояние углеводного обмена может оказывать влияние не столько сама длительность заболевания, сколько перманентно высокий на протяжении какого-то периода уровень ГР. Для подтверждения этого предположения был проведен множественный регрессионный анализ влияния этих переменных на показатели, характеризующие состояние углеводного обмена.

Выявлена прямая пропорциональная зависимость уровня ИРИ от уровня ГР и длительности заболевания как в общей выборке ($p=0,0001$), так и у больных с нарушениями углеводного обмена ($p=0,0001$). У последних сочетанное влияние обеих переменных определяет 71,2% вариальности уровня ИРИ ($R_2=71,2\%$). Снижение уровня ИРИ на фоне сохраняющейся гиперсоматотропинемии по мере увеличения длительности заболевания, по-видимому, можно объяснить истощением функциональных резервов β -инсулярного аппарата поджелудочной железы, что нашло свое подтверждение в полученных результатах ($R_2=67,0\%$; $p=0,0001$).

Сочетанное влияние уровня ГР и длительности заболевания у больных акромегалией приводит к значимому снижению чувствительности рецепторов к инсулин-опосредованному усвоению глюкозы ($R_2=79,3\%$; $p=0,0001$). У больных даже без нарушений углеводного обмена уже имеет место снижение индекса НОМА2_S% ($73,2\pm 7,45\%$) (табл.). Затем, по мере усугубления проявлений нарушений углеводного обмена, отмечается прогрессирующее снижение чувствительности рецепторов к инсулин-опосредованному усвоению глюкозы ($p=0,0001$).

Установлено, что уровень ГР и длительность заболевания определяют 70,9% вариальности индекса НОМА2_IR ($R_2=70,9\%$). С увеличением продолжительности заболевания усугубляются проявления инсулинорезистентности, достигая крайней степени выраженности у больных с СД (табл.).

Рисунок 2. Зависимость уровня ИРИ от длительности заболевания у женщин с акромегалией

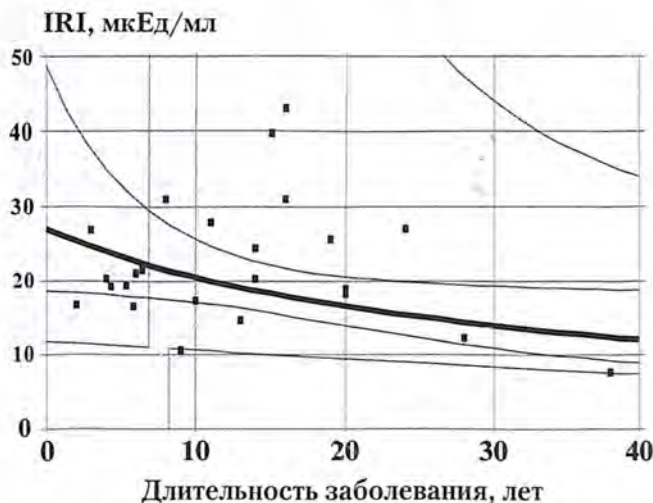
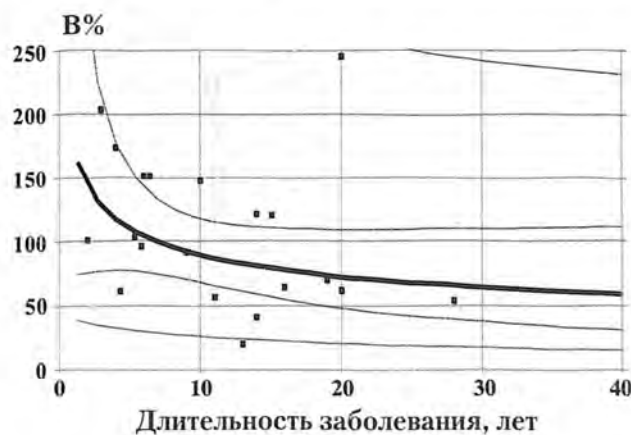


Рисунок 3. Зависимость индекса НОМА2_В% от длительности заболевания у больных акромегалией



С учетом полученных результатов «эволюцию» нарушений углеводного обмена у больных акромегалией можно представить следующим образом: длительно сохраняющаяся гиперпродукция ГР вызывает прогрессирующее снижение чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулин-опосредованному усвоению глюкозы. По мере прогрессирования заболевания адаптация островкового аппарата поджелудочной железы к сниженной чувствительности к инсулину на периферии проявляется в повышении продукции инсулина и развитии гиперинсулинемии; фаза гиперинсулинемии на фоне длительно сохраняющейся гиперпродукции ГР приводит к истощению резервных возможностей β -клеток островков поджелудочной железы и манифестации СД.

Таблиця. Показатели углеводного обмена и гормонального статуса больных акромегалией (M±SE)

Показатель	Группа 1 (n = 58)	Группа 2 (n = 4)	Группа 3 (n = 7)	Группа 4 (n = 28)	Группа 5 (n = 9)	p
Возраст, годы	45,1±1,69	48,2±5,74	44,3±4,68	53,9±2,63	52,8±3,82	¹⁻⁴ <0,01 ¹⁻⁵ <0,05
Длительность заболевания, годы	12,7±1,30	6,10±4,20	10,20±3,40	15,40±2,00	15,70±2,90	²⁻³ <0,01
Гликемия натощак, ммоль/л	5,11±0,29	6,19±1,00	6,00±0,82	8,03±0,46	10,2±0,67	¹⁻⁴ <0,01 ¹⁻⁵ <0,01 ⁴⁻⁵ <0,01
HbA _{1c} , %	4,95±0,18	6,11±0,62	5,52±0,5	7,18±0,29	8,29±0,41	¹⁻⁴ <0,01 ¹⁻⁵ <0,01 ⁴⁻⁵ <0,01
ИРИ, мкЕд/мл	20,01±2,35	19,17±8,93	17,8±6,91	22,3±3,5	-	
НОМА2_IR	2,1±0,19	2,56±0,73	2,32±0,56	3,22±0,3	-	¹⁻⁴ <0,01
НОМА2_S%	73,2±7,45	39,2±27,5	51,66±21,35	35,11±11,25	-	¹⁻⁴ <0,01
НОМА2_B%	161,4±10,3	116,7±38,1	139,2±29,5	101,2±15,5	-	¹⁻⁴ <0,01
ГР, нг/мл	21,07±3,5	20,72±11,9	29,76±15,8	24,83±5,4	31,93±8,4	
ИРФ-1, нг/мл	479,5±42,2	572,0±157,8	868,2±111,5	468,2±62,7	373,2±91,1	¹⁻³ <0,01 ³⁻⁴ <0,01 ³⁻⁵ <0,01

Выводы

1. Нарушения углеводного обмена разной степени выраженности диагностированы у 40,2% больных акромегалией. В структуре выявленных нарушений гомеостаза глюкозы наибольший удельный вес принадлежит СД (72%).
2. Женский пол, возраст и длительность заболевания являются предикторами прогрессирования нарушений углеводного обмена у больных акромегалией.
3. У больных акромегалией уровень повышения ГР и длительность его патологического воздействия определяют стадийность формирования нарушений углеводного обмена – от гипергликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе до развития манифестного сахарного диабета.

Литература

1. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. // Пер. с англ. – СПб. – М.: «Невский Диалект» - «Издательство БИНОМ», 2001. – С. 28-62.
2. Shimon I. Pituitary tumor pathogenesis / I. Shimon, S. Melmed // J. Clin. Endocr. Metab. – 1997. – V.82, N 6. – P. 1675-1681.
3. Караченцев Ю.И. Акромегалия и гигантизм / Ю. Караченцев, О. Хижняк, М. Микитюк, В. Куцын. – К.: Старт Полиграф, 2010. – 128 с.
4. Holdaway I.M. Factors influencing mortality in acromegaly / I.M. Holdaway, R.C. Rajasoorya, G.D.

- Gamble // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – V. 89. – P. 667-674.
5. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly / C. Rajasoorya, I.M. Holdaway, R. Wrightson [et al.] // Clin. Endocrinol. – 1994. – V. 41. – P. 95-102.
6. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management / A. Colao, D. Ferone, P. Marzullo, G. Lombardi // Endocrine Rev. – 2004. – V. 25, N 1. – P. 102-152.
7. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome / H. Biering, G. Knappe, H. Gerl, H. Lochs // Acta Med. Aust. – 2000. – V. 27. – P. 27-31.
8. Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients / S. Kasayama, M. Otsuki, I. Takagi et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2000. – V. 52. – P. 549-555.
9. Kreze A. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly / A. Kreze, E. Kreze-Spirova, M. Mikulecky // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2001. – V. 34. – P. 1429-1433.
10. Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). / J. Yeboah, A.G. Bertoni, D.M. Herrington et al. / J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – V. 58, N 2. – P. 140-146.
11. Хижняк О.О. Аналіз національних реєстрів хворих на акромегалію закордонних країн і власні спостереження / О.О. Хижняк, М.Р. Микитюк // Ендокринологія. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 107-114.
12. Rizza R.A. Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired

- suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization / R.A. Rizza, L.J. Mandarino, J.E. Gerich // *Diabetes*. – 1982. – V. 31. – P. 663-669.
13. Miller N. Effects of Growth Hormone on Glucose, Lipid, and Protein Metabolism in Human Subjects / N. Muller, J.O.L. Jrgensen // *Endocrine Rev.* – 2009. – V. 30, N 2. – P. 152-177.
 14. Abnormalities in glucose homeostasis in acromegaly. Does the prevalence of glucose intolerance depend on the level of activity of the disease and the duration of the symptoms? / M. Stelmachowska-Bana, P. Zdunowski, W. Zgliczy ski / *Endokrynol. Pol.* – 2009. – V. 60, N 1. – C. 20-24.
 15. Nabarro J.D.N. Acromegaly. // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1987. – V. 26. – P. 481-512.
 16. Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly. / M.L. Jaffrain-Rea, C. Moroni, R. Baldelli[et al.] / *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2001. – V. 54, N 2. – P. 189-195.
 17. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement/ A. Giustina, A. Barkan, F.F. Casanueva, F. Cavagnini // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – V. 85, N 2. – P. 526-529.
 18. www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php
 19. Goiter, cardiovascular and metabolic disorders in patients with acromegaly. / F. Golkowski, A. Krzentowska-Korek, A. Baldys-Waligorska, A. Hubalewska-Dydejczyk / *Endocr. Regul.* – 2011. – V. 45, N 4. – P. 191-197.
 20. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry / S. Fieffe, I. Morange, P. etrossians et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – V. 164, N 6. – P. 877-884.

на акромегалію *de novo*. Порушення вуглеводного обміну різного ступеня виразності діагностовано в 40,2% хворих. За допомогою аналізу асоціацій жіночу стать, вік хворого і тривалість хвороби виділено як предиктори прогресування порушень вуглеводного обміну у хворих на акромегалію. Рівень гормону росту і тривалість його патологічного впливу визначають стадійність формування порушень вуглеводного обміну у хворих на акромегалію.

Ключові слова: акромегалія, гормон росту, інсуліноподібний ростовий фактор-1, порушення вуглеводного обміну, цукровий діабет, інсулінорезистентність.

State of carbohydrate metabolism in patients with acromegaly

M. Mykytyuk^{1,2}, O. Khyzhnyak¹, T. Sulima¹

¹State Institution «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»; ²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine Ministry of Public Health

Summary. The authors have assessed the frequency and structure of carbohydrate metabolism in 97 patients with acromegaly, including 21 *de novo* patients with acromegalia. A disturbance of carbohydrate metabolism was diagnosed in 40.2% of patients. The effects of patient's age, gender and duration of disease on carbohydrate metabolism were determined by means of an analysis of associations of these factors with basic indices of carbohydrate metabolism. Growth hormone level and duration of its pathological influence define the stage of disturbance of carbohydrate metabolism in patients with acromegaly.

Keywords: acromegaly, growth hormone, insulin-like growth factor 1, disturbance of carbohydrate metabolism, diabetes mellitus, insulin resistance.

(Надійшла 18.07.2012)

Особливості стану вуглеводного обміну у хворих на акромегалію

М.Р. Микитюк^{1,2}, О.О. Хижняк¹, Т.Н. Сулима¹

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»; ²Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Резюме. Проведено оцінку частоти і структури порушень вуглеводного обміну в 97 хворих на акромегалію, у тому числі 21 –

Оцінка діагностичної ефективності еластографії хвилі зсуву у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольним стеатогепатозом

П.М. Боднар¹,
О.Б. Динник²,
Г.П. Михальчишин¹,
Н.М. Кобиляк¹

¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

² Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

Резюме. Доведено високу діагностичну ефективність еластографії хвилі зсуву методом «візуалізації жорсткості за допомогою хвиль зсуву» (SWEI) у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки. Метод базується на підвищенні жорсткості печінки у хворих із неалкогольним стеатогепатозом. Збільшення жорсткості печінки асоційоване з вираженістю жирового гепатозу, інсулінорезистентністю та ожирінням. Інформативність методу підвищувалася при зростанні ступеня жирової інфільтрації понад 30%. Порогове значення жорсткості печінки, при якому діагностувався виражений гепатоз, становило >6,8 Кпа, для диференційної діагностики середнього та важкого ступеня гепатозу його значення визначено на рівні >7,95 Кпа.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатогепатоз, еластографія хвилі зсуву.

У 1980 р. J. Ludwig уперше описав картину ураження печінки, подібну до змін при алко-гольному гепатиті, в осіб, які не вживали гепатотоксичних доз алкоголю [1]. На наявність «діабетичної гепатопатії» у хворих на цукровий діабет (ЦД) ми звернули увагу ще в 1987 р. [2].

Поняття неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) об'єднує спектр клініко-морфологічних змін, представлених стеатозом, неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), фіброзом (ФП) і цирозом (ЦП), що розвиваються в пацієнтів, які не вживають алкоголь у гепатотоксичних дозах (не більше 40 г етанолу на добу для чоловіків і не більше 20 г – для жінок) [3-6]. У більшості випадків НАЖХП має первинне походження і строго пов'язана з наявністю інсулінорезистентності (ІР) та па-

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

тологічних станів, пов'язаних із нею: метаболічним синдромом (МС), ожирінням, ЦД 2 та дисліпідемією [7-10]. Серед вторинних причин, які призводять до НАЖХП, виділяють розлади харчування (швидка втрата ваги, синдром мальнутриції), метаболічні (абеталіпопротеїнемія, ліподистрофія) та медикаментозні (глюкокортикоїди, метотрексат, тамоксифен) чинники, екзогенні гепатотоксини (органічні розчинники, мікотоксини, фосфор), хірургічне втручання (гастропластика), а також дисбактеріоз, дивертикул тонкої кишки, запальні захворювання кишечника [11, 12].

На сьогоднішній день не існує точних неінвазивних методів діагностики НАЖХП, тому пошук нових методів триває.

Сьогодні найперспективнішими для клінічного застосування є методи визначення жорсткості або, навпаки, еластичності тканини печінки, тобто еластографія [13-17]. Умовно даний метод за фізичним принципом можна поділити на соноеластографію та магнітно-резонансну еластографію (рис. 1) [18].

Спільним в усіх цих методиках є вимірювання руху тканин під дією навантаження з подальшою реконструкцією просторового розподілу модуля жорсткості зсуву. Компресія тканин споріднює ці методи еластографії з пальпацією, під час якої також використовується зовнішнє механічне навантаження. В одному з перших запропонованих еластографічних методів механічне навантаження є зовнішнім, як і при пальпації, і створюється за допомогою м'якого натиснення на тканини стандартним УЗ датчиком. Тиск деформації по суті є статичним і тому даний метод називається статичною або компресійною УЗ-еластографією. Компресійна еластографія (КЕ) вперше описана Orfi та ін. на початку 90-х років ХХ століття [19].

Використовуючи КЕ, Лі та ін. [20] запропонували чотирьохбальну шкалу для кількісної оцінки та градації ступенів жирової інфільтрації паренхіми печінки. Згідно з даними

дослідників, у 91,1% осіб у групі контролю жирової інфільтрації паренхіми печінки оцінювалася 1 балом, 2 балами – у 91,3% хворих із легким ступенем стеатогепатозу, 3 балами – у 87,1% і 4 балами – у 85% хворих із середнім та важким ступенем стеатогепатозу, відповідно. Кількість балів пропорційно збільшувалася з виразністю стеатогепатозу, і при важкій формі чутливість та специфічність становила відповідно 97,14% і 91,11%.

КЕ має ряд обмежень, а саме, вона дозволяє проводити обстеження тільки поверхнево розташованих структур, не стандартизована і, отже, суб'єктивна в оцінці. Основним її недоліком є неможливість проведення кількісної оцінки жорсткості тканин.

Наступним кроком у дослідженні методів оцінки жорсткості печінкової паренхіми став метод вібросоноеластографії [21]. У даному методі зовнішнє навантаження є динамічним, вібрації звукової частоти в тканинах створюються під дією зовнішніх вібраторів. Метод вібраційної або транзиторної еластографії (ТЕ) реалізується за допомогою апарату FibroScan («EchoSens», Франція) [22].

ТЕ демонструє хороші результати для виявлення вираженого ФП (F3) і ЦП (F4) у хворих із хронічним вірусним гепатитом С (ХГС) [23], гепатитом В (ХГВ) [24], алкогольною хворобою печінки (АХП) [25] та НАЖХП [26].

ТЕ – єдиний метод оцінки ФП, за допомогою якого накопичено велику кількість даних,

Рисунок 1. Види еластографії



отриманих у контрольованих дослідженнях. Це дало можливість провести метааналіз, за результатами якого у хворих із хронічними гепатитами на стадії F4 сумарна діагностична чутливість TE становила 87% (95% ДІ: 84-90%), специфічність 91% (95% ДІ: 89-92%). У 7 дослідженнях, в яких наведені дані у хворих зі стадіями хвороби F2-F4, сумарна чутливість становила 70% (95% ДІ: 67-73%), а специфічність – 84% (95% ДІ: 80-88%) [27].

Lupsog та ін., використовуючи одновимірний регресійний аналіз, продемонстрували, що показник жорсткості вірогідно корелює з ФП ($p < 0,0001$), стеатозом ($p < 0,0001$), балонуванням ($p = 0,001$) і некрозапальними змінами ($p = 0,002$) у пацієнтів із НАСГ. Проте при багатофакторному аналізі лише для ФП спостерігався достовірний кореляційний зв'язок ($p < 0,0001$) [28].

Обмеженнями TE є асцит (хвилі зсуву не поширюються в рідині), вузькі міжреберні проміжки (неможливо встановити зонд у міжребер'я), абдомінальне ожиріння.

FibroScan є перспективною апаратурою для кількісної оцінки ФП, але не стеатозу. Саме тому Sasso та ін. (EchoSens, Франція) розробили новий метод для кількісної оцінки ступеня стеатогепатозу – CAP (Controlled Attenuation Parameter). Функція CAP – визначення величини згасання ультразвуку, що відповідає зменшенню амплітуди ультразвукових хвиль при їх розповсюдженні через тканину печінки. Sasso та ін. на 115 хворих із гістологічно підтвердженим ступенем стеатозу (42 пацієнти з ХГС, 17 із ХГВ, 39 з АХП і 17 із НАЖХП) вивчили діагностичну ефективність CAP. Середній ІМТ хворих становив 25 ± 4 кг/м². CAP значно корелює зі ступенем стеатозу ($p = 10-16$). При накопиченні ліпідів у паренхімі печінки більш ніж на 10% і 33% AUROC для цього методу відповідно дорівнювала 0,91 і 0,95 [29].

На сьогодні найперспективнішими є методи, в яких навантаження і деформації створюються локально, тобто безпосередньо в середині тканини. Для навантаження американські вчені запропонували використовувати силу радіаційного тиску потужного сфокусованого ультразвукового пучка хвиль [30]. Радіаційний тиск сфокусованого пучка в тканині обмежується в основному фокальною областю, що дозволяє говорити про своєрідний віртуальний акустичний палець. Звідси первинна назва методу – «віддалена акустична пальпація»

(Acoustic Remote Palpation, ARP), яку зараз найчастіше вживають для позначення всієї сукупності методів, в яких використовується сила радіаційного тиску.

Водночас у межах методу акустичної пальпації інтенсивно розробляються вже кілька істотно різних модифікацій. Величиною, яка безпосередньо аналізується в одній із них, є «візуалізація за допомогою акустичної радіаційної сили» (Acoustic Radiation Force Imaging, ARFI) [13]. Це величина, яка індукується імпульсною радіаційною силою зсуву частинок тканини як у фокальній області, так і поза її межами.

Стеатогепатоз є важливим чинником, що впливає на результати вимірювання жорсткості методом ARFI у хворих із НАЖХП. Yoneda та ін. продемонстрували, що у хворих із НАЖХП без ФП спостерігається сповільнення швидкості хвиль зсуву (ХЗ) порівняно зі здоровими. Вчені припустили, що внаслідок накопичення ліпідів у паренхімі печінка стає м'якшою [31].

Інший метод візуалізації жорсткості зсуву тканин заснований на визначенні швидкості розповсюдження ХЗ, джерелом яких є імпульсна сила радіаційного тиску у фокальній області, яка дозволяє обчислити модуль Юнга за величиною виміряної швидкості. Ця ідея отримала назву «візуалізація жорсткості за допомогою хвиль зсуву» (Shear Wave Elasticity Imaging, SWEI).

Публікації про застосування еластографії хвилі зсуву (ЕХЗ) у клінічній практиці представляють собою опис попередніх досліджень.

Середні значення жорсткості паренхіми печінки для здорових становили 4,08 кПа, для хворих на гострий гепатит – 0,83 кПа, жировий гепатоз – 8,76 кПа, хронічний гепатит – 7,88 кПа та цироз – 13,18 кПа. При порівнянні з групою контролю виявлено статистично достовірну відмінність для всіх підгруп хворих (максимальне значення $p < 0,0016$) [32].

Jeong та ін. визначали жорсткість печінкової паренхіми за допомогою еластографії методом SWEI у хворих із різними хронічними дифузними захворюваннями печінки та порівняли отримані дані з контрольною групою людей без патології печінки. Середні значення жорсткості печінкової паренхіми розподілилися наступним чином: у групі практично здорових осіб $6,15 \pm 1,64$ кПа; у групі з ХГВ $9,47 \pm 4,82$ кПа; із ХГС $9,23 \pm 3,68$ кПа; із ко-

інфекцією HBV та HCV $9,12 \pm 1,00$ кПа; з АХП $11,38 \pm 6,13$ кПа; із НАЖХП $10,21 \pm 5,55$ кПа; із гострим вірусним гепатитом А $11,06 \pm 3,41$ кПа, та в групі, представленій іншими рідкісними захворюваннями, $10,61 \pm 6,42$ кПа [33].

Метою нашого дослідження було визначення діагностичної ефективності еластографії методом SWEI у хворих на ЦД 2 з неалкогольним стеатогепатозом.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру. Критеріями включення хворих у дослідження були вік старше 18 років, виявлення у хворого НАЖХП на стадії стеатогепатозу, супутній ЦД 2 та згода хворого на дослідження.

Діагноз НАЖХП на стадії стеатогепатозу виставляли згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) [34] на основі клінічного аналізу захворювання, лабораторних (показники ліпідного та вуглеводного обміну, активності АЛТ, АСТ, співвідношення АСТ/АЛТ) та інструментальних (комплексне ехографічне обстеження, КТ) методів діагностики.

Усі хворі, які брали участь у дослідженні, не зловживали алкоголем, тобто споживали менше 21 алкогольної Од/тиждень для чоловіків і менше 14 алкогольних Од/тиждень для жінок протягом останнього року (1 алкогольна Од=10 г етанолу) [34]; не мали ознак хронічного вірусного гепатиту, асоційованого з HBV-, HCV-, HDV-інфекціями; автоімунного і медикаментозного гепатитів. До групи обстеження не включали пацієнтів із хворобою Коновалова-Вільсона, ідіопатичним гемохроматозом, вродженою недостатністю 1-антитрипсину.

Усі пацієнти були розподілені на основну та контрольну групи. Контрольну групу склали 25 (19,23%) хворих на ЦД 2 без НАЖХП, середній вік хворих – $58,72 \pm 7,59$ років, тривалість ЦД – $5,72 \pm 3,38$ років.

Основну групу (n=105) склали хворі на ЦД 2 із НАЖХП. Залежно від ступеня неалкогольного стеатогепатозу основну групу хворих розділено на 3 підгрупи. До першої підгрупи (S1) увійшли 29 (27,62%) хворих із ЦД 2 та легким ступенем стеатозу (накопичення ліпідів у паренхімі печінки 5-30%), середній вік хворих становив $58,69 \pm 12,23$ років, трива-

лість ЦД – $6,52 \pm 5,1$ років. До другої підгрупи (S2) увійшли 39 (37,14%) хворих із ЦД 2 та стеатозом середнього ступеня (накопичення ліпідів у паренхімі печінки $>30 \leq 60\%$), середній вік пацієнтів – $54,82 \pm 8,1$, тривалість ЦД – $8,08 \pm 5,01$ років. До третьої підгрупи (S3) увійшли 37 (35,24%) хворих із ЦД 2 та важким ступенем стеатогепатозу (накопичення ліпідів у паренхімі печінки $>60\%$), середній вік хворих – $51,78 \pm 10,06$, тривалість ЦД – $5,59 \pm 4,58$ років.

Усім хворим проводили антропометрію з визначенням таких показників: індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії (ОТ), обводу стегон (ОС) та розрахунку індексу талія/стегно (ІТС = ОТ/ОС).

Лабораторні дослідження включали загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, ліпідограму та показники вуглеводного обміну.

Усім хворим проводилось ультразвукове дослідження паренхіми печінки В-методом із одночасною еластографією методом SWEI на апараті Ultima PA («Радмир» ДП АТ НДІРІ, Харків, Україна) з датчиком конвексного формату на частотах 2-5 МГц на глибині 10-50 мм від капсули. Кількість успішних вимірювань повинна була становити не менше 10. Після цього із зазначених вимірів визначали медіану, яка характеризує жорсткість печінки в кілопаскалях (кПа). Також ми розраховували показник інтерквартильного розмаху (IQR), що характеризує однорідність одержуваних даних і є інтервалом із центром у точці медіани, в який вкладаються результати 50% вимірів (від 25 до 75 квартильного значення). При цьому однорідним результат вимірювання вважався в тому випадку, коли співвідношення IQR/медіана становило менше 30%.

Аналіз відтворюваності методу ЕХЗ проведено на підставі визначення коефіцієнта внутрішньодослідницької узгодженості результатів при проведенні дослідження одному хворому одним і тим же дослідником, що має достатній досвід у проведенні процедури (більше 100 обстежених). У ході виконання ЕХЗ кожному хворому проводилось 10 вимірювань жорсткості в обох долях печінки, які були розділені на дві серії: з 1-ї по 5-у і з 6-ї по 10-у. Для аналізу внутрішньодослідницької узгодженості проводилося порівняння результатів першої та другої серій вимірювань, отриманих одним і тим же дослідником, із розрахунком коефіцієнта внутрішньокласової кореляції (КВК). Значення КВК можуть варіювати від -1 (повна неузгодженість) до +1

(повна узгодженість результатів), при цьому узгодженість розцінюється як слабка при значеннях від 0 до 0,2, задовільна – у діапазоні від 0,21 до 0,4; хороша – у діапазоні значень від 0,4 до 0,75 і відмінна – при значеннях коефіцієнта від 0,76 до 1,0 [35].

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакету програм SPSS версії 17.0 та Microsoft Excel. Кількісні зміни представлені у вигляді середньої величини та стандартного відхилення середньої величини ($M \pm SD$), якісні – у %. Жорсткість печінки представлено графічно у вигляді коробчастої діаграми (рис. 2). Верхньому та нижньому вусикам відповідають 25-й та 75-й квартилі, а лінія, що проходить через середину квадрата, – значенню медіани (Me). Для оцінки відмінності кількісних показників використовували однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA) та його непараметричний аналог Н-тест Крускала-Уолліса. При аналізі якісних змінних застосовували критерій 2. Відмінності між групами вважали статистично достовірними при $p < 0,05$. Кореляційну взаємодію між кількісними змінними розраховували з використанням коефіцієнта Пірсона, між кількісними та якісними – за допомогою рангового коефіцієнта Спірмана.

Для визначення діагностичної ефективності ЕХЗ використовували ROC-аналіз, розраховуючи площу під ROC-кривою (AUROC), за значенням якої визначали якість діагностичної моделі. Використовуючи оптимальні порогові значення для діагностики та диференціювання різних стадій стеатогепатозу, розраховували чутливість, специфічність, позитивну прогностичну цінність (PPV), негативну прогностичну цінність (NPV), позитивне відношення правдоподібності (+LR – likelihood ratio) та негативне відношення правдоподібності (-LR – likelihood ratio). Оптимальні порогові значення були вибрані для максимальної суми чутливості і специфічності при ROC-аналізі.

Результати та їх обговорення

Аналіз наших даних продемонстрував, що у всіх обстежуваних хворих виявлена надмірна маса тіла або ожиріння різного ступеня. Надмірна маса тіла спостерігалась практично в 70% осіб контрольної групи та у 10,5% хворих із НАЖХП. У підгрупах S1 та S2 ожиріння 1ст.

діагностовано більше ніж у половини хворих. У хворих із підгрупи S3 надмірної маси тіла не виявлено, а в більшій половині діагностовано морбідне ожиріння. Також встановлено статистично достовірне проградієнтне збільшення ІМТ між представниками підгруп основної та контрольної груп ($p < 0,001$) (табл. 1).

У 71 (67,6%) хворого основної групи виявлено абдомінальний тип розподілу жирової тканини, тоді як у групі контролю лише в 4 (16%), що є статистично вірогідно вищим ($p < 0,001$). При цьому поширеність абдомінального ожиріння зростала паралельно із прогресуванням стеатогепатозу і склала 44,8%, 61,5% та 91,9% відповідно для підгруп S1, S2 та S3 основної групи.

Аналіз наших даних демонструє статистично достовірне зростання індексу НОМА-ІР паралельно зі зростанням ступеня стеатогепатозу: $3,81 \pm 1,15$ у контрольній групі, $4,23 \pm 1,33$ в підгрупі S1, $6,88 \pm 1,93$ – у S2 та $9,69 \pm 2,49$ – у S3 ($p < 0,001$).

Підвищення рівня трансаміназ не більше ніж удвічі виявлено лише в 16 (15,2%) осіб основної групи. У цих хворих середнє значення коефіцієнта де Рітіса склало $0,82 \pm 0,07$, що підтверджує наявність неалкогольного стеатогепатозу. Крім того, підвищення рівня печінкових ферментів відбувалося паралельно з прогресуванням стеатогепатозу. Проте середні значення активності трансаміназ у підгрупах не перевищували норми.

Гіпертригліцеридемія виявлена в 16 (64%) пацієнтів контрольної групи та в 90 (85,7%) хворих основної групи ($p = 0,012$). У підгрупі S1 частота виявлення підвищеного рівня ТГ склала 75,9%, у S2 – 84,6% та в S3 – 94,6% ($p = 0,094$). В усіх групах діагностувалося підвищене середнє значення ТГ у сироватці крові, яке зростало прямо пропорційно з вираженістю стеатогепатозу ($p < 0,001$).

Рівень холестерину вище 6,1 ммоль/л спостерігався в більшій частині хворих із НАЖХП, причому частота виявлення збільшувалась паралельно із прогресуванням стеатогепатозу і становила відповідно 44,8%, 61,5% і 81,8% для S1, S2, та S3 підгруп основної групи. Також нами відмічено проградієнтне збільшення рівня загального холестерину в сироватці крові ($p < 0,001$).

Діагностична доступність методу ЕХЗ визначалась як співвідношення числа хворих, у яких вдалося провести дослідження з виконанням 10 вимірювань, зі значенням спів-

відношення IQR/медіана $\leq 30\%$ до загальної кількості обстежуваних. Нам не вдалося провести дослідження в одного хворого з групи контролю (4%) та 5 пацієнтів (4,8%) основної групи ($p=0,870$). Не спостерігалось статистично вірогідної різниці між частотами недоступності методу ЕХЗ у підгрупах основної групи, що становило відповідно 3,4% для S1, 5,1% для S2 і 5,4% для S3 ($p=0,925$). В одного пацієнта із підгрупи S3 не вдалось провести вимірювання у зв'язку з морбідним ожирінням ($IMT=50,98$ кг/м²), а в п'яти інших причиною діагностичної недоступності стало перевищення більше ніж на 30% співвідношення IQR/медіана, що свідчить про неоднорідність результатів вимірювання. Таким чином, доступність методу ЕХЗ у пацієнтів основної групи становила 95,2% порівняно з 96% у групі контролю ($p=0,870$).

Для кінцевого аналізу після виключення даних хворих, яким не вдалося провести ЕХЗ, були доступні результати обстеження відповідно 100 та 24 пацієнтів основної та контрольної груп.

Аналіз відтворюваності методу ЕХЗ проведено на підставі визначення внутрішньодослідницької узгодженості результатів, при проведенні дослідження одному хворому одним і тим же дослідником із розрахунком коефіцієнта внутрішньокласової кореляції (КВК). Так КВК у контрольній групі становив 0,891 (95% ДІ 0,796-0,943), у S1 – 0,917 (95% ДІ 0,870-0,948), у S2 – 0,899 (95% ДІ 0,858-0,929) та відповідно в підгрупі S3 основної групи – 0,933 (95% ДІ 0,899-0,956) (табл. 2). При використанні двохстороннього порівняння КВК у різних групах статистично достовірної різниці не виявлено. Таким чином, в усіх обстежуваних групах спостерігалась відмінна узгодженість результатів, отриманих за допомогою ЕХЗ методом SWEI.

Медіана та 25 і 75 кватильні значення для жорсткості печінки в контрольній групі становили 5,4 кПа (4,9-6,1), у підгрупі S1 – 6,4 (6,2-

Таблиця 1. Лабораторні та антропометричні показники обстежуваних хворих

Показник	Група				p
	Контроль (n=25)	S1 (n=29)	S2 (n=39)	S3 (n=37)	
АЛТ, Од/л	30,11±5,92	33,9±10,93	33,69±10,26	39,61±18,08	0,166
АСТ, Од/л	28,87±7,04	32,54±7,94	31,09±7,56	35,77±14,83	0,266
Холестерин, ммоль/л	5,74±0,4	5,93±0,6	6,35±0,77	6,85±0,87	<0,001
Тригліцериди, ммоль/л	2,0±0,44	2,06±0,51	3,16±1,74	3,68±1,91	<0,001
НОМА-IR	3,81±1,15	4,23±1,33	6,88±1,93	9,69±2,49	<0,001
ГТС, ум. од.	0,85±0,05	0,9±0,06	0,96±0,08	1,06±0,07	<0,001
ІМТ, кг/м ²	29,01±2,17	31,7±2,81	34,67±4,3	41,4±6,4	<0,001

Примітка. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$. Оцінка вірогідності різниці між досліджуваними групами розрахована з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) та Н-тесту Крускала-Уолліса. Вірогідною вважалась різниця при значенні $p < 0,05$.

Таблиця 2. Аналіз внутрішньодослідницької узгодженості результатів вимірювань ЕХЗ в обстежуваних хворих

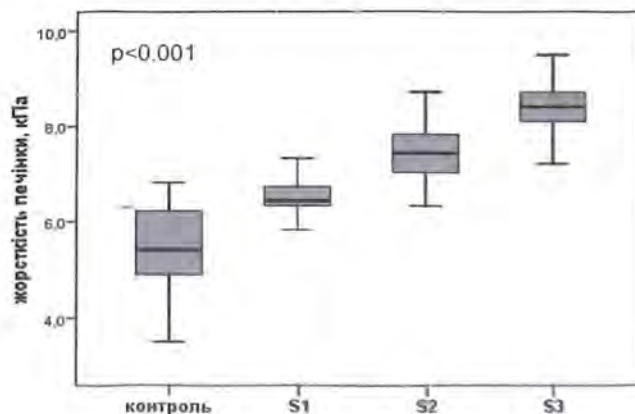
	Група			
	Контроль (n=24)	S1 (n=28)	S2 (n=37)	S3 (n=35)
КВК	0,891	0,917	0,899	0,933
95% ДІ	0,796-0,943	0,870-0,948	0,858-0,929	0,899-0,956

Примітка. КВК - коефіцієнт внутрішньокласової кореляції; 95%ДІ – 95% довірчий інтервал

6,7), S2 – 7,4 (7,0-7,8) та S3 – 8,4 кПа (8,0-8,7). Як видно з рис. 2, у хворих обстежуваних груп спостерігалось статистично достовірне прогресивне збільшення жорсткості паренхіми печінки паралельно із прогресуванням неалкогольного стеатогепатозу ($p < 0,001$).

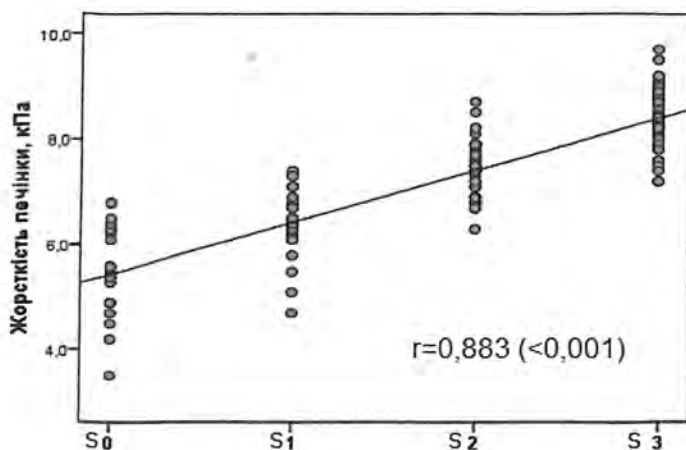
Збільшення жорсткості печінки асоційоване з вираженістю жирового гепатозу, про що свідчить наявність між даними показниками прямого статистично достовірного дуже сильного кореляційного зв'язку ($r=0,883$, $p < 0,001$) (рис. 3).

Рисунк 2. Жорсткість печінки в обстежуваних хворих



Дані представлені у вигляді Me (25-75). Оцінка вірогідності різниці між досліджуваними групами розрахована з використанням Н-тесту Крускала-Уолліса.

Рисунок 3. Кореляційний зв'язок між жорсткістю печінки та ступенем стеатогепатозу у хворих на ЦД 2



r – ранговий коефіцієнт кореляції по Спірману

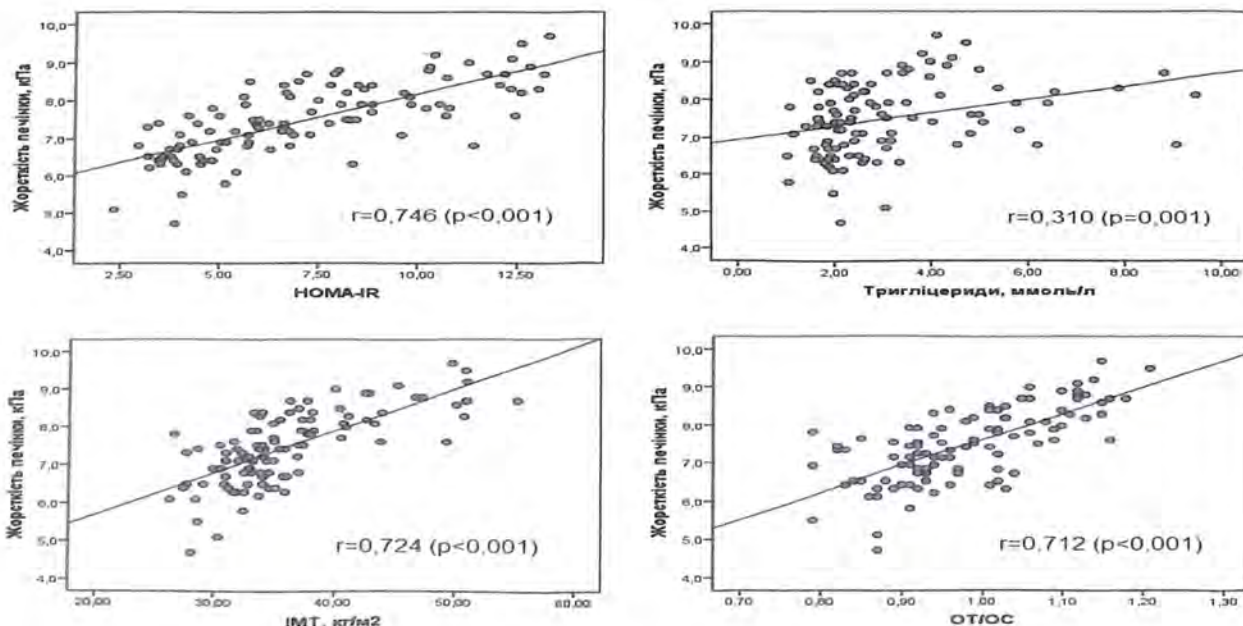
При вивченні кореляційної взаємодії між жорсткістю печінки та клініко-лабораторними показниками виявлено статистично достовірний слабкий зв'язок із рівнем тригліцеридів у плазмі крові, причому в контрольній групі він був незначно виразніший ($r=0,439$, $p=0,028$) порівняно з основною групою ($r=0,310$, $p=0,001$).

У контрольній групі інших статистично достовірних кореляцій не виявлено. У хворих основної групи за наявності НАЖХП жорсткість паренхіми органа різною мірою асоційована з ІР, рівнями трансаміназ у крові та антропометричними показниками, які харак-

теризують ожиріння (рис. 4). Максимальний статистично достовірний зв'язок виявлено з індексом НОМА-ІР ($r=0,746$, $p<0,001$). Характерна наявність прямого статистично достовірного зв'язку середньої сили для ІМТ ($r=0,724$, $p<0,001$) та індексу ОТ/ОС ($r=0,712$, $p<0,001$). Між жорсткістю печінки та рівнями трансаміназ виявлено статистично достовірний слабкий зв'язок відповідно для АЛТ ($r=0,211$, $p=0,030$) та АСТ ($r=0,200$, $p=0,041$), що обумовлено, на нашу думку, відсутністю виразного некро-запального синдрому при неалкогольному стеатогепатозі. Отже, згідно з нашими результатами, збільшення жорсткості печінки у хворих із НАЖХП та ЦД 2 максимально асоційоване з ІР та ожирінням, які є ключовими патогенетичними ланками даного захворювання. Слабка асоціація між рівнем тригліцеридів та жорсткістю печінки, виявлена в усіх хворих, обумовлена депонуванням тригліцеридів у паренхімі органа. У пацієнтів із ЦД 2 без НАЖХП її причиною може бути діабетична дисліпідемія з розвитком гіпертригліцеридемії, яка супроводжується незначним депонуванням тригліцеридів в паренхімі печінки (5-10%), а у хворих із НАЖХП тригліцериди є основним класом ліпідів, що накопичуються при стеатогепатозі.

Для визначення діагностичної ефективності ЕХЗ методом SWEI ми використали ROC-аналіз. Нами констатовано відмінну якість

Рисунок 4. Кореляційні зв'язки між жорсткістю печінки та антропометричними і лабораторними показниками у хворих на ЦД 2 з НАЖХП (r – коефіцієнт кореляції по Пірсона)



діагностичної моделі, оскільки AUROC для жорсткості паренхіми становила 0,947 (95% ДІ 0,908-0,985; $p < 0,001$) (рис. 5, табл. 3). Порогове значення жорсткості паренхіми, при якому діагностувався жировий гепатоз, становило $>6,35$ кПа. Чутливість, специфічність, PPV та NPV для заданого показника відповідно дорівнювали 89,6%, 84,0%, 95,9% і 65,6%. На нашу думку достатню кількість хибно негативних результатів, які обумовлені значенням NPV, можна пояснити тим фактом, що ми використовували в якості контрольної групи хворих на ЦД 2 без наявності НАЖХП, а за даними літератури в такої когорти пацієнтів можуть спостерігатись незначно підвищені показники жорсткості печінки. Із розрахованого +LR видно, що позитивний результат тесту буде в 5,6 раз частіше зустрічатись у хворих із жировим гепатозом порівняно з контрольною групою. -LR для даної моделі становило 0,12.

На сьогодні легкий ступінь стеатозу, при накопиченні ліпідів у паренхімі печінки від 5 до 30%, є найбільшою проблемою інструментальної діагностики даної патології, оскільки він стає причиною частих діагностичних помилок. Золотим стандартом для ідентифікації легкого ступеня стеатогепатозу є протонна магнітно-резонансна спектроскопія ($^1\text{H-MRS}$). Діагностична ефективність більшості інструментальних методів, які використовуються в діагностиці жирового гепатозу, є високою та зростає паралельно зі збільшенням ступеня жирової інфільтрації при накопиченні ліпідів у паренхімі понад 30%. При включенні для аналізу лише хворих із вираженим стеатогепатозом (S2-3) ми спостерігали значне покращання діагностичної ефективності EX3. Так, AUROC для цієї патології дорівнювала 0,993 (95% ДІ 0,954-0,999; $p < 0,001$), що свідчить про відмінну якість цієї моделі. Також нами відмічено зростання чутливості (98%), специфічності (92%), PPV (97,4%) та NPV (95,8%), які розраховані для порогового значення жорсткості печінки $>6,6$ кПа. Показники, які характеризують відношення правдоподібності, відповідно становили: +LR – 12,25 та -LR – 0,02.

Таблиця 3. Діагностична цінність EX3 методом SWEI для діагностики неалкогольного стеатогепатозу та розмежування його стадій

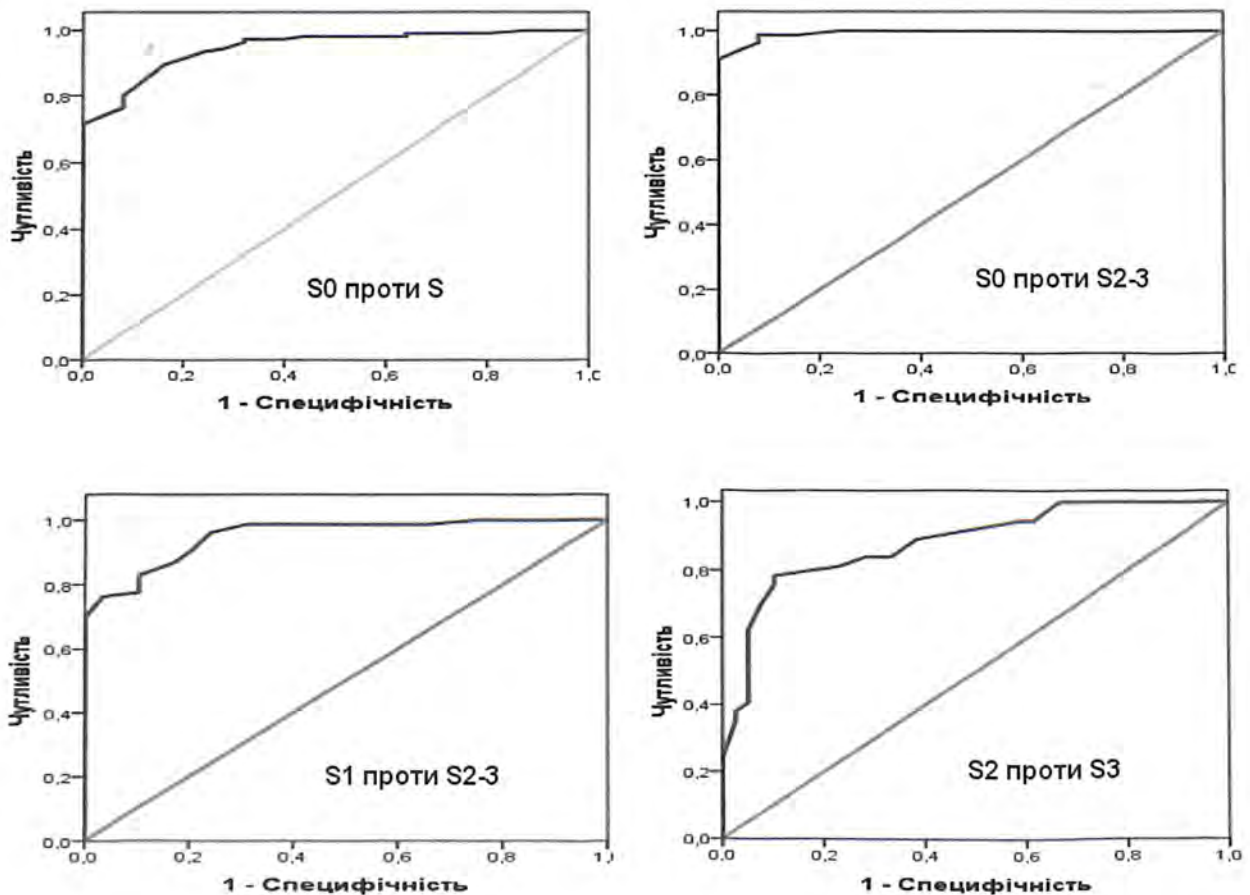
Показник	S0 проти S	S0 проти S2-3	S1 проти S2-3	S2 проти S3
Порогове значення	$>6,35$	$>6,6$	$>6,85$	$>7,95$
Чутливість, %	89,6	98,0	90,2	78,3
Специфічність, %	84,0	92,0	79,3	89,7
NPV	65,6	95,8	76,6	81,3
PPV	95,9	97,4	92,0	87,8
+LR	5,6	12,25	4,35	7,6
-LR	0,12	0,02	0,12	0,24
AUROC	0,947	0,993	0,951	0,881
95% ДІ	0,908-0,985	0,954-0,999	0,913-0,985	0,805-0,957
P (AUROC)	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$

Примітка: NPV – негативна прогностична цінність, PPV – позитивна прогностична цінність, +LR – позитивне відношення правдоподібності, -LR – негативне відношення правдоподібності, AUROC – площа під ROC-кривою, 95%ДІ – 95% довірчий інтервал для AUROC; S0 – контрольна група, S – основна група.

Нами відмічена відмінна якість діагностичної моделі при використанні жорсткості печінки для розмежування легкого (S1) і виразного (S2-3) стеатогепатозу – AUROC 0,951 (95% ДІ 0,913–0,985; $p < 0,001$) та відповідно дуже добра якість для розділення жирового гепатозу середнього (S2) і важкого (S3) ступеня – AUROC 0,881 (95% ДІ 0,805–0,957; $p < 0,001$) (табл. 3, рис. 5). Проте для показників діагностичної ефективності при диференціюванні стадій характерні нижчі значення порівняно з такими ж для діагностики неалкогольного стеатогепатозу, що свідчить про нижчу цінність методу EX3 для розподілення стадій жирової інфільтрації печінки.

Згідно з нашими даними, порогове значення жорсткості печінки, при якому констатувався виражений гепатоз, становило $>6,8$ кПа. Для даного тесту характерна висока чутливість та PPV 90,2% і 92,0%, відповідно, і водночас помірна специфічність і NPV – 79,3% і 76,6%, відповідно. Із розрахованого +LR видно, що позитивний результат тесту буде в 4,35 рази частіше зустрічатись у хворих із жировим гепатозом порівняно з контрольною групою. -LR для цієї моделі становило 0,12.

Для розмежування середнього і важкого ступеня жирового гепатозу порогове значення для жорсткості печінки визначено на рівні $>7,95$ кПа. Проте для цього тесту характерні вищі показники специфічності порівняно з чутливістю – відповідно 89,7% та 78,3%. NPV та PPV дорівнювали 81,3% та 87,8%. Із розрахованого +LR видно, що позитивний результат тесту буде в 7,6 раз частіше зустрічатись

Рисунок 5. ROC-криві для жорсткості печінки у хворих на ЦД2

у хворих із жировим гепатозом порівняно з контрольною групою. -LR для даної моделі становило 0,24.

Висновки

Ультразвукову ЕХЗ методом SWEI можна використовувати в якості неінвазивного маркера діагностики неалкогольного стеатогепатозу. Для цього методу характерна відмінна внутрішньодослідницька узгодженість результатів при різних ступенях стеатогепатозу (КВК 0,891-0,933) та висока діагностична доступність (95,2%). Цінність методу зростає паралельно зі збільшенням ступеня жирової інфільтрації понад 30% і більше. Проте щодо диференціювання стадій жирової інфільтрації печінки ЕХЗ має нижчу діагностичну ефективність.

Література

1. Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / J. Ludwig, D. McGill, B. Ott et al. // *Mayo Clinic Proceedings*. – 1980. – V. 55. – P. 434-438.
2. Бондар П.Н. Диабетическая гепатопатия и холецистопатия / П.Н. Бондар, Л.П. Мусиенко // *Проблемы эндокринологии*. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 78.
3. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity / B.R. Bacon, M.J. Farahvash, C.G. Janney, B.A. Neuschwander-Tetri // *Gastroenterology*. – 1994. – V. 107. – P. 1103-1109.
4. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study / S. Bellentani, C. Tiribelli, G. Saccoccio et al. // *Hepatology*. – 1994. – V.20. – P. 1442-1449.
5. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity / C.A. Matteoni, Z.M. Younossi, T. Gramlich et al. // *Gastroenterology*. – 1999. – V. 116. – P. 1413-1419.
6. Neuschwander-Tetri B.A. Non-alcoholic steatohepatitis:

- summary of an AASLD single topic conference / B.A. Neuschwander-Tetri, S.H. Caldwell // *Hepatology*. – 2003. – V. 37. – P. 1202-1219.
7. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo // *New Eng. J. Med.* – 2002. – V. 346. – P. 1221-1231.
 8. McCullough A.J. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease / A.J. McCullough // *Clin. Liver Disease*. – 2004. – V. 8, N 3. – P. 521-533.
 9. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – V. 143. – P. 722-728.
 10. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition / M. Cave, I. Deaciuc, C. Mendez et al. // *J. Nutritional Biochem.* – 2007. – V. 18, N 3. – P. 184-195.
 11. Кособян Е.П. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Е.П. Кособян, О.М. Смирнова // *Сахарный диабет*. – 2010. – № 1. – С. 55-64.
 12. The epidemiology of fatty liver / S. Bellentani, G. Bedogni, L. Miglioli, C. Tiribelli // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – V. 16, N 11. – P. 1087-1093.
 13. An integrated indenter-ARFI imaging system for tissue stiffness quantification / L. Zhai, M.L. Palmeri, R.R. Bouchard et al. // *Ultrasonic Imaging*. – 2008. – V. 30. – P. 95-111.
 14. Sonographic elasticity imaging of acute and chronic deep venous thrombosis in humans / J.M. Rubin, H. Xie, K. Kim et al. // *J. Ultrasound Med.* – 2006. – V. 25, N 9. – P. 1179-1186.
 15. Elastography: imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound (review article) / J. Ophir, S.K. Alam, B.S. Garra et al. // *J. Med. Ultrasonics*. – 2002. – V. 29, N 4. – P. 155-171.
 16. Doppler ultrasound detection of shear waves remotely induced in tissue phantoms and tissue in vitro / E.A. Barannik, S.A. Girnyk, V.V. Tovstiyak et al. // *Ultrasonics*. – 2002. – V. 40, N 1-8. – P. 849-852.
 17. The estimation of elasticity and viscosity of soft tissues in vitro using the data of remote acoustic palpation / S. Girnyk, A. Barannik, E. Barannik et al. // *Ultrasound Med. Biol.* – 2006. – V. 32, N 2. – P. 211-219.
 18. Ультразвукова еластографія: різноманітність та пастки: матеріали IV конгресу Української асоціації фахівців ультразвукової діагностики (Севастополь, 14-16 травня, 2012р.) / О.Б. Динник, Н.М. Кобиляк, О.М. Мішанич та ін. // К.: ВБО «Український Доплерівський Клуб», 2012. – 133 с.
 19. Elastography: a method for imaging the elasticity in biological tissues / J. Ophir, E.I. Cespedes, H. Ponnekanti et al. // *Ultrasound image*. – 1991. – V. 13. – P. 111-134.
 20. Ultrasonic elastography in clinical quantitative assessment of fatty liver / Y.Y. Li, X.M. Wang, Y.X. Zhang, G.C. Ou // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – V. 16, N 37. – P. 4733-4737.
 21. Tissue response to mechanical vibrations for «sonoelasticity imaging» / K.J. Parker, S.R. Huang, R.A. Musulin, R.M. Lerner // *Ultrasound Med. Biol.* – 1990. – V. 16, N 3. – P. 241-246.
 22. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis / L. Sandrin, B. Fourquet, J.M. Hasquenoph et al. // *Ultrasound Med. Biol.* – 2003. – V. 29. – P. 1705-1713.
 23. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C / M. Ziol, A. Handra-Luca, A. Kettaneh et al. // *Hepatology*. – 2005. – V. 41. – P. 48-54.
 24. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B / P. Marcellin, M. Ziol, P. Bedossa et al. // *Liver International*. – 2009. – V.29, N 2. – P. 242-247.
 25. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease / P. Nahon, A. Kettaneh, I. Tengher-Barna et al. // *J. Hepatol.* – 2008. – V. 49, N 6. – P. 1062-1068.
 26. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease / V.W. Wong, J. Vergniol, G.L. Wong et al. // *Hepatology*. – 2010. – V. 51, N 2. – P. 454-462.
 27. Непряма еластографія печини с помощью ультразвука в диагностике фиброза: систематический обзор и метаанализ / J.A. Talwalkar, D.M. Kurtz, S.J. Schoenleber et al. // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. – 2008. – Т. 1, №2. – С. 76-83.
 28. Performance of unidimensional transient elastography in staging non-alcoholic steatohepatitis / M. Lupson, R. Badea, H. Stefanescu et al. // *J. Gastrointest. Liver Diseases*. – 2010. – V. 19, N 1. – P. 53-60.
 29. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes / M. Sasso, M. Beaugrand, V. de Ledinghen et al. // *Ultrasound Med. Biol.* – 2010. – V. 36, N 11. – P. 1825-1835.
 30. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics / A.P. Sarvazyan, O.V. Rudenko, S.D. Swanson et al. // *Ultrasound Med. Biol.* – 1998. – V. 24, N 9. – P. 1419-1435.
 31. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography / M. Yoneda, K. Suzuki, S. Kato et al. // *Radiology*. – 2010. – V. 256. – P. 640-647.
 32. Эластография сдвиговой волны: возможности дифференциальной диагностики очаговых и диффузных изменений различных органов и тканей / Н.А. По-

стнова, А.Ю. Васильев, Б.И. Зыкин и др. // Вестн. рентгенол. радиол. – 2011. – № 2. – С. 29-34.

33. Measurement of liver stiffness by shear wave elastography (SWE): Various diffuse liver diseases / W.K. Jeong, Y. Kim, O.K. Cho et al. // ESGAR. – 2011. – P. 3-5.
34. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine et al. // Hepatology. – 2012. – V. 55, N6. – P. 2005-2023.
35. Fleiss J.L. The design and analysis of clinical experiments / J.L. Fleiss // New York: John Wiley and Sons. – 1986. – P. 7.

Оценка диагностической эффективности эластографии волны сдвига у больных сахарным диабетом 2 типа с неалкогольным стеатогепатозом

П.Н. Боднар¹, О.Б. Дынник², Г.П. Михальчишин¹, Н.М. Кобыляк¹

¹ Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца;

² Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины

Резюме. Доказана высокая диагностическая эффективность эластографии волны сдвига методом «визуализации жесткости с помощью волн сдвига» (SWE) у больных сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени. Метод основан на повышении жесткости печени у больных с неалкогольным стеатогепатозом. Увеличение жесткости печени ассоциировано с выраженностью жирового гепатоза, инсулинорезистентностью и ожирением. Информативность метода повышалась при увели-

чении степени жировой инфильтрации более 30%. Пороговое значение жесткости печени, при которой диагностировался выраженный гепатоз, составило >6,8 Кпа, для дифференциальной диагностики средней и тяжелой степени гепатоза его значение определено на уровне >7,95 Кпа.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатоз, эластография волны сдвига.

Estimation of diagnostic efficacy of shear wave elastography imaging in patients with type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic steatohepatosis

P.M. Bodnar¹, O.B. Dynnyk², G.P. Mikhalchyshyn¹, N.M. Kobylak¹

¹ O.O. Bogomolets National Medical University;

² O.O. Bogomolets Institute of Physiology, Natl. Acad. Sci. of Ukraine

Summary. The authors demonstrate the high diagnostic efficiency of a new elastographic method ShearWave™ Elastography Imaging (SWEI) in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. The method is based on increasing liver stiffness in patients with nonalcoholic hepatitis. Increased liver stiffness is associated with the degree of fatty liver, insulin resistance, and obesity. The effectiveness of the method increased with increasing degree of fatty infiltration of more than 30%. The optimal LS cut-off point for prediction of advanced steatosis >30 (S2-3) was 6,6 kPa, for differential diagnosis of moderate and severe hepatitis it was set at >7.95 kPa.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatosis, shear wave elastography.

(Надійшла 25.09.2012)

Вплив глікозаміноглікану сулодексиду на перебіг діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 1 типу

К.М. Тронько,
В.Л. Орленко,
А.С. Єфімов,
У.А. Соколюк

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

Резюме. Мультифакторний механізм розвитку діабетичного ураження очей, а також відсутність ефективних консервативних засобів лікування та профілактики діабетичної ретинопатії диктує необхідність пошуку препаратів, здатних запобігати або уповільнювати її розвиток, одним з яких є препарат із групи глікозаміногліканів сулодексид. У роботі досліджено та проаналізовано ефективність лікування діабетичної ретинопатії сулодексидом протягом 6 місяців у 23 хворих на цукровий діабет 1 типу. У результаті лікування було досягнуто покращання гостроти зору, що супроводжувалося позитивною динамікою очного дна. Зменшення крововиливів та твердих ексудатів свідчать про те, що сулодексид може активно застосовуватися в якості консервативної терапії у хворих із діабетичною ретинопатією непроліферативної та препроліферативної стадій.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, діабетична ретинопатія, глікозаміноглікани, сулодексид.

Лікування пацієнтів із діабетичною ретинопатією (ДР) залишається однією з найактуальніших і найскладніших проблем офтальмології. ДР є основною причиною сліпоти серед дорослого населення. На думку більшості дослідників, в її лікуванні провідна роль належить компенсації цукрового діабету (ЦД)

та лазерної коагуляції (ЛК) сітківки. Своєчасно проведене лазерне лікування запобігає подальшому розвитку патологічного процесу в сітківці, проте воно не завжди буває ефективним [1, 2]. По-перше, ЛК пов'язана із загибеллю ретиноцитів під дією світлового та теплового опромінення і може призвести до погіршення кольоросприймання і сутінкового зору, що обмежує проведення повторних сеансів лікування. По-друге, сама методика вимагає наявності прозорих середовищ ока (рогів-

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

ки, кришталика і склоподібного тіла), тоді як у хворих на діабет часто спостерігаються вітреальні і ретинальні крововиливи, відшарування сітківки, у них раніше і швидше розвивається помутніння кришталика [3]. По-третє, є випадки важкого перебігу ДР, при яких, незважаючи на проведення своєчасного та адекватного лікування, прогресивно знижується зір.

У зв'язку з цим, останнім часом активно розробляються і впроваджуються нові методи консервативного лікування ДР, застосування яких у поєднанні зі стандартним лікуванням призводить до поліпшення перебігу ДР та уповільнення її прогресування.

Крім того, багато авторів відмічають важливість консервативної терапії ДР в якості заходу, що підвищує ефективність лазерного лікування або знижує ймовірність його негативних наслідків. У будь-якому випадку, саме консервативна терапія є основою компенсації комплексу біохімічних і патофізіологічних змін, що відбуваються в структурах ока при ЦД.

Аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури дозволяє виділити наступні основні напрямки консервативної терапії ДР: компенсація ЦД і супутніх системних метаболічних порушень (вуглеводного обміну, артеріального тиску, ліпідного обміну); корекція метаболічних процесів у сітківці (антиоксидантна терапія, застосування активаторів метаболізму нервової тканини, інгібіторів альдозоредуктази, блокаторів ангіогенезу); корекція порушень судинної системи і реології крові (засоби, що поліпшують реологію крові, судинорозширювальні засоби, ангіопротектори, засоби, що поліпшують стан ендотелію і базальної мембрани судинної стінки). Цей перелік постійно поповнюється та оновлюється.

До відомих препаратів відносять інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), які перешкоджають перетворенню ангіотензину I в ангіотензин II, а також стабілізують калікреїн-кінінову систему. За результатами дослідження EUCLID, застосування інгібітора АПФ лізиноприлу дозволило удвічі зменшити ризик прогресування ретинопатії і на 1/3 скоротити кількість її нових випадків протягом двох років спостереження [4-6].

Корекція метаболічних процесів у сітківці знайшла своє відображення в застосуванні антиоксидантів. На ранніх стадіях ДР була відмічена виражена активація перекисного окиснення ліпідів [7], у результаті чого автором був

отриманий позитивний ефект від застосування токоферолу (1200 мг на день). Позитивний ефект був показаний при застосуванні комплексної антиоксидантної терапії – системної (альфа-токоферол) і місцевої (очні лікарські плівки з емоксипіну) [8], і терапії мексидолом [9].

Починаючи з 1983 р., проведено досить багато експериментальних та клінічних досліджень щодо застосування пептидних біорегуляторів при ДР [9, 10].

Перспективним видається використання для лікування ДР інгібіторів альдозоредуктази – ферменту, який бере участь у метаболізмі глюкози по поліоловому шляху з накопиченням в інсуліннезалежних клітинах сорбітолу. В експериментальних дослідженнях на тваринах було показано, що інгібітори альдозоредуктази гальмують дегенерацію перицитів при ретинопатії.

Ще одним перспективним напрямком у лікуванні ДР представляється застосування прямих інгібіторів фактору росту ендотелію судин – VEGF. Як відомо, VEGF запускає патологічний ріст новоутворених судин, геморагії і ексудацію з судин сітківки. Інтраокулярне введення анти-VEGF може бути ефективним на початкових стадіях ДР і зменшувати макулярний набряк або ретинальні неоваскуляризації [11, 12].

Також ряд авторів рекомендує застосування низькомолекулярного гепарину, ферментів тромболітичної дії (гемази і плазміногену) [13, 14].

Отже, корекція стану ендотелію і базальної мембрани судинної стінки представляється одним із найперспективніших напрямків із точки зору терапії ранніх стадій ДР і профілактики прогресування даного ускладнення [15, 16]. У розвитку ДР значну роль відіграє стан ендотелію і базальної мембрани судинної стінки. У патогенезі ранніх стадій ДР важливе значення має порушення синтезу гепарин-сульфату – глікозаміноглікану, що входить до складу базальної мембрани і утворює активний поверхневий шар клітин ендотелію судин сітківки, що призводить до дисфункції ендотелію і порушення структури базальної мембрани, чим обумовлюються зміни на очному дні [17].

Останніми роками з'явилося багато повідомлень про застосування в лікуванні ДР препарату сулодексид (Бессел Дуге Ф, «Alfa Wassermann», Італія) із групи глікозоаміногліканів (ГАГ), що складається з гепариноподібної фракції (80%) і дерматан-сульфату (20%) [18].

В організмі ГАГ фіксовані на ендотелії, підтримують його негативний заряд, посилюють тромборезистентність та стійкість до впливу протеаз, екзо- і ендотоксинів, імунних комплексів, тощо. ГАГ регулюють проникність стінок капілярів і мікроциркуляцію в органах і тканинах. Сулодексид має, перш за все, виражену ангіопротекторну дію: маючи тропізм до судинної стінки і абсорбуючись в основному (90%) ендотелієм, препарат відновлює щільність негативного електричного заряду базальної мембрани і цілісність судинної стінки [14-16].

Одна з останніх публікацій присвячена експериментальному дослідженню впливу сулодексиду на ендотелійзалежну вазодилатацію мозкових судин у тварин з експериментальним ЦД. При введенні сулодексиду тваринам з експериментальним ЦД відбувається зниження концентрації ендотеліну-1 і збільшення концентрації оксиду азоту, що призводить до поліпшення вазодилатуючої функції ендотелію [18].

На підтвердження експериментальних даних, наводимо результати роботи, метою якої було вивчення впливу сулодексиду на функціональний стан ендотелію у хворих на ЦД з ДР. Проведене дослідження концентрації ендотеліальних чинників свідчить про позитивний вплив сулодексиду на стан ендотелію в пацієнтів із ДР за рахунок корекції синтезу вазоактивних чинників (ендотеліну, оксиду азоту) стимуляції фібринолітичної активності судинної стінки. Відсутність достовірних змін коагуляційної ланки системного гемостатичного потенціалу свідчить про мінімальний ризик будь-яких ускладнень із боку системи гемостазу при застосуванні сулодексиду.

У роботі Миленької та Іщенко [19] представлені результати дослідження клінічної значущості сулодексиду (Вессел Дуе Ф) у комбінації з ЛК сітківки для профілактики і лікування початкових і виражених стадій ДР у 191 хворого на ЦД. За даними аналізу динаміки стану очного дна у хворих на ЦД через 2 роки після лікування, застосування препарату сулодексиду дозволяє зменшити мікросудинні порушення у хворих із початковими змінами на очному дні. У хворих на ЦД із непроліферативною і препроліферативною ДР ЛК у поєднанні з препаратом сулодексид спричинила стійку позитивну дію на перебіг хвороби. Хворим на ЦД із вираженими змінами на очному дні для досягнення стабілізації процесу необхідно проводити кілька повторних курсів ЛК у поєднан-

ні з лікувальними курсами Вессел Дуе Ф [19].

Таким чином, сулодексид при ДР проявляє комплексну дію: виражену ангіопротекторну (відновлення електричного заряду базальної мембрани і цілісності судинної стінки), антитромботичну, фібринолітичну і може активно застосовуватися в якості засобу консервативної терапії у хворих із ДР.

Матеріали та методи

Обстежено 23 хворих на ЦД (11 жінок і 12 чоловіків) тривалістю від 1 до 25 років, у середньому $10,95 \pm 1,35$ років. ІМТ хворих варіював у межах від 18,7 до 30,06 кг/м², у середньому – 22,6 кг/м². Рівень глікозильованого гемоглобіну на момент обстеження хворих становив $7,7 \pm 0,14\%$, індивідуальні значення коливались від 6,8 до 9,1%, тобто в більшості обстежених ЦД був у стані декомпенсації.

ДР виявлена в 13 хворих: у 7 осіб спостерігалась проліферативна, у 5 хворих – непроліферативна, у 1 хворого – препроліферативна стадія ДР. Ангіопатія сітківки виявлена у 8 хворих, крім того, початкова катаракта встановлена ще в 17 обстежених. 17 хворих мали діабетичну нефропатію.

На початку курсу лікування препарат сулодексид (Вессел Дуе Ф, «Alfa Wassermann», Італія) призначали внутрішньом'язово щоденно по 2 мл (600 ЛО) протягом 10 діб, після чого хворі продовжували вживати цей препарат у капсулах у дозі 250 ЛО протягом наступних 6 місяців.

Офтальмологічне обстеження включало визначення гостроти зору (візіометрію) суб'єктивним методом за допомогою таблиць Сивцева-Головіна з відстані 5 метрів. Рефрактометрія здійснювалася суб'єктивним методом за допомогою підбору лінз. Для об'єктивної оцінки стану органу зору проводили зворотну офтальмоскопію за допомогою дзеркального офтальмоскопа і пряму офтальмоскопію – за допомогою прямого офтальмоскопа Біомед YZ11D (AC/DC) автономний, біомікроскопію передньої камери ока – за допомогою щілинної лампи SL115 Classic («Carl Zeiss», Німеччина) при 40-60-кратному збільшенні. При офтальмоскопії оцінювали стан судин сітківки, кількість і чіткість контурів судин, наявність ретинальних геморагій, твердих та м'яких ексудатів, розміри преретинальних геморагій, наявність новоутворених судин і фіброзних змін сітківки, наявність і інтенсивність набряку центральних відділів сітківки. Фотореєстрації

змін на очному дні здійснювалася за допомогою фундус-камери TRC-NV7 SF («Торсон», Японія).

Результати та їх обговорення

Порівняльна оцінка гостроти зору у хворих на ЦД до та після лікування наведена в **табл. 1**.

Поліпшення зору відмічено на 17 очах. До лікування гострота зору 0,01-0,05 була відмічена лише на одному оці, після лікування такої гостроти зору зафіксовано не було, оскільки на цьому оці відмічено покращання гостроти зору до 0,1. Гострота зору 0,1-0,3 встановлена на 2 очах до лікування, тоді як після лікування – на 3 очах. У хворих, в яких гострота зору до лікування була в межах 0,4-0,6 та 0,7-0,8, спостерігалось її підвищення після лікування на кілька десятих: із 0,4-0,6 до 0,7-0,8 – на 4 очах, а на 1 оці – до 0,9-1,0, на 11 очах відмічено підвищення гостроти зору з 0,7-0,8 до 0,9-1,0.

Поліпшення гостроти зору супроводжувалося позитивною динамікою картини очного дна. Аналіз фотографій очного дна дозволив зафіксувати наявність мікроаневризм (переважно у хворих із діабетичною ангіопатією сітківки), крововиливів та твердих ексудатів у хворих із препроліферативною та проліферативною ретинопатією.

Крововиливи зафіксовані у 13 хворих на 25 очах. Їх кількість до лікування становила від 4 до 87, у середньому $44,28 \pm 4,2$, тоді як після 6-місячного курсу лікування сулодексидом кількість крововиливів зменшилась на всіх обстежених очах. Індивідуальні показники знаходились у межах від 1 до 54, у середньому $24,4 \pm 3,0$, тобто після лікування кількість крововиливів вірогідно зменшилась ($p < 0,001$). Вплив сулодексида на картину очного дна наведений на **рис. 1**.

Тверді ексудати до лікування виявлені у 12 хворих на 18 очах. Їх кількість коливалась від 5 до 68, у середньому $51,25 \pm 3,2$. Після лікування вона зменшилась у цих хворих на 14 очах: діапазон коливань від 4 до 61, у середньому $35,75 \pm 3,6$, $p < 0,05$. Таким чином, сулодексид сприяв вірогідному зменшенню кількості твердих ексудатів у хворих із ДР.

Мікроаневризми були зафіксовані в 11 хворих на 21 оці. До лікування їх кількість становила від 2 до 15, у середньому $7,6 \pm 0,7$, а після

Таблиця 1. Порівняльна оцінка гостроти зору у хворих на ЦД до та після лікування

Гострота зору до лікування	Кількість очей	Гострота зору після лікування				
		0,01-0,05	0,1-0,3	0,4-0,6	0,7-0,8	0,9-1,0
0,01-0,05	1	-	-	-	-	-
0,1-0,3	2	-	3	-	-	-
0,4-0,6	6	-	-	1	4	1
0,7-0,8	11	-	-	-	-	11
0,9-1,0	26	-	-	-	-	26
Усього	46	0	3	1	4	38

лікування – зменшилась у 9 хворих на 13 очах і становила в середньому $6,3 \pm 0,5$, $p > 0,05$. Отже, за нашими даними, сулодексид не вплинув на кількість мікроаневризм. Очевидно, його недоцільно призначати хворим із діабетичною ангіопатією сітківки. Крайній ефект лікування спостерігався у хворих із непроліферативною і препроліферативною стадіями ДР. Для визначення впливу рівня глікемії на показники, що вивчались, ми проаналізували рівень глікозильованого гемоглобіну до та після лікування. Діапазон коливань глікозильованого гемоглобіну до лікування знаходився в межах від 6,8 до 9,1%, ($7,75 \pm 0,14\%$), після лікування – від 6,5 до 9,4%, ($7,65 \pm 0,13\%$, $p > 0,05$). Тобто, рівень глікозильованого гемоглобіну залишався практично незмінним протягом усього курсу лікування.

Важливим показником ступеня ураження судинного русла, зокрема мікроциркуляторного, є наявність білка в сечі. На момент обстеження протеїнурія виявлена в 17 з 23 хворих. Протеїнурія коливалась в межах від 0,033 до 1,980 г/л, у середньому $0,347 \pm 0,13$ г/л. Після лікування в 4 хворих протеїнурія, яка до лікування була менш вираженою і дорівнювала 0,033 г/л, не виявлялась, у 6 хворих кількість білка в сечі зменшилась. У середньому по групі показник протеїнурії після лікування дорівнював $0,134 \pm 0,08$ г/л, $p > 0,05$. Тобто вірогідних змін протеїнурії після лікування виявлено не було. Отримані дані співпадають із дослідженнями інших авторів, хоча в багатьох із них доведений позитивний вплив препарату на регрес мікроальбумінурії.

У більшості досліджень позитивний ефект лікування сулодексидом (Вессел Дуе Ф) пов'язують із його профібринолітичною активністю, зменшенням в'язкості крові та поліпшенням мікроциркуляції [9, 10]. Ми проаналізували вплив препарату на показники коагулограми (**табл. 2**).

К., 36 років
08.09.10, OD
ДРП, непроліф.
стадія



А

К., 36 років
06.03.11, OD
ДРП, непроліф.
стадія



Б

Рисунок 1. Фотографія очного дна хворого К. до (А) і після (Б) лікування

До лікування індивідуальні значення протромбінового індексу (ПТІ) знаходились у межах від 92 до 110%, у середньому $99,9 \pm 1,23\%$, після лікування діапазон коливань ПТІ був від 88 до 105%, у середньому $95,4 \pm 0,93\%$, $p < 0,05$. Рівень фібрину до лікування коливався в межах від 11 до 25 мг, у середньому $17,04 \pm 0,85$ мг, після лікування відповідно – від 11 до 10 мг, у середньому $14,7 \pm 0,57$ мг ($p < 0,05$). Таким чином, під впливом сулодексиду вірогідно зменшувався протромбіновий індекс (ПТІ) та кількість фібрину, що може свідчити про позитивний його вплив на зсідання крові, зменшення в'язкості і покращання її реологічних властивостей у хворих на ЦД [6].

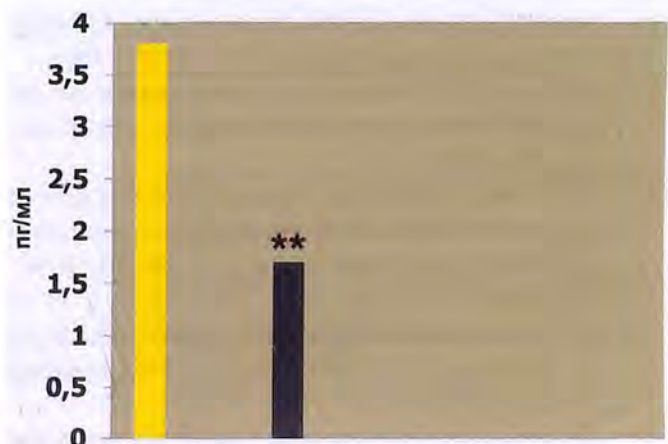
Інші досліджені показники коагулограми (час рекальцифікації та вміст фібриногену) дещо знизилися в ході лікування, проте ці зміни не досягли рівня достовірності.

Існує думка, що патогенез судинних уражень у хворих на ЦД пов'язаний із хронічним запальним процесом, ініціація якого відбувається під впливом прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6. Інформація щодо ролі ІЛ-6 в етіопатогенезі ускладнень при ЦД обмежена і неоднозначна. ІЛ-6 – прозапальний цитокін, який є центральним регулятором імунітету і кровотворення. Його широкий вплив на гомеостаз можна порівнювати з ефектами гормонів. Він вважається маркером системного запалення, стимулює утворення С-реактивного білка, який відіграє певну роль у патогенезі судинних захворювань. Вважають, що підвищення рівня ІЛ-6 у крові хворих на ЦД із ДР може впливати на їх розвиток та прогресування.

Діапазон коливань рівня ІЛ-6 в обстежених хворих до лікування становив 0,97-12,55 пг/мл, у середньому $3,8 \pm 0,63$ пг/мл, після лікування – 0,48-5,21 пг/мл, у середньому $1,75 \pm 0,29$ пг/мл, $p < 0,001$. (рис. 2).

Отримані дані свідчать про позитивний вплив препарату на рівень ІЛ-6 і можна при-

Рисунок 2. Рівень ІЛ-6 до (■) та після (■) лікування сулодексидом у хворих на цукровий діабет із діабетичною ретинопатією. ** – вірогідна відмінність між показниками до та після лікування ($p < 0,001$)



Таблиця 2. Вплив терапії сулодексидом на показники коагулограми у хворих на ЦД із ДР ($M \pm m$)

Показники	До лікування	Після лікування
ПТІ, %	$99,9 \pm 1,23$	$95,4 \pm 0,93^*$
Фібрин, мг	$17,04 \pm 0,85$	$14,7 \pm 0,57^*$
Час рекальцифікації, сек	$88,2 \pm 2,3$	$86,0 \pm 3,5$
Фібриноген, мг/л	$3404 \pm 125,1$	3265 ± 114

Примітка: * – різниця між показниками до та після лікування вірогідна ($p < 0,05$).

пустити, що зменшення цього цитокіну в сироватці крові хворих може призводити до припинення розвитку діабетичної ретинопатії.

Висновки

Таким чином, у нашому дослідженні запропоновано та проаналізовано метод консервативної терапії діабетичної ретинопатії – застосування глікозаміноглікану сулодексиду протягом 6 місяців. У результаті лікування було досягнуто покращання гостроти зору на 17 очах у 23 хворих, яке супроводжувалося позитивною динамікою очного дна. Було встановлено вірогідне зменшення крововиливів та твердих ексудатів, тоді як кількість мікроаневризм вірогідно не змінилася. Таким чином, препарат сулодексид доцільно призначати хворим з діабетичною ретинопатією непроліферативної та препроліферативної стадій, тоді як хворі з діабетичною ангіопатією такого лікування не потребують.

Література

1. Астахов Ю.С., Шадрічев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Діабетическа ретинопатія. Клинические рекомендации «Офтальмология-2006» / Под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С.139-163.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленская Т.М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия // М.: 2001. – 176 с.
3. Евграфов В.Ю. Діабетическа ретинопатія: патогенез, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. – 1996. – 47 с.
4. Chaturvedi N., Sjolie A.-K., Stephenson J.M. et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type I diabetes // Lancet. 1998, 351, 28-31.
5. Mayer-Davis E.J., Bell R.A., Reboussin B.A. et al. Antioxidant nutrient intake and diabetic retinopathy. The San Luis Valley Diabetes Study // Ophthalmology. 1998, 105, 2264-2270.
6. Галилеева В.В., Киселева О.М. Применение антиоксиданта мексидола у больных с диабетической ретинопатией. Тез. докл. VII съезда офтальмологов России. Ч. 2. – М. – 2000. – С. 425-426.
7. Смирнова Н.Б. Прогноз и лечебная тактика на ранних стадиях диабетической ретинопатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. – 1998. – 29 с.
8. Ильенков С.С., Вайник Д.Е. Изменения гемореологических показателей у больных диабетической ретинопатией и медикаментозные способы их коррекции. Тез. докл. VII съезда офтальмологов России. – Ч.1. – М. – 2000. – С. 313-314.
9. Трофимова С.В. Применение пептидных биорегуляторов при лечении диабетической ретинопатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб. – 1999. – 20 с.
10. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В. Биорегуляторные пептиды в лечении диабетической ретинопатии. Тез. докл. VII съезда офтальмологов России. – Ч.1. – М. – 2000. – С. 335.
11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment of diabetic retinopathy. ETDRS Report No 8 // Ophthalmology. 1991, 98, 757-765.
12. Lanver D.A., Lucchesi B.R. Sulodexide: a renewed interest in this glucosaminoglycan // Cardio. Drug. 2006, 24, N 3-4, 214-226.
13. Strojil J. Sulodexid. Remedia. 2006, N 16, 376-381.
14. Ищенко И.М., Миленская Т.М. Эффективность применения препарата Вессел Дуэ Ф у больных сахарным диабетом с непролиферативной и препролиферативной диабетической ретинопатией // Эндокринология. – 2009, № 3. – С. 82-86.
15. Rubbi F. et al. The effects of sulodexide on diabetic retinopathy // Minerva Cardioangio. – 2000. – P. 48.
16. Weiss R., Niecestro R., Raz I. The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy // Drugs. 2007, 67, N18, 2681-2696.
17. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слищанс А.А. и др. Изучение влияния сулодексида на эндотелийзависимую вазодилатацию мозговых сосудов у животных со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2011. – № 3. – С. 12-15.
18. Гаврилова Н.А., Тищенко О.Е. Влияние сулодексида на функциональное состояние эндотелия у больных сахарным диабетом с диабетической ретинопатией // Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – С. 66-69.
19. Миленская Т.М., Ищенко И.М. Эффективность применения препарата Вессел Дуэ Ф у больных сахарным диабетом с непролиферативной и препролиферативной диабетической ретинопатией // Фарматека. – 2009. – № 3. – С. 82-86.

Влияние гликозаминогликана сулодексида на течение диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 1 типа

Е.Н. Тронько, В.Л. Орленко, А.С. Ефимов, У.А. Соколюк

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

Резюме. Мультифакторный механизм развития диабетического поражения глаз, а также отсутствие эффективных консервативных средств лечения и профилактики диабетической ретинопатии диктует необходимость поиска препаратов, способных предотвратить или замедлить ее развитие. Одним из них является сулодексид (препарат из группы гликозаминогликанов). В работе исследовано и проанализировано влияние применения сулодексида для лечения диабетической ретинопатии в течение 6 месяцев у 23 больных сахарным диабетом 1 типа. В результате лечения было достигнуто улучшение остроты зрения, сопровождавшееся положительной динамикой глазного дна. Уменьшение кровоизлияний и твердых экссудатов свидетельствуют о том, что сулодексид может активно применяться в качестве консервативной терапии у больных с диабетической ретинопатией непролиферативной и препролиферативной стадий.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, диабетическая ретинопатия, гликозаминогликаны, сулодексид.

Effect of glycosaminoglycan sulodexid on the course of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus

K.N. Tronko, V.L. Orlenko, A.S. Efimov, U.A. Sokoliuk

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

Summary. Multifactorial mechanism of diabetic eyes damage, and the absence of effective conservative treatment and prevention of diabetic retinopathy dictates the necessity of finding drugs that can prevent or slow its development. One of them is sulodexid (drug from the group of glycosaminoglycans). We investigated and analyzed impact of the use of sulodexid on the course of diabetic retinopathy in 23 patients with type 1 diabetes over 6 months. As a result of treatment was achieved improvement of visual acuity, accompanied by positive dynamics fundus. Reducing hemorrhages and hard exudates indicate that sulodexid can be actively used as conservative treatment in patients with nonproliferative and preproliferative stages of diabetic retinopathy.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, diabetic retinopathy, glycosaminoglycans, sulodexid.

(Надійшла 8.11.2012)

Рівень вітаміну D у хворих із діабетичною ретинопатією

Ю.І. Комісаренко,
Р.Л. Скрипник,
О.В. Антоненко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. Вивчено показники рівня вітаміну D₃ у хворих із діабетичною ретинопатією. Результати проведених досліджень свідчать про те, що більшість пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу мають дефіцит вітаміну D₃ різного ступеня виразності. Спостерігається взаємозв'язок між ступенем недостатності вітаміну D₃ та тяжкістю діабетичної ретинопатії.

Ключові слова: цукровий діабет 1 та 2 типу, діабетична ретинопатія, дефіцит вітаміну D₃.

Протягом останніх десятиріч в усьому світі відбувається глобальна епідемія цукрового діабету (ЦД). Загалом, за даними ВООЗ 2011 р., у світі нараховується 246 млн хворих на ЦД, причому 80% випадків смерті осіб віком від 35 до 64 років у країнах із низьким та середнім рівнем доходу припадає на ЦД та його ускладнення [1]. Згідно з прогнозами експертів ВООЗ, до 2030 р. кількість хворих на ЦД зросте до 366 млн. За останніми даними, в Україні зареєстровано більше 1 млн хворих на ЦД, але істинна їх кількість утричі більша. До чинників, що призводять до поширення захворювання, відносять ожиріння, низьку фізичну активність, зростання серцево-судинних захворювань, гіповітаміноз D₃, тривале вживання глюкокортикоїдів, шкідливі звички, такі як тютюнопаління тощо [2, 3].

Серед пізніх ускладнень ЦД перше місце посідають судинні ускладнення, ангіопатії, що є причиною інвалідизації населення. До діабетичних ангіопатій належать ураження

великих артерій, судин середнього калібру (макроангіопатії) та капілярів, артеріол, венул (мікроангіопатії). Одним із найчастіших судинних ускладнень ЦД є діабетична ретинопатія (ДР), що діагностується у 30-90% хворих залежно від тривалості захворювання. За оцінками ВООЗ, у світі 1,8-2,0 млн людей втрачають зір через розвиток ДР.

Як відомо, розповсюдженість усіх стадій ретинопатії прогресивно збільшується від 2% у хворих із тривалістю ЦД менше 2 років до 98% при тривалості захворювання 15 років та більше. За наявності ЦД 2 типу ДР діагностується вже при встановленні діагнозу. Так, дослідження Lund-Andersen та ін. [4] продемонстрували, що на момент виявлення ЦД ретинопатія спостерігалась у 5% хворих, через 5 років – у 63%, а через 8 років – уже в 93% (із них у 14% - проліферативна, у решти 79% – препроліферативна).

На сьогодні можна стверджувати, що основні механізми розвитку ДР – імунні, метаболічні, гемореологічні тощо – вивчено, проте деякі ланки її патогенезу залишаються недостатньо дослідженими. Зокрема, останнім часом фахівці звертають увагу на дослідження ролі

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

вітаміну D₃ в патогенезі діабетичних уражень.

Вітамін D належить до групи жиророзчинних вітамінів. Виділяють дві його форми: D₂ (ергокальциферол) і D₃ (холекальциферол), а також D₁, який являє собою суміш ергокальциферолу і холекальциферолу. Встановлено, що вітамін D₃ бере участь у синтезі білків, ліпідів та гормонів. Після всмоктування в кишечнику або утворення в шкірі вітамін D₃ потрапляє до печінки. Там відбувається його розподіл по гепатоцитах та ретикулоцитах. Саме в гепатоцитах під впливом ферментів вітамін D₃ перетворюється на 25-гідроксихолекальциферол – 25(OH)D, після чого утворюється його активна (гормональна) форма – 1,25-дигідроксिवітамін D₃. Індикатором стану забезпеченості організму вітаміном D₃, який може як утворюватися в шкірі, так і надходити з їжею, є визначення рівня 25(OH)D [5].

Відомо, що вітамін D₃ відіграє важливу роль у функціонуванні організму: регулює активність інсуліну та баланс цукру крові, покращує метаболізм кальцію та фосфору, імунні реакції організму, знижуючи проліферацію клітин, зупиняє ріст нових кровоносних судин та має виразний протизапальний ефект [6].

Забезпеченість організму вітаміном D₃ вважається достатньою, якщо рівень 25(OH)D у крові сягає 100 нмоль/л. Рівень 25(OH)D нижче 75 нмоль/л визначається як стан гіповітамінозу та має наслідком зниження захисних сил організму і загострення хронічних хвороб. Зниження рівня 25(OH)D₃ нижче 50 нмоль/л, що розцінюється як виражений дефіцит вітаміну D₃, є загрозовим для пацієнта і таким, що спричиняє появу низки нових патологічних станів [5].

Проведені останнім часом статистичні дослідження дозволили виявити взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D та розповсюдженням деяких захворювань, у тому числі розвитком автоімунних захворювань та появою цукрового діабету і ожиріння [5, 7].

Отже, метою цього дослідження було вивчити рівень вітаміну D₃ у хворих із діабетичною ретинопатією.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 48 пацієнтів, із них 11 чоловіків та 37 жінок, віком від 35 до 63 років із ДР. Серед них 23 хворіли на ЦД 1 типу та 25 – на ЦД 2 типу. Тривалість

захворювання становила від 5 до 18 років. 26 обстежених хворих мали непроліферативну форму ДР (НДР) та 19 – проліферативну ДР (ПДР). Усім хворим проводили загальне офтальмологічне обстеження (візометрію, тонографію, біомікроскопію, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію), визначення критичної частоти зливання миготінь (КЧЗМ) та визначення рівня 25(OH)D у плазмі крові імуноферментним методом за допомогою набору «25-OH D IDS OSTEIA» фірми «Immudiagnostik, Bensheim and Biomedica», Австрія.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводився з використанням методів варіаційної статистики з розрахунком середніх величин для кількісних даних (середньої арифметичної X) з оцінкою їх варіабельності (середнє квадратичне відхилення).

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що рівень вітаміну D₃ був різним у хворих на ЦД 1 та 2 типу, але ця різниця була не достовірною (табл.).

Серед 23 обстежених із ЦД 1 типу 52% хворих мали виражену недостатність вітаміну D₃, тоді як у решти пацієнтів (48%) визначався помірний гіповітаміноз. При ЦД 2 типу виражений дефіцит вітаміну D₃ спостерігався в 59% хворих, а в 41% пацієнтів – помірний гіповітаміноз.

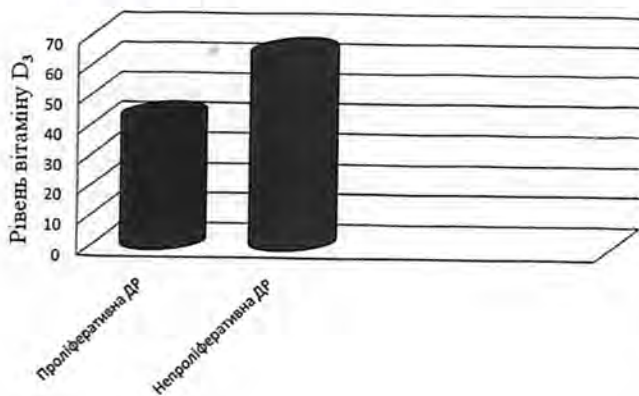
Слід відзначити, що в усіх обстежених хворих визначався корелятивний зв'язок між рівнем вітаміну D₃ та ступенем тяжкості діабетичної ретинопатії. Так, виразніший ступінь дефіциту вітаміну D₃ (37,5±6,1 нмоль/л) спостерігався у хворих із проліферативною діабетичною ретинопатією. Водночас для хворих із помірним гіповітамінозом D₃ (56±6,2 нмоль/л) була характерна непроліферативна ДР (рис.).

При визначенні КЧЗМ було отримано такі дані: у групі хворих із НДР КЧЗМ у середньому становила 42±0,1 Гц, а при ПДР – 38±0,1 Гц. Це свідчило про наявність нейропатії зоро-

Таблиця. Рівень вітаміну 25(OH)D у хворих на цукровий діабет 1 і 2 типу з діабетичною ретинопатією (X±σ)

Тип цукрового діабету, кількість хворих	Рівень вітаміну 25(OH)D
ЦД 1 (n=23)	64,2±1,6
ЦД 2 (n=25)	42,5±0,8

Рисунок. Співвідношення дефіциту вітаміну D₃ та тяжкості діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу



вого нерва у хворих на ЦД, що супроводжується недостатністю вітаміну D₃.

При аналізі результатів клінічного обстеження відзначалась також тенденція до зниження рівня 25(ОН)D у весняний період порівняно з осіннім. Це може бути пов'язано з недостатністю синтезування вітаміну в організмі в зимово-весняний період.

Підсумовуючи отримані дані, можна стверджувати, що недостатність вітаміну D₃ є розповсюдженою проблемою та має певні клінічні наслідки. Результати проведених досліджень свідчать про те, що більшість пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу мали дефіцит вітаміну D₃ різного ступеня виразності. Спостерігався взаємозв'язок між ступенем недостатності вітаміну D₃ та тяжкістю діабетичної ретинопатії. За наявності виразного дефіциту вітаміну D₃ у хворих виявляли проліферативну діабетичну ретинопатію, що не було характерним для помірної недостатності вітаміну D₃, за якого спостерігалась непроліферативна стадія діабетичної ретинопатії.

Таким чином, визначення рівня вітаміну D₃ та подальше вивчення його ролі в патогенезі діабетичної ретинопатії є актуальною проблемою сьогодення та може стати перспективним напрямком в удосконаленні профілактики та лікування як цукрового діабету, так і його ускладнень.

Література

1. Информационный бюллетень ВОЗ № 312, август 2011 г.
2. Narayan K.M., Boyle J.P., Geiss L.S. et al. Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: U.S., 2005–2050 // *Diabetes Care*. 2006, 29, 2114–2116.

3. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, N 3, 266–281.
4. Lund-Andersen C. Natural history of diabetic retinopathy in insulin-dependent juvenile diabetics. A longitudinal study // *Acta Ophthalmol.* 1987, 65, N 4, 481–486.
5. Maiyar A.C., Norman A.W. Vitamin D. *Encyclopedia of Human Biology*. V.7. London: Acad. Press, 1991, 859–871.
6. Holick M.F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 79, 362–371.
7. Rojas-Rivera J., De La Piedra C., Ramos A. et al. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010, 25, N9, 2850–2865.
8. Palomer X., Gonzalez-Clemente J.M., Blanco-Vaca F., Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* 2008, 10, 185–197.

Уровень витамина D у больных с диабетической ретинопатией

Ю.И. Комиссаренко, Р.Л. Скрипник, Е.В. Антоненко

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме. Изучены показатели уровня витамина D₃ у больных с диабетической ретинопатией. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что большинство пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа имеют дефицит витамина D₃ различной степени выраженности. Наблюдается взаимосвязь между степенью недостаточности витамина D₃ и тяжестью диабетической ретинопатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 и 2 типа, диабетическая ретинопатия, дефицит витамина D₃.

Vitamin D levels in patients with diabetic retinopathy

Yu.I. Komissarenko, R.L. Skrypnuk, E.V. Antonenko

O.O. Bogomolets National Medical University

Summary. The authors have studied the levels of vitamin D₃ in patients with diabetic retinopathy. The results of these studies suggest that most patients with diabetes mellitus type 1 and 2 have a pronounced deficiency of vitamin D₃ of different degree. There is a relationship between the degree of vitamin D₃ deficiency and the severity of diabetic retinopathy.

Keywords: type 1 and type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy, vitamin D₃.

(Надійшла 26.09.2012)

Застосування Актовегіну при лікуванні діабетичної поліневропатії

М.В. Власенко¹,
І.В. Семенюк²,
Ю.О. Кривов'яз³

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

² Вінницький обласний клінічний ендокринологічний диспансер

Резюме. Результати дослідження продемонстрували ефективність, безпеку та добру переносимість препарату Актовегін на декстрозі в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Спостерігалось зменшення або зниження болю в ногах у пацієнтів у нічний час, задоволення загальним станом. При застосуванні Актовегіну на декстрозі в пацієнтів із ЦД слід контролювати рівень глюкози у крові через 2 години після введення та, при необхідності, корегувати дозу цукрознижуючого препарату. Як правило, не було потреби в корекції глікемії після введення Актовегіну на декстрозі, до неї вдавалися з метою досягнення цільових рівнів компенсації ЦД.

Ключові слова: цукровий діабет, Актовегін, декстроза, цукор крові.

З огляду на те, що близько 275 млн людей у світі хворіють на цукровий діабет (ЦД), можна говорити про значимість даної епідемії, яка вимагає підвищеної уваги. Погано контрольований ЦД є основною причиною смертності в більшості розвинутих країн світу і впливає на розвиток таких ускладнень, як діабетична невропатія, ниркова недостатність, сліпота й макросудинні ускладнення. У першу чергу, хронічна гіперглікемія є причиною розвитку мікросудинних уражень, до яких відносять невропатію, нефропатію й ретинопатію.

За визначенням ВООЗ, діабетична поліневропатія (ДПН) — захворювання, що характеризується прогресуючою втратою нервових

волокон, яка призводить до втрати чутливості й розвитку виразок стопи. В американському проспективному дослідженні, яке тривало 25 років і в якому проводилося спостереження за 4400 пацієнтами із ЦД 2 типу, ДПН була виявлена в 7,5% хворих при встановленні діагнозу ЦД, а в 50% — протягом усього періоду спостереження. Європейське дослідження за участю 3250 хворих із 31 центру в 16 країнах довело, що поширеність поліневропатії становила 28% при встановленні діагнозу ЦД. Більшою мірою ДПН корелює з тривалістю діабету й рівнем глікемії.

ДПН у деяких випадках є першим клінічним проявом ЦД. За даними когортного дослідження Monica/KORA Augsburg, поширеність дистальної симетричної невропатії в контрольній групі становила 8,9%, у групі з порушенням толерантності до вуглеводів — 13,0%, а при ЦД 2 типу — 27,6%.

Клініцистам у своїй практиці при встанов-

* адреса для листування (Correspondence): Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net
Уперше надрукована в «Международном эндокринологическом журнале», №6, 2011 р.

З ФАХОВИХ ВИДАНЬ

ленні діагнозу ДПН слід спиратися на такі критерії: наявність симптомів дисфункції нерва, зміни швидкості поширення збудження по нервових волокнах, зміни за даними кількісних сенсорних або автономних тестів. Неврологічне обстеження пацієнтів включає оцінку різних видів чутливості — больової, тактильної, вібраційної, відчуття тиску, температурної, пропріоцептивної. Для оцінки зміни тактильної чутливості використовують ватні палички або вату, відчуття тиску — монофіламент 10 г, больової чутливості — голку з притупленим кінцем, температурну чутливість визначали за різницею у відчутті тепла й холоду, вібраційну — із використанням камертона 128 Гц. Для оцінки порушення моторної функції досліджують ахіллів або колінний рефлекс. Виявлені порушення оцінюють у балах із використанням спеціальних анкет і шкал, таких як шкала неврологічних симптомів і загальна шкала симптомів. На основі проведеного опитування й обстеження встановлюють стадію захворювання (табл. 1).

Щоб визначити характер лікування ДПН, необхідно знати патогенез цього ускладнення. Згідно з сучасними уявленнями, основну роль у розвитку ДПН відіграє хронічна гіперглікемія. Саме вона запускає метаболічні й судинні порушення. Відбувається активація поліолового шляху метаболізму глюкози, що призводить до підвищення осмолярності міжклітинного простору й набряку нервової тканини: посилення окисного стресу викликає пряму цитотоксичну дію на нервові волокна. Велике значення має зниження активності Na^+/K^+ -АТФази, порушення обміну ліпідів, утворення автоімунних комплексів (антитіла

до інсуліну), пригнічення факторів росту нервів.

Останніми роками значний прорив у пошуку шляхів впливу на патологічні зміни при ДПН був досягнутий завдяки розкриттю ролі гіперглікемії в розвитку окисного стресу й розумінню послідовності ланцюжків вільнорадикального окислення.

З'явився цілий ряд препаратів, які впливають на патогенетичні механізми ДПН. Ще в 1998 р. FDA США було висунуто ряд вимог до препаратів, що застосовувалися при лікуванні ДПН, а саме: вплив на патогенетичні механізми, зменшення симптомів невропатії, покращання функції нерва, зменшення ризику втрати нервових волокон і відсутність значних побічних ефектів.

Усім цим вимогам відповідає препарат Актовегін (Actovegin). Він покращує транспорт кисню і глюкози в клітини, що необхідно при ЦД, коли у тканинах формується енергетична недостатність. Актовегін є сильним антигіпоксичним препаратом, що покращує гемодинаміку й енергопродукцію. Завдяки наявності у складі гліколіпідів, Актовегін викликає активацію переносників глюкози, не впливаючи на рецептори інсуліну в клітинах. Таким чином, із патофізіологічної точки зору Актовегін, що справляє антигіпоксичний й антиоксидантний ефект, може застосовуватися при неврологічних захворюваннях, таких як гіпоксія, ішемія й оксидантний стрес. Актовегін має показання до застосування при ДПН. Клінічна ефективність Актовегіну при ДПН була доведена в багатьох контрольованих дослідженнях. Лікування Актовегіном сприяло зниженню рівня малонового діальдегіду в плазмі й мембранах еритроцитів. Актовегін

Таблиця 1. Стадії ДПН

Стадія	Симптоми
N0. Невропатія відсутня	Відсутні об'єктивні ознаки невропатії
N1 (початкова). Безсимптомна невропатія	
N1a. Відсутні симптоми, але є порушення	
N1b. Є порушення за неврологічними тестами і зміни, виявлені при неврологічному обстеженні	Позитивні симптоми: пекучі kindжальні болі, простріли, «удари током», поколювання, пощипування, гіпералгезії
N2 (явна). Симптоматична невропатія	Негативні симптоми: затерплість, оніміння, зниження окремих видів чутливості, нестійкість при ходьбі. Клінічна невропатія:
N2a. Симптоматика + позитивні тести	- хронічна больова - гостра больова
N2b:N2a + значні порушення функції згинання гомілки	Безбольова невропатія із втратою чутливості (повною або частковою). Ускладнення: виразки, деформації, стопа Шарко, ампутації
N3 (виражена). Стадія ускладнень поліневропатії	

справляє антиоксидантний ефект, впливаючи на патогенетичні механізми розвитку ДПН. Після лікування Актовегіном відзначено вірогідне покращання показників капілярного кровотоку, що позначилося на реологічних властивостях крові й стані проникності стінки капіляра. Рекомендована схема застосування Актовегіну при ДПН та ангіопатіях на основі отриманих результатів: 1000-2000 мг/добу внутрішньовенно краплинно упродовж 10-20 днів, надалі 200-400 мг 3 рази на добу перорально протягом 2-3 місяців.

Усі ці досягнення стали умовою внесення ДПН до переліку показань до застосування Актовегіну.

Форми випуску Актовегіну різні: 2 мл (80 мг), 5 мл (200 мг), 10 мл (400 мг), 250 мл 10% розчину із декстрозою (1000 мг), 250 мл 10% розчину з 0,9% NaCl (1000 мг), таблетки по 200 мг, 20% гель, 5% крем.

Між показниками постпрандіальної глікемії, серцево-судинним ризиком і клінічними наслідками в людей із нормальною толерантністю до глюкози, порушеною толерантністю до глюкози й цукровим діабетом існує тісний взаємозв'язок, також відзначено зв'язок між постпрандіальною гіперглікемією і оксидантним стресом, запаленням, ендотеліальною дисфункцією – чинниками, що визнані маркерами серцево-судинних захворювань. Доведено, що постпрандіальна гіперглікемія може бути пов'язана з розвитком ретинопатії, когнітивними порушеннями в людей похилого віку з ЦД 2 типу. Контроль глікемії натще необхідний, однак недостатній для досягнення оптимального глікемічного контролю. Стабілізація показників постпрандіальної глюкози плазми має важливе значення для досягнення цільових показників глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}).

Враховуючи вищевказане, Міжнародна діабетична федерація (IDF) опублікувала у 2007 р. керівництво з контролю постпрандіальної глікемії [1], що описує взаємозв'язок між постпрандіальним рівнем глікемії й розвитком ускладнень ЦД. Керівництво визначає цільові параметри постпрандіальної глікемії – 7,8 ммоль/л (140 мг%) (рівень доказовості 2++).

Метою нашого дослідження була оцін-

ка ефективності й безпечності препарату Актовегін на декстрозі (виробництва компанії Nuscamed) у лікуванні дорослих із ЦД 1 і 2 типу.

Матеріали та методи

Актовегін – депротейнізований гемодериват із телячої крові, що відноситься до фармакологічної групи ангіопротекторів і коректорів мікроциркуляції, антигіпоксантів й антиоксидантів, регенерантів і репаративів.

Актовегін має широкий спектр призначень. Препарат є антиоксидантом, активує метаболізм глюкози й кисню. Він викликає збільшення утилізації і споживання кисню (підвищує стійкість до гіпоксії), підвищує енергетичний метаболізм і споживання глюкози тканинами. Сумарний ефект цих процесів полягає в посиленні енергетичного стану клітини, особливо за умов гіпоксії й ішемії. Продуктами цих метаболічних процесів є такі амінокислоти – глутамат та аспартат. Ці метаболічні процеси перебігають за участю ряду ферментів, наприклад, піруватдегідрогенази, що сприяє утворенню ацетилкоензиму А.

Інозитолфосфат, полісахариди здатні регулювати деякі інсулінозалежні ферменти. Актовегін активує піруватдегідрогеназу й тим самим збільшує утилізацію глюкози. Препарат також стимулює споживання кисню. Це призводить до стабілізації плазматичних мембран клітин при ішемії і зниження утворення лактатів. Актовегін не тільки підвищує внутрішньоклітинний рівень глюкози, але й покращує окисний метаболізм, завдяки чому поліпшується енергетичне забезпечення клітин, про що свідчить збільшення концентрації безпосередніх переносників вільної енергії, таких як АТФ, АДФ і фосфокреатинін. Доведено, що Актовегін викликає вказані ефекти і при периферичних (артеріальних і венозних) порушеннях кровообігу, й наслідках цих порушень (артеріальній ангіопатії, виразкових ураженнях нижніх кінцівок). Доведено, що Актовегін активно прискорює загоєння ран

Таблиця 2. Характеристика пацієнтів із ЦД за ускладненнями

Групи	Діабетична ангіопатія, стадія		Діабетична нефропатія, стадія		Діабетична ретинопатія, стадія			Діабетична поліневропатія
	II	III	III	IV	I	II	III	
I група (n = 10)	3	7	-	-	2	-	-	10
II група (n = 10)	3	7	2	2	2	-	2	10

Таблиця 3. Характеристика пацієнтів із ЦД за супутньою патологією

Групи	Гастропатії	Супутня патологія				ІХС
		Гіпертонічна хвороба		Ожиріння	Облітеруючий атеросклероз	
		II стадія	III стадія			
I група (n = 10)	1	4	2	3	3	4
II група (n = 10)	4	5	2	5	1	1

Таблиця 4. Шкала оцінки ефективності препарату Актосегін

Висока ефективність	Зникнення симптомів поліневропатії, нормалізація показників цукру крові
Помірна ефективність	Позитивна динаміка стану пацієнта, нормалізація цукру крові до критеріїв компенсації
Низька ефективність	Відсутність позитивної динаміки. Збереження високих показників цукру крові, особливо поспрандіальних

різного походження (трофічні ураження, опіки, порушення мікроциркуляції). При цьому покращуються не тільки морфологічні, але й біохімічні параметри грануляції. У більшості пацієнтів, які отримують Актосегін, дія препарату починає проявлятися через 30 хвилин (10-30 хвилин) після парентерального або перорального застосування, максимальна дія — у середньому через 3 години (2-6 годин).

З огляду на вищезазначене, рівень цукру в крові після введення Актосегіну на декстрозі не повинен підвищуватися. Однак в інструкції до препарату зазначено, що для хворих на ЦД слід урахувати концентрацію глюкози в інфузійному розчині з декстрозою.

Інфузія препарату Актосегін на декстрозі має свої переваги перед розчином NaCl: глюкоза — кращий транспортер речовини й несе енергетичний матеріал для клітини.

Клінічне дослідження проводилося на базі Вінницького обласного ендокринологічного диспансеру в умовах денного стаціонару. У ньому взяли участь 20 пацієнтів із ЦД, переважно 2 типу, лише один хворий був із ЦД 1 типу. Пацієнти були розподілені на 2 групи: I група отримувала Актосегін на фізіологічному розчині, а II група — Актосегін на декстрозі. Середній вік пацієнтів I групи — $59,4 \pm 0,8$ років, а II — $55,4 \pm 1,2$ років. Тривалість хвороби — 8,2 та 9,5 років відповідно для кожної групи.

9 хворих у I групі мали середній ступінь тяжкості перебігу ЦД, 1 — тяжкий перебіг, у II групі — відповідно 7 і 3. Серед ускладнень ЦД у пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, установили різного ступеня діабетичну ангіопатію ніг, нефропатію, ретинопатію, по-

ліневропатію (табл. 2, 3), що й визначало ступінь тяжкості ЦД.

Як видно з табл. 2 і 3, групи обстежених були майже рівноцінними за ускладненнями та супутньою патологією. До II групи, яка отримувала Актосегін на декстрозі, увійшли 4 хворих із патологією шлунково-кишкового тракту, що могло впливати на всмоктування та обмін вуглеводів, а в I групу, яка отримувала Актосегін на фізіологіч-

ному розчині, увійшли більше хворих на облітеруючий атеросклероз та ІХС. Усім цим хворим був призначений препарат Актосегін 250 мл у вигляді 10% розчину 1 раз на добу в/в краплинно протягом 10 діб, надалі 200 мг 3 рази на добу перорально, до 3 місяців.

Для оцінки терапевтичної ефективності та переносимості препарату Актосегін проводили об'єктивне обстеження пацієнтів, вимірювання артеріального тиску (АТ), загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначали добову протеїнурію, мікроальбумінурію, швидкість клубочкової фільтрації, проводили біохімічні дослідження крові, визначали рівень глюкози крові натще та через 2 години після сніданку та введення препарату, середньодобовий показник глюкози, проводили доплерографію судин ніг, ЕКГ, визначали ахіллів рефлекс, аналізували заповнені анкети.

Критеріями ефективності лікування були зменшення та зникнення симптомів поліневропатії, покращання загального стану, стабілізація показників глікемії крові (табл. 4).

Пацієнти отримували індивідуальну терапію: інсулін та глюкофаж, глюкованс або комбінацію сульфаниламідів із метформіном. Переносимість препарату оцінювали на основі симптомів, суб'єктивних відчуттів пацієнта й об'єктивних даних, отриманих у процесі лікування. Враховували динаміку лабораторних показників, а також частоту та характер побічних реакцій, що виникли.

Результати та їх обговорення

За результатами аналізу отриманих об'єктивних

показників можна стверджувати, що групи були рівноцінними. У пацієнтів I та II груп АТ становив $134/85,5 \pm 1,09/0,6$ мм рт. ст. та $131,4/87,8 \pm 1,0/0,4$ мм рт. ст. при частоті серцевих скорочень $77,6 \pm 1,2$ уд/хв та $81,4 \pm 0,4$ уд/хв відповідно, що вказувало на коректність антигіпертензивної терапії. Середній показник індексу маси тіла – $30,6 \pm 0,3$ та $30,8 \pm 0,2$ при середній масі тіла $85,1 \pm 1,7$ кг та $90,6 \pm 1,3$ кг відповідно по групах.

Біохімічні дослідження крові довели, що в усіх пацієнтів такі показники, як вміст загального білка, креатиніну, сечовини, білірубину, рівні α -амілази, АЛАТ і АсАТ, холестерину, тригліцеридів, К, Na, до лікування та після нього були в межах фізіологічної норми. Загальні аналізи крові та сечі також відповідали референтним значенням.

Після проведеного лікування в пацієнтів із мікроальбумінурією був позитивний результат – відсутність цього симптому. Скарги та небажані відчуття в ногах у всіх хворих після курсу Актосегіну зникали.

Основний показник, який детально вивчався, – глікемія крові. Усі хворі до лікування були в стані декомпенсації: HbA1c у хворих I групи – $9,1 \pm 0,5\%$, а у хворих II групи – $8,7 \pm 0,4\%$. Глікемія натще в пацієнтів I групи – $7,04$ ммоль/л, у хворих II групи – $7,36$ ммоль/л, постпрандіальний рівень глюкози був відповідно $9,28$ та $8,33$ ммоль/л (табл. 5).

Результати, отримані нами на тлі визначення тактики та підбору дози гіпоглікемічної терапії, засвідчили необхідність збільшення дози чи інсуліну, чи таблетованих препаратів. Збільшення добової дози інсуліну у хворих обох груп було майже однаковим та в основному за рахунок інсуліну тривалої дії. Це вказує на відсутність необхідності збільшувати дозу інсуліну короткої дії при введенні препарату Актосегін на декстрозі. Зміна тактики та доз таблетованих препаратів (групи метформіну та сульфаніламідних препаратів) здійснювалася відповідно до рівня глікемії та зовсім не залежала від форми препарату Актосегіну.

Слід відзначити, що, враховуючи інсуліноподібну дію Актосегіну, гіпоглікемічні реакції та симптоми не відзначені ні в групі, якій вводили Актосегін на фізіологічному розчині, ні в групі пацієнтів, яким вводили Актосегін на декстрозі.

Таблиця 5. Характеристика показників вуглеводного обміну

Показник	Група	До лікування	Після лікування	p
Глікемія натще (ммоль/л)	I	$7,04 \pm 1,89$	$6,30 \pm 1,56$	0,044
	II	$7,36 \pm 1,66$	$6,10 \pm 1,55$	0,048
Глікемія постпрандіальна (ммоль/л)	I	$9,28 \pm 1,61$	$7,26 \pm 1,96$	0,004
	II	$8,33 \pm 2,30$	$7,70 \pm 2,31$	0,235
Глікемія середньодобова (ммоль/л)	I	$8,16 \pm 1,32$	$6,78 \pm 1,67$	0,0001
	II	$7,84 \pm 1,47$	$6,9 \pm 1,8$	0,010

Після проведеного курсу лікування Актосегіном, підбору гіпоглікемічної терапії на тлі стабільної гіпотензивної терапії та дієтотерапії в пацієнтів отримали позитивну динаміку. Ефективність використання препарату Актосегін на декстрозі в пацієнтів із ЦД оцінювали за такими показниками: самопочуття пацієнтів, показники доплерографії судин нижніх кінцівок, час скорочення ахіллового сухожилка, рівень глюкози після введення препарату та середньодобовий показник глікемії.

Показники глікемії натще до лікування в пацієнтів обох груп вірогідно не відрізнялися ($p=0,63$), після проведеного лікування рівень глюкози в крові натще вірогідно змінився (табл. 5) – відповідно $6,30 \pm 1,56$ ммоль/л і $6,10 \pm 1,55$ ммоль/л. При цьому після лікування ці показники в обох групах вірогідно не відрізнялися ($p=0,77$). Аналіз постпрандіальної глікемії після введення Актосегіну засвідчив, що в I групі до та після лікування рівень показника вірогідно знизився, а в II групі зниження мало місце, але не було вірогідним ($8,33 \pm 2,30$ ммоль/л і $7,70 \pm 2,31$ ммоль/л, $p=0,235$). Однак, порівнюючи постпрандіальну глікемію в пацієнтів I та II груп ($7,26 \pm 1,96$ ммоль/л та $7,70 \pm 2,31$ ммоль/л) після курсу Актосегіну, слід відзначити невірогідну різницю ($p=0,652$). Подібний характер притаманний і середньодобовій глікемії. Так, після курсу лікування пацієнтів в умовах денного стаціонару в обох групах глікемія вірогідно змінилася (табл. 5) і не відрізнялася між групами ($p=0,879$).

Пацієнти обох груп відзначали позитивну динаміку після курсу лікування – зменшення або зниження болю в ногах у нічний час, задоволення загальним станом. За даними доплерографії та рефлексометрії зміни були позитивні, але не досягали статистично значимої різниці. Висока ефективність лікування відзначена у 2 пацієнтів I та II груп, помірна ефективність лікування – у 7 й 8 пацієнтів відповідно. В одному випадку в I групі ефек-

З ФАХОВИХ ВИДАНЬ

тивність терапії оцінена як низька, хоча рівень глікемії позитивно змінився.

На фоні лікування в жодній групі не відзначено побічних реакцій. Призначення Актовегіну на декстрозі пацієнтам із ЦД не викликало негативних змін біохімічних показників крові та стану пацієнтів.

Переносимість препарату Актовегін на декстрозі в пацієнтів із ЦД оцінена нами як добра.

Висновки

1. Результати досліджень продемонстрували ефективність, безпечність та добру переносимість препарату Актовегін на декстрозі в пацієнтів із ЦД.
2. При застосуванні Актовегіну на декстрозі в пацієнтів із ЦД слід контролювати рівень глюкози у крові через 2 години після введення та, за необхідності, корегувати дозу цукро-знижувальної терапії.
3. Як правило, не було потреби в корекції глікемії після введення Актовегіну на декстрозі, до неї вдавалися з метою досягнення цільових рівнів стану компенсації ЦД.

Література

1. IDF Guideline for the Management of Postmeal Glucose 2007. www.idf.org
2. Майров А.Ю. Комментарии к руководству международной диабетической федерации по контролю постпрандиальной гликемии / А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. — 2008. — № 2. — С. 1-2.
3. Тронько Н.Д. Государственная комплексная программа «Сахарный диабет» / Н.Д. Тронько // Доктор. — 2003. — № 5. — С. 9-12.
4. International Consensus for Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers // Diabet. Metab. Res. Rew. — 2007. — V. 20 (Suppl. 1). — P. 78-79.
5. Loredo R.A. Medical imaging of the diabetic foot / Loredo R.A., Garcia G., Chhaya S. // Clin. Podiatr. Med. Surg. — 2007. — № 3. — P. 397-424.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АКТОВЕГИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

М.В. Власенко¹, И.В. Семенюк², Ю.А. Кривовяз¹

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова¹
Винницкий областной эндокринологический диспансер²

Резюме. Результаты исследования продемонстрировали эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата Актовегин на декстрозе у пациентов с сахарным диабетом (СД). Наблюдалось уменьшение или снижение болей в ногах у пациентов в ночное время, удовлетворение общим состоянием. При использовании Актовегина на декстрозе у пациентов с СД необходимо контролировать уровень глюкозы в крови через 2 часа после введения и, при необходимости, корректировать дозу сахароснижающего препарата. Как правило, не было необходимости в коррекции гликемии после введения Актовегина на декстрозе, ее использовали в качестве достижения целевых уровней компенсации СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, Актовегин, декстроза, сахар крови.

APPLICATION OF THE ACTOVEGIN IN THE TREATMENT OF DIABETIC POLYNEUROPATHY

M.V. Vlasenko¹, I.V. Semeniuk², I.A. Kryvoviaz¹

N.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University¹

Vinnitsa regional endocrinology dispensary²

Summary: The study demonstrated the efficacy, safety and good tolerance to the Actovegin on dextrose in patients with diabetes. There was a decrease or reduction of pain in the legs in patients at night and satisfaction of the general state. In applying of Actovegin on dextrose patients with diabetes should monitor blood glucose 2 hours after administration of this drug and, if necessary, adjust the sugar decreasing with the dose of the drug. Typically, there was no need for correction of glycemia after administration of Actovegin on dextrose, so it was resorted to achieve target levels of compensation of diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, Actovegin, dextrose, blood glucose.

(Надійшло 10.10.2012)

Діабетична шлунково-кишкова автономна нейропатія: патогенетична терапія метаболічних порушень

Н.В. Скрипник*,
В.А. Гриб,
Т.С. Вацеба

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. У статті розглянуто патогенетичні механізми розвитку і наростання виявів автономної нейропатії шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет. Обґрунтовано сучасні підходи медикаментозної корекції діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії та її метаболічних порушень.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична шлунково-кишкова автономна нейропатія, α -ліпоева кислота.

Ураження автономної нервової системи – діабетична автономна нейропатія (ДАН) – є тяжким і частим ускладненням, яке спостерігають у 16,8-54,0% хворих на ЦД [11, 42, 53]. Однак ДАН залишається маловивченим і нерідко пізно діагностованим у медичній практиці ускладненням, яке вкрай важко піддається терапії. Це пов'язано з тривалим асимптоматичним перебігом ДАН, недостатньо опрацьованими методами її ранньої діагностики і лікування. Наявність ДАН значно погіршує якість життя хворих і визначає його несприятливий прогноз, її існу-

вання істотно впливає на перебіг ЦД та інших його ускладнень. Вона визнана самостійним незалежним чинником смертності, що у 2-10 разів зменшує виживання хворих на ЦД [9, 50]. 25-50% хворих на ДАН гинуть протягом 5-10 років [5]. Діабетична шлунково-кишкова автономна нейропатія (ДШКАН), із характерними для неї гастропарезом, ентеропатією та холецистопарезом, є однією з основних причин лабільного перебігу хвороби, а також підвищення у 2-5 разів ризику розвитку жовчнокам'яної хвороби порівняно із загальною популяцією [6, 20]. Нічні епізоди проносу також можуть бути наслідком кишкової автономної нейропатії. Не потрібно забувати й про інші причини діареї у хворих на діабет, такі як непереносимість медикаментів (наприклад, максимальні дози метформіну, акарбози), екзокринна недостатність, яку лікують ен-

* адреса для листування (Correspondence): ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна, e-mail: zdovado@ukr.net

З ФАХОВИХ ВИДАНЬ

зимними препаратами – мезимом, креоном та ін. і просто інфекційні та токсичні гастроентерити. Ці діагнози потрібно виключити в разі встановлення діагнозу автономної нейропатії кишечника.

Патогенетичні механізми діабетичної автономної нейропатії

На сьогодні відомо, що ураження нервової системи при ЦД є результатом взаємодії метаболічних, судинних, дизимунних і генетичних чинників [41, 48, 49]. За умов гіперглікемії глюкоза в нервових клітинах не може повною мірою залучатися у процес гліколізу внаслідок часткового інгібування супероксидом одного з ферментів гліколізу – гліцеральдегідфосфатдегідрогенази, тим самим “розвертаючи” перетворення всіх інших метаболітів (глюкози, фруктозо-6-фосфату, гліцеральдегід-3-фосфату) в напрямку альтернативних патологічних шляхів їх перетворення [1].

По-перше, це активація поліолового шляху з накопиченням сорбітолу в клітинах та порушенням обміну міоїнозиту. По-друге, іншим альтернативним шляхом утилізації глюкози при гіперглікемії є гексозаміновий шлях, який призводить до виснаження запасів клітинного глутатіону. В умовах гіперглікемії всередині клітин мішеней значно зростає синтез діацилгліцеролу, який є активатором класичних ізоформ ферменту протеїнкінази С ($-\alpha$, $-\beta$, $-\delta$) і редоксенситивного чинника транскрипції NF- κ B, що стимулює експресію прозапальних цитокінів, спричиняючи розвиток судинної дисфункції [26]. При цьому знижується активність ендотеліної NO-синтази, внаслідок чого зменшується синтез монооксиду азоту (NO), посилюється синтез вазоконстрикторної субстанції – ендотеліну-1.

Окрім того, гіперглікемія призводить до активації перетворення гліцеральдегід-3-фосфату на трифосфатоксоальдегід, посилення процесів неферментаційного і ферментаційного глікування мембранних і цитоплазматичних білків із накопиченням кінцевих продуктів неферментаційного глікування (КПНГ) [22].

Неферментаційне глікування означає реакцію конденсації між глюкозою й аміногрупою білка. Мішенями глікування невральних протеїнів є компоненти периферійної нервової тканини: периневральна базальна мембрана, ендоневральні мікросудини, аксональний цитоскелет, мієлінові протеїни. Ендоневральна гіпоксія, зумовлена патологією мікроциркуляції, підвищує активність вільних радикалів, що призводить до

тромбогенної трансформації ендотелію судинної стінки за допомогою активації чинника транскрипції NF- κ B і змінює структуру стінок капілярів, підсилюючи ендоневральну гіпоксію. І навпаки – причиною змін функції ендотеліальних клітин і експресії генів може вважатися оксидативний стрес [45].

В умовах гіперглікемії внаслідок перенавантаження циклу Кребса надлишком глюкози в електрон-транспортному ланцюгу утворюється велика кількість донаторів вільних електронів – НАД \cdot H та ФАД \cdot H, які передають ці електрони на молекули кисню з утворенням радикалів супероксиду, реактивних сполук кисню. Причиною блокади природного обміну глюкози є активація спеціальних полімераз, полі/АДФ-рибозил/полімераз, шляхом пригнічення активності гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогенази, який є ключовим ферментом гліколітичного каскаду, що виникає у відповідь на руйнування мітохондріальної ДНК супероксидом [40], а в результаті, внаслідок гіперпродукції НАДФН-залежної оксидази, виникає експресія понад 200 генів, більшість із яких регулюють процеси клітинного ділення, росту і диференціювання. Внаслідок цього процесу, що призводить до зниження НАД $^{+}$, відбувається уповільнення гліколізу, зменшення утворення АТФ і пригнічення транспорту електронів; це зумовлює розвиток гострої ендотеліальної дисфункції в уражених судинах. Саме тому оксидативний стрес, причиною розвитку якого при ЦД є утворення надлишку вільних радикалів з інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), окисної модифікації білків та ДНК на тлі слабкості власної антиоксидантної системи (АОС), вважається фундаментальним механізмом у патогенезі всіх ускладнень діабету, включно з нейропатією [49]. Оскільки частина антиоксидантів синтезується та активується печінкою, зокрема, ферментами глутатіонової системи, супероксиддисмутазою (СОД), каталазою, трансферинном, церулоплазміном (Цп) [18, 20, 35], їх активність певною мірою залежить від функціонального стану гепатоцитів.

Головними захисними системами в сироватці крові є антиоксидантні білки, що зв'язують іони металів змінної валентності у форми, які не можуть стимулювати вільнорадикальні реакції. Відомо, що Цп, основний представник ферментаційної ланки АОС плазми, що знешкоджує до 50% вільних радикалів сироватки крові, має фероксидазну активність, інгібує Fe $^{2+}$ -залежне ПОЛ, а також утворення Cu $^{2+}$ -стимульованих радика-

лів. Цп – мідьвмісна оксидаза, компонент фракції α -глобулінів білків сироватки, α 2-глобулін.

Окиснюючі іони металів змінної валентності, Цп перешкоджає утворенню нових радикалів і зменшує вираженість оксидативного стресу. Окрім цього, він здатен до прямої нейтралізації супероксид-аніону [21]; впливає на активність ферментів, що беруть участь у регуляції судинного тонуусу, таких як мієлопероксидаза та ендотелійна NO-синтаза. Церулоплазмін необхідний для виведення заліза з тканин і вбудовування його у трансферин. Цп виступає оксидазою аскорбінової кислоти, адреналіну, володіє дезінтоксикаційними, антиліпідними властивостями, переносить мідь із печінки до органів і тканин, де вона функціонує у вигляді цитохром-С-редуктази і СОД [21]. Порушення обміну жирних кислот вважається ще одним чинником ураження нервів при діабеті [39]. Передусім, це порушення обміну дигомо- γ -ліноленовою й арахідоновою кислот, що веде до порушень у циклооксигеназному циклі, зниження продукції вазоактивних субстанцій і в результаті – до ослаблення ендоневрального кровоплину [23].

Однією з патогенетичних ланок виникнення діабетичної невротії є зміни секреції нейротрофічних чинників, зокрема, інсуліноподібного фактора росту -1 (ІФР-1), який має протективний ефект на судинні клітини і запобігає апоптозу гладких м'язів судин [33, 34].

Печінка – основне джерело ІФР-1, і його концентрація може відображати функціональний стан гепатоцитів. Відомо, що неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка виникає на тлі ЦД 2 типу у 64-88% випадків [20], негативно впливає на досягнення стійкої компенсації ЦД, погіршує його перебіг, впливаючи на розвиток і наростання пізніх ускладнень діабету. Між чинниками, що спричиняють формування НАЖХП, та впливом їх на перебіг ЦД існують відносини взаємного обтяження – утворюється патологічне хибне коло. Недооцінка ролі печінки в лікуванні ЦД 2 типу погіршує лікувальний ефект цього захворювання [2, 4]. Включення до лікування ЦД гепатотропної терапії дозволить розірвати ланцюг цих патологічних змін [4].

Клініка ДШКАН

Ураження стравоходу у хворих на ЦД – це діабетична невротія стравоходу, яку рідко діагностують, виявляється іноді печією та дисфагією і може спричинити виникнення болю за грудни-

ною. При рентгенологічному дослідженні зниження тонуусу стравоходу (помірно виражене) спостерігають у 8-10% обстежених хворих. Значно частіше стравохідну невротію діагностують за допомогою додаткових методів – механометрії та кінерадіографії. Рухові зміни, які виявляють при цьому, характеризуються розширенням стравоходу, зменшенням сили та швидкості перистальтики, гальмуванням евакуації та втратою тонуусу гастроєзофагеального сфінктера. Це може призвести до розвитку езофагіту, запалення у бронхах.

Ураження шлунка при ЦД спостерігають досить часто. Майже в 50% пацієнтів у початковий період захворювання та в більшості осіб із тривалим перебігом захворювання визначають явища хронічного гастриту та гастродуоденіту. На початку захворювання в пацієнтів із ЦД спостерігають явища поверхневого гастриту із незначною плазмоклітинною, гістіоцитарною і лімфоїдною інфільтрацією субепітеліальної тканини. Зі збільшенням тривалості та підвищенням важкості ЦД збільшуються інфільтрація та явища атрофії слизової оболонки. Уже зазначені морфологічні зміни виявляються зниженням секреторної та кислотоутворювальної функцій шлунка у вигляді зниження дебіту соляної кислоти та активності пепсину у шлунковому соку. Ці зміни корелюють із тривалістю, важкістю ЦД та наявністю мікроангіопатій. Слід зазначити, що в початковий період ЦД часто спостерігають шлункову гіперсекрецію з підвищеною кислотністю та пептичною активністю шлункового соку, яку надалі усувають інсулінотерапією. Клінічна симптоматика при ураженні шлунка відсутня або незначна. Іноді хворі скаржаться на відчуття важкості, переповнення шлунка, які зберігаються протягом кількох годин після їжі, а також на відрижку, відсутність апетиту, нудоту, рідко – блювання, що полегшує стан хворого. Це зумовлено затримкою пасажу їжі зі шлунка внаслідок розвитку вісцеральної невротії. Уже наведений комплекс має назву “діабетична гастропатія”, і її спостерігають у більшій кількості хворих на ЦД. При цьому гастропатію спостерігають при ЦД 1 типу в 50% випадків, а при ЦД 2 типу – у 30% випадків. Гостра клінічна форма гастропатії належить до невідкладних станів і носить назву “гастропарез”.

Діабетичний гастропарез (gastroparesis diabeticorum) виникає через порушення моторної функції шлунка внаслідок розвитку діабетичної невротії при тривалому перебігу ЦД. Це по-

рушення було описано Р. Kassander у 1958 р., у більшій кількості хворих воно перебігає безсимптомно. Зниження тонусу шлунка відбувається поступово, однак можливий раптовий вияв атонії шлунка при діабетичному кетоацидозі після стресових ситуацій, травми. Клінічно гостра атонія виявляється болем в епігастральній ділянці, здуттям живота, виснажливим блюванням, перитонеальними явищами. Різка атонія шлунка може символізувати прогресуючий пілоричний стеноз і призводити до хірургічного втручання, а в деяких випадках сприяти розвитку емфіземи шлунка. У хворих із діабетичним гастропарезом у шлунку натще виявляють рідину, слиз, залишки їжі; шлунок розтягнутий, видовжений та опущений, перистальтичні скорочення відсутні або слабо виражені, евакуаторна функція різко порушена. Гастропарез діагностують за допомогою специфічних інструментальних методів (електроманометричних вимірювань та ін.) та рентгеноскопії, при яких виявляють гіпомоторні порушення шлунка, ослаблення перистальтики та зниження швидкості евакуації шлункового вмісту, тонусу кардіального та пілоричного сфінктерів. Нерегулярне та сповільнене надходження їжі до кишечника при гастропатії може стати причиною гіпоглікемічних станів, обмінних та інших порушень. Іноді це може призвести до утворення безоара - об'ємного жмута зі щільно збитих неперетравлених рослинних та інших волокон, що постійно збільшується. Він вільно розташований у порожнині шлунка і не виводиться природним шляхом.

Діабетична ентеропатія характеризується порушенням моторно-евакуаторної функції кишечника, її розвиток зумовлений наявністю мікроангіопатії, вісцеральної нейропатії, ферментно-секреторної дисфункції органів травлення, порушенням активності інтестинальних гормонів. Загалом клінічні вияви уражень кишечника незначні. Диспепсичні вияви спостерігають тільки у 8-10% випадків, а після цілеспрямованого опитування кількість скарг збільшується до 50% і більше. Виражені форми діабетичної ентеропатії мають несприятливий для хворих перебіг та характеризуються, передусім, нестійким випорожненням, бурчанням у животі, метеоризмом. Однак найтиповішими ознаками вважають діарею і сеаторею, хоча цю симптоматику спостерігають значно рідше. Типовим є підвищення їх частоти в нічний час, що спричиняє поганий сон, втомлюваність, зниження працездатності. Частіше діарея має періодичний характер – від кіль-

кох діб до кількох тижнів. Однією з важливих складових ураження є т. зв. синдром недостатності всмоктування, який зумовлено порушенням всмоктування слизовою оболонкою тонкої кишки однієї або кількох поживних речовин у зв'язку з розладами транспортних механізмів.

Діагностика ДШКАН

Згідно з протоколами надання медичної допомоги хворим на діабетичну нейропатію (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 356 від 22.05.2009, Додаток до наказу МОЗ №574 від 05.08.2009) [15], рекомендується перелік обов'язкових досліджень для діагностики ДШКАН:

- рентгеноскопія шлунка перед та через 60 і 120 хв. після його заповнення рентгенконтрастною речовиною;

- ультразвукова холецистографія натще та протягом 60 хв. після жовчогінного сніданку.

Сучасні методи лікування ДШКАН

Аналізуючи сучасні підходи до лікування ДАН у хворих на цукровий діабет, слід виділити такі основні моменти.

Терапія ДАН базується на принципах: 1) досягнення показника глікемії, максимально наближеного до нормоглікемії; 2) патогенетичне лікування, засноване на сучасних уявленнях про механізми формування ДАН; 3) симптоматична терапія, наприклад, застосування протибольових препаратів; 4) профілактика пізніх ускладнень і виключення, за можливістю, чинників ризику їх розвитку [10, 43].

Метою лікування ДАН вважається покращання якості життя, нормалізація клінічних результатів та параметрів параклінічних досліджень і сповільнення наростання нейропатії [8, 24, 31, 41, 49].

Практично всі національні діабетичні асоціації, ВООЗ і Всесвітня Федерація діабету рекомендують підтримувати жорстку компенсацію вуглеводного обміну, при якій рівень HbA1c у крові становив би <7 або <6,5 або навіть нижче 6,5% (при нормі 6,0%) (клас I, рівень доказовості B) [14]. Такі "жорсткі" рекомендації за контролем вуглеводного обміну є наслідком проведеного проспективного дослідження UKPDS, результати якого чітко свідчать про те, що при зменшенні рівня HbA1c на 1% летальність при ЦД 2 типу знижується на 21%, ризик розвитку мікросудинних ускладнень – на 37%, а інфаркту міокарда – на 14% [38]. У джерелах літератури

висловлюється думка, що не існує “золотого стандарту” в лікуванні діабетичної нейропатії [35, 46].

З урахуванням сучасних уявлень про механізми ураження нервів при діабетичній нейропатії опрацьовано багато патогенетично обґрунтованих методів лікування: призначення інгібіторів альдозредуктази – для блокування одного з альтернативних шляхів утилізації глюкози з накопиченням сорбітолу в клітині [44]; аміногуанідинів – для зменшення глікування білків [Paolo M., 2003]; інгібітора протеїнкінази С рубоксистерину [12]; гамма-лінолевої кислоти – для нормалізації метаболізму есенціальних жирних кислот [23]; вазодилітаторів (інгібіторів АПФ або аналогів простагліцину) – для поліпшення інтраневрального кровоплину; використання факторів росту нерва для регенерації нервового волокна і відновлення аксонального транспорту [42]; нейротрофічних середників – церебролізіну [3], актовегіну [8, 52]; антиоксидантів для зменшення виявів “оксидативного стресу”; призначення жиророзчинного вітаміну В₁ для поліпшення трофіки нервів [28, 37, 47].

Недостатньо ефективним залишається лікування ДШКАН, яке є, головним чином, симптоматичним, потребує довготривалого застосування ліків та приховує чимало побічних ефектів [39]. У впровадженні патогенетичної терапії ДШКАН зроблено лише перші кроки. На необхідності її розпрацювання наголошується в заяві Американської Діабетичної Асоціації при розгляді актуальних питань діабетології [30]. Окрім доказів впливу інтенсивної інсулінотерапії в певному запобіганні розвитку ДШКАН, лише незначна кількість серед запропонованих в експерименті патогенетичних засобів лікування отримала дозвіл на клінічне застосування.

Дослідження за оцінкою ефективності найбільш дієвого антиоксиданта, альфа-ліпоевої кислоти (АЛК), довели потенційні можливості препаратів цієї групи (клас ІІА, рівень доказовості В) [14]. Від 1993 р. до сьогодні з дотриманням вимог доказової медицини (рандомізовані подвійно сліпі плацебо-контрольовані дослідження) проведено вивчення ефективності застосування АЛК у кількох дослідженнях: DCCT (1995), ALADIN (1995), UKPDS (1998), ALADIN II (1999), ALADIN III (1999), SYDNEY (2003), ISLAND (2005), SYDNEY 2 (2006), NATHAN I (2007).

Стандартний метод і терміни введення АЛК у 4 дослідженнях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN I) дозволили провести ме-

тааналіз отриманих результатів, порівнявши висліди 716 хворих на ДДСП, що отримували АЛК, і 542 хворих, яких лікували плацебо [51]. Результати метааналізу свідчать, що при ДАН внутрішньовенне введення АЛК протягом 3 тижнів (14 інфузій) безпечно і призводить до значного поліпшення стану пацієнта. До основних біологічних ефектів АЛК відносять: покращання трансмембранного транспорту глюкози з активацією процесів окиснення глюкози, зниження інтенсивності процесів глікування білків, антиоксидантний ефект (відновлення запасів глутатіону, аскорбінової кислоти, токоферолу, зниження концентрації жирних кислот у плазмі крові, вміст вільного ХС і його ефірів у крові, підвищення стійкості клітин до гіноксії, розблокування ключового ферменту гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази, заблокованої при гіперглікемії, у результаті чого активується альтернативний гексозаміновий шлях утилізації глюкози і посилюється обмін глюкози гліколітичним шляхом, запобігання інгібування активності NO. При цьому збільшується проникнення глюкози в нервові волокна, стимулюються чинники росту нервів, сприяючи їх регенерації, ініціюючи колатеральний спраутинг, покращується метаболізм у нерві шляхом нормалізації активності Na-K-АТФази [7, 50]. Окрім цього, АЛК позитивно впливає на функціональний стан печінки [19].

На сьогодні випускають кілька препаратів, що містять різні солі тіоктової кислоти: етилендіамінову, трометамолову і меглюмінову. Вважається, що солі меглюмінової й трометамолової кислот не викликають тих побічних явищ, які мають солі етилендіамінової кислоти. В Україні є препарат Діаліпон[®] виробництва компанії Фармак, що містить сіль меглюмінової кислоти. Поєднання меглюміну та поліетиленгліколю, який забезпечує стабілізацію і пролонгацію дії середника, є ідеальним складом для препаратів АЛК [7, 17].

Внаслідок наявності багатой доказової бази ефективності АЛК, її включено до протоколів лікування ДАН [14]. Окрім цього, для терапії ДАН рекомендують бенфотіамін [14, 27, 29].

Діабет можна вважати тіаміндефіцитним станом, якщо не абсолютним, то станом принаймні таким, за якого відносно збільшені вимоги щодо посиленого метаболізму глюкози в інсулінонезалежних тканинах, подібних до судинних стінок, які мають схильність до ускладнень [5, 13, 25]. Застосування бенфотіаміну (Вітаксон[®], Фармак) (клас ІІА, рівень доказовості В) [14],

З ФАХОВИХ ВИДАНЬ

властивості якого відомі у світі від 1952 р., – метод лікування, який ґрунтується на патогенетичній концепції [13, 53]. Адже бенфотіамін, жиророзчинна сполука тіаміну, є коензимом, активатором транскетолази – ферменту, який здатний перенаправити фруктозо-6-фосфат і гліцеральдегід-3-фосфат із гліколізу на пентозофосфатний шлях, тим самим виключаючи цей потенційно руйнівний метаболізм із цитозолу, а також активувати ферменти піруватдегідрогеназу і α -кетоглютаратдегідрогеназу, які відіграють основну роль у внутрішньоклітинному метаболізмі глюкози. Як відомо, коферментом транскетолази є тіаміндифосфат [6]. Активність транскетолази на тлі терапії бенфотіаміном підвищується на 250%, тоді як водорозчинним тіаміном – на 25% [32]. У дослідженні Hammes H.P. et al. (2003) доведено здатність бенфотіаміну одночасно блокувати три патологічні шляхи ураження нервових клітин при ЦД: шлях гіперпродукції КПНГ, активації протеїнкінази С і гексозаміновий шлях утилізації глюкози [27]. Цей препарат впливає на першопричину ускладнень діабету – надлишок глюкози всередині клітини [25]. У дослідженні BEDIP-Study доведено ефективність бенфотіаміну за суб'єктивними показниками (зменшення болю), при цьому не відзначали змін вібраційної чутливості між групами хворих, які отримували ліки і плацебо впродовж 3 тижнів [36]. У дослідженні BENDIP (2008) очікувалось, що бенфотіамін покращить також об'єктивний статус за даними шкали НДР або сповільнить наростання захворювання. Але для демонстрації сповільнення патологічного процесу тривалість лікування 6 тижнів була надто короткою, що зумовлює продовження дослідження з визначенням ефективності терапії цим жиророзчинним середником [28].

Специфічного лікування діабетичного гастропарезу немає. Загальні заходи щодо контролю діабету, артеріального тиску, рівня холестерину та симптоматичне лікування: прокінетики, такі як Cizapride (Prepulsid) – антагоніст серотоніну, Domperidon (Motilium), Metoclopramide (Maxolon, Metamax) – антагоністи допаміну і Eritromicin. Cizapride останнім часом втратив популярність не внаслідок поганої ефективності, а в результаті подовження в разі його застосування інтервалу QT і виникнення небезпечних аритмій. Eritromicin є стимулятором мотилін-рецепторів, більш ефективний під час внутрішньовенного введення (короткий період), ніж у таблетках. Більш тривало можна спробувати не-

високі дози орально 250 мг двічі на день. Протипоказане його призначення разом із Cizapride, оскільки Eritromicin уповільнює метаболізм Cizapride. Тривале застосування всіх перелічених медикаментів асоціюється зі зниженням їх ефективності й можливою небажаною взаємодією з іншими медикаментами.

Основним методом лікування пацієнтів із різноманітними виявами екзокринної недостатності підшлункової залози, особливо при неможливості усунення причин їх розвитку, є замісна терапія ферментними препаратами – життєво важливими лікарськими засобами, які найшвидше відновлюють ферментну активність дуоденального вмісту. Тому дуже важливо кваліфіковано та диференційовано вибирати ферментні препарати, дотримуватися правил та принципів їх вибору.

За протоколом надання медичної допомоги хворим на діабетичну нейропатію (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 №356, Додаток до наказу МОЗ №574 від 05.08.2009), рекомендуються такі заходи та засоби:

1) підтримання жорсткої компенсації цукрового діабету (HbA1c <7,0%) (клас I, рівень доказовості A);

2) сірковмісні препарати: альфа-ліпоева (ті-октова) кислота, унітіол, тіосульфат натрію (клас IIА, рівень доказовості B);

3) комплекс вітамінів групи В, бенфотіаміну (клас IIА, рівень доказовості B);

4) симптоматична терапія больового синдрому та судом (габапентин, нестероїдні протизапальні препарати, анальгетики, трициклічні антидепресанти, протисудомні та ін.), (клас IIА, рівень доказовості B);

5) судинорозширювальні засоби (клас IIВ, рівень доказовості C);

6) фізіотерапевтичне лікування;

7) ЛФК.

На сьогоднішній день в Україні випускається препарат Медітан® (габапентин) виробництва компанії Фармак.

Лікування ДАН: при вегетативних розладах проводиться вже наведене в пунктах 1, 2, 3, 4 лікування, а також можуть бути застосовані такі лікувальні заходи і препарати симптоматичної дії, яка спрямована на покращання ушкодженої функції органу або системи: вживання їжі, що легко засвоюється (обмеження жирів, клітковини), прийом проносних (при закрепах), холіноміметики, антихолінергічні препарати.

Показання до госпіталізації в ендокринологію

гічне або неврологічне відділення: для корекції лікування при виражених виявах автономної нейропатії.

Література

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. - М: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. - 496 с.
2. Аналіз невдач лікування при цукровому діабеті 2-го типу / Т.І. Чабан, Я.М. Доніш, А.В. Доніш, Т.В. Чернецька // Український медичний часопис. - 2007. - №4. - С. 79-83.
3. Богданов Э.И. Влияние терапии церебролизином на динамику проявлений диабетической полинейропатии / Э.И. Богданов, Т.Г. Саковец, И.Ф. Гильмуллин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2009. - №9. - С. 38-42.
4. Балаболкин М.И. Применение убихинона (коэнзима Р) в комплексной терапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремнинская. - Сахарный диабет. - 2007. - №4. - С. 37-42.
5. Воробьева А.А. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы распространенности, патогенеза и лечения / А.А. Воробьева // Русский медицинский журнал. - 2009.-Том 17, № 11. - С. 23-25.
6. Корпачов В. Діабетична нейропатія: патогенетична терапія метаболічних порушень бенфотіаміном / В. Корпачов, Н. Гуріна // Ліки України. - 2005. - №4. - С. 53-56.
7. Корпачов В.В. Лекарственные формы тиоктовой кислоты / В.В. Корпачев, М.И. Борщевская // Проблемы эндокринной патологии. - 2006. - №1. - С. 1-11.
8. Левин О.С. Диагностика и лечение диабетической полинейропатии / О.С. Левин // Consillium Medicum. - 2009. - Т. 11, №9.-С. 1-7.
9. Левин О.С. Полинейропатии. Клиническое руководство / О.С. Левин - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2005. - 496 с.
10. Лечение диабетической полинейропатии / И.А. Строков, Ж.А. Афонина, К.И. Строков, А.С. Аметов // Consillium Medicum. Москва. - 2008. - Т. 10, № 7. - С. 113-118.
11. Маньковский Б.Н. Клинические проявления и подходы к терапии периферической сенсорно-моторной диабетической нейропатии / Б.Н. Маньковский // Ліки України. - 2009. - №2 (128). - С. 63-66.
12. Науменко В.Г. Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету / В.Г. Науменко // Международный эндокринологический журнал. - 2006. - №1(3). - С. 71-76.
13. Применение Мильгаммы и Мильгаммы композитум в лечении полинейропатий различного генеза / О.Л. Бадалян, Е.В. Крикова, О.Ю. Тertyшник [и др.] // Фарматека. - 2009. - № 7. - С. 63-69.
14. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія»: наказ Міністерства Охорони Здоров'я від 22. 05. 2009 № 356. - К., 2009. - 55 с.
15. Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною нейропатією. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 № 356, Додаток до наказу МОЗ №574 від 05.08.2009.
16. Тронько М.Д. Аналіз, пріоритети, шляхи виконання державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009-2013 роки / М.Д. Тронько: Доповідь на I конгресі Асоціації ендокринологів України «Новітні технології в діабетології» // Здоров'я України. - 2010. - №18 (247). - С. 42-43.
17. Тиоктацид в лечении диабетической полинейропатии / Й.А. Строков, К.Й. Строков, Л.Л. Ахмеджанова, Ж.С. Албекова // Трудный пациент. - 2008. - №12. - С. 12-17.
18. Хворостінка В.М. Вплив жирової дистрофії печінки в поєднанні з метаболічним синдромом на особливості перебігу цукрового діабету / В.М. Хворостінка, А.В. Власенко // Международный эндокринологический журнал. - 2007. - №5 (11). - С. 65-70.
19. Хворостінка В.М. Корекція метаболічних порушень при жировій дистрофії печінки з використанням препарату α-ліпоєвої кислоти / В.М. Хворостінка, Л.Р. Бобронникова // Ліки України. - 2004. - №7-8. - С. 50-53.
20. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування глутаргіном / О.С. Хухліна, М.І. Коломощ. - Чернівці, 2008. - 320 с.
21. Церулоплазмін: від біотехнології до клінічного застосування / Н.К. Бердинських, К.В. Курищук, Н.М. Лялюшко та ін. - К.: Вид-во медичної літератури СПД Шкода Ю.В., 2006. - 175 с.
22. Ahmed N. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложнений сахарного диабета / N. Ahmed, P.J. Thornalley // Российский медицинский журн. - 2009. - Т. 17, №9. -С. 642.
23. At Low Doses, A Gamma-Linolenic Acid-Lipoic Acid Conjugate is More Effective Than Docosahexaenoic Acid-Enriched Phospholipids in Preventing Neuropathy in Diabetic Rats / S. Pitel, D. Raccah, A. Gerbi et al. // J. Nutrition. - 2007. - Vol.137 (2). - P. 368-372.
24. Bansal V. Diabetic Neuropathy / V. Bansal, J. Kalita, U.K. Misra // Postgrad. Med. Journ. - 2006. - Vol.82. - P. 95-100.
25. Beltramo E. Effects of thiamine and benfotiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications / E. Beltramo, E.Berrone, S. Tarallo, M. Porta // J. Acta Diabetologica. - 2008.-Vol.45, JNi>3.-P. 131-141.
26. Benfotiamine accelerates the healing of ischaemic diabetic limbs in mice through protein kinase B/Akt-mediated potentiation of angiogenesis and inhibition of apoptosis

- / S. Gadau, C. Emanuelli, S. Van Linthous et al. // *Diabetologia*. - 2006. - Vol. 49. - P. 405-420.
27. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy / H. P. Hammes, X. Du, D. Edelstein et al. // *Nat. Med.* - 2003. - Vol.9. - P.294-299.
 28. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomized, double blind, placebo-controlled clinical study / H. Strake, W. Gaus, U. Achenbach et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* - 2008. - Vol.116 (10). - P. 600-605.J.
 29. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes / A. Stirban, M. Negrean, B. Stratmann et al. // *Diabet Care.* - 2006. - Vol.29. - P. 2064-2071.
 30. Boulton A.J.M. Diabetic foot. Grand overview, pathogenesis and epidemiology / A.J.M. Boulton // 5th International Symposium on the diabetic foot. 9-12 May 2007, The Netherlands. - P. 24.
 31. Bril V. Long-Term Effects of Ranirestat (AS-3201) on Peripheral Nerve Function in Patients With Diabetic Sensorymotor Polyneuropathy / V. Bril, R.A. Buchanan // *Diabetes Care.* - 2006. - Vol. 29. - P. 68-72.
 32. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications. A Unifying Mechanism / M. Brownlee // *Diabetes.* - 2005. - Vol.54. - P. 1615-1625.
 33. Calcutt N.A. Growth factors and therapeutics for diabetic neuropathy / N.A. Calcutt, C.G. Jolival, P. Fernyhough // *Current Drug Targets.* - 2008. - Vol. 9. - P. 47-59.
 34. Dyck P.J. Diabetic polyneuropathy: section III / P.J. Dyck, P.K. Thomas eds. - 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. - P. 255-278.
 35. Habib A.A. Therapeutic strategies for diabetic neuropathy / A.A. Habib, T.H. Brannagan // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* - 2010. - Vol.10 (2). - P. 92-100.
 36. Haupt E. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy - a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP-Study) / E. Haupt, H. Ledermann, W. Kopcke // *Int. J. Clin. Pharmacol. Therap.* - 2005. - Vol.43, №2. - P. 71-77.
 37. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease / P.J. Thornalley, R. Babaei-Jadidi, H. Al Ali et al. // *Diabetologia.* - 2007. - Vol.50. - P. 2164-2170.
 38. Holleman F. Nice insulins, pity about the evidence / F. Holleman, E.A.M. Gale // *Diabetologia.* - 2007. - Vol. 50. - P. 1783-1790.
 39. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy / A.M. Vincent, L.M. Hinder, R. Pop-Busui, E.L. Feldman // *J. Periph. Nerv. Syst.* - 2009. - Vol. 14, №4. - P. 257-267.
 40. Figueroa-Romero C. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy / C. Figueroa-Romero, M. Sadidi, E.L. Feldman // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* - 2008. - Vol.9, № 4. - P. 301-314.
 41. Kles K.A. Pathophysiology and treatment of diabetic peripheral neuropathy: the case for diabetic neurovascular function as an essential component / K.A. Kles, A.I. Vinik // *Curr. Diabetes Rev.* - 2006. - Vol.2, № 2. - P. 131-145.
 42. Leininger G.M. The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy / G.M. Leininger, A.M. Vincent, E.L. Feldman // *J. Peripher. Nerv. Syst.* - 2004. - Vol.9 (1). - P. 26-53.
 43. Little A.A. Diabetic neuropathies / A.A. Little, J. L. Edwards, E.L. Feldman // *Practical Neurology.* - 2007. - Vol.7. - P. 82-92.
 44. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial / N. Hotta, Y. Akanuma, R. Kawamori et al. // *Diabetes Care.* - 2006. - Vol.29. - P. 1538-1544.
 45. Marjania A. Serum lipid peroxidation and leptin levels in male and female type 2 diabetic patients in Gorgan (South East of Caspian Sea) / A. Marjania, G. Veghari, M.T. Badeleh // *Iran. J. Chin. Clin. Med.* - 2010. - Vol.5. - P. 26-35.
 46. Paolo M. Clinical Potential of Advanced Glycation End-Product Inhibitors in Diabetes Mellitus / M. Paolo, F. Francescaromana, P. Francesco // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* - 2003. - Vol.3, №5. - P. 315-320.
 47. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high dose thiamine and benfotiamine / R. Babaei-Jadidi, N. Karachalias, N. Ahmed et al. // *Diabetes.* - 2003. - Vol.52. - P. 2110-2120.
 48. Ryden L. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and of the European association for the study of diabetes (EASD) / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik // *Eur. Heart. J.* - 2007. - 28, JVs 1. - P. 88-136.
 49. Tahrani A.A. Emerging drugs for diabetic neuropathy / A.A. Tahrani, T. Askwith, M.J. Stevens // *Expert. Opin. Emerg. Drugs.* - 2010. - Vol.15, №4. - P. 661-683.
 50. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the protein kinase C beta-inhibitor ruboxistaurin mesylate during a 1-year, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial / A.I. Vinik, V. Bril, P. Kempler et al. // *Clin. Ther.* - 2005. - Vol.27, № 8. - P. 1164-1180.
 51. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis / D. Ziegler, H. Nowak, P. Kempler et al. // *Diabetic Medicine.* - 2004. - Vol. 21. - P. 114-121.
 52. Treatment with Actovegin in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy / D. Ziegler, L. Movsesuan, B. Mankovsky et al. // *Diabetes Care.* - 2009.

- Vol. 32, №8. - P. 1479-1484.

53. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy / D. Ziegler, A. Bierhaus // Dtsch Med. Wochenschr. - 2007. - Vol. 132. - P. 1043-1047.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНАЯ АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Н.В. Скрыпник, В.А. Гриб, Т.С. Вацеба

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

Резюме. В работе рассмотрены патогенетические механизмы развития и нарастания проявлений автономной нейропатии желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом. Обоснованы современные подходы к медикаментозной коррекции диабетической желудочно-кишечной автономной нейропатии и ее метаболических нарушений.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая желудочно-кишечная автономная нейропатия, α -липоевая кислота.

DIABETIC GASTROINTESTINAL AUTONOMIC NEUROPATHY: PATHOGENETIC THERAPY OF METABOLIC DISORDERS

N.V. Skrypnyk, V.A. Grub, T.S. Vatsaba

The National Medical University in Ivano-Frankivsk

Summary. This paper presents general information on the pathogenetic mechanisms of the development and progression of autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract in patients with diabetes mellitus. The current approaches to pharmacological therapy of diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy and its metabolic disorders are explained.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy, α -lipolic acid.

(Надійшло 15.08.2012)

Шановний читаче!

www.likar-praktik.kiev.ua

www.medkniga.kiev.ua



З 2012 року видавництво МЕДКНИГА разом із фахівцями з Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця випускає новий журнал для лікарів первинної ланки, лікарів-терапевтів, лікарів ЗПСМ, – журнал **ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР** (головний редактор - д.м.н., професор Свінціцький А.С.) Актуальність журналу реалізуватиметься через упровадження доказової й формулярної медицини, акцент у діяльності медзакладів на роботі первинної ланки та лікарів-терапевтів і на оголошену первинність у медичному обслуговуванні населення через сімейну медицину-загальну практику. І колектив видавництва, і редакційна колегія докладуть максимум зусиль, аби НАШІ читачі ПЕРШИМИ отримували НАЙактуальнішу, НАЙцікавішу та НАЙціннішу інформацію.

Із найщирішими побажаннями,
колектив редакції журналу «Практикуючий лікар»

Адреса редакції: м.Київ, вул. Маршала Гречка 13
тел.: +38 (044) 443 10 14
e-mail: zdovado@ukr.net, sasnmu@mail.ru

Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. I. Источники получения β -клеток

Н.Д. Тронько,
И.П. Пастер

1 часть**

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

Резюме. Представлены современные научные данные о достижениях регенеративной медицины в поиске источников получения инсулинпродуцирующих клеток для лечения сахарного диабета 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, стволовые клетки, инсулинпродуцирующие клетки.

Получение β -клеток из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток

Переломным моментом для регенеративной медицины явилось открытие возможности перепрограммирования соматических клеток человека в фенотипически и функционально эквивалентные эмбриональные СК, [76, 148-151]. ИППСК являются идеальным исходным материалом для клеточной терапии, так как они могут быть получены от пациентов с СД [76, 150] и использованы для генерации аутологичных β -клеток для трансплантации [76, 152]. Сейчас

основное внимание направлено на разработку методов эффективного использования ИППСК, исключая возможность мутагенеза [153-157], что делает эти клетки наиболее перспективными в заместительной клеточной терапии у пациентов с СД. Эксперименты по направленной дифференцировке СК и ИППСК в β -клетки ПЖ проводятся *in vitro* [158, 159].

Перепрограммирование соматических клеток человека в плюрипотентные может быть достигнуто путем использования одной из групп факторов транскрипции, таких как Oct4, Sox2, Klf4 и cMyc или Oct4, Sox2, Nanog и Lin28 [74, 148, 149]. Поскольку использование cMyc повышало вероятность развития тератом, он был заменен на L-Myc с такой же эффективностью перепрограммирования [160, 161].

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

** Закінчення. Початок див. Ендокринологія, 2012, Том 17, №2

После трансплантации иммунодефицитным мышам ИППСК превращались в функционирующие островки ПЖ, которые способны равномерно секретировать инсулин на протяжении 100 дней и обладают способностью к глюкозо-стимулированной секреции инсулина [162].

ИППСК служат источником ИПК с ограниченной способностью к глюкозо-стимулированной секреции инсулина [77, 152]. Недавно ИППСК были получены из клеток кожи пациентов с СД 1 типа, которые могут быть конвертированы в ИПК *in vitro* [76].

Выводы по получению β -клеток из стволовых клеток

Таким образом, одним из перспективных методов лечения СД 1 типа является трансплантационная терапия, а СК – потенциальным исходным материалом для генерирования большого количества необходимых клеток. Хотя значительные усилия были направлены на дифференциацию СК по панкреатическому пути, в тоже время остается неясным, являются ли клетки-заменители с физиологическими характеристиками секреции инсулина эволюционно аутентичными β -клетками [1].

Несмотря на значительные достижения последних лет, все еще недостаточно методических подходов для воспроизводимой и эффективной дифференцировки популяций СК в функциональные β -клетки. В настоящее время существует ряд проблем, требующих решения [1, 163].

Основной проблемой является выбор между ЭСК и ТСК (в том числе, и ИППСК) как потенциальными терапевтическими клетками-предшественниками бета-клеток из-за их существенных различий в способности к дифференциации, низкой эффективности и высокой стоимости процедуры получения [163-165]. ЭСК имеют высокую пролиферативную способность, однако их плюрипотентность может являться недостатком. При дифференцировке плюрипотентных ЭСК обычно продуцируется смесь различных клеточных типов, что при отсутствии надежных процедур управления этим процессом не позволяет вырабатывать гомологичные популяции полностью дифференцированных β -клеток. Кроме этого, использование эмбриональной ткани может быть существенно ограничено по этическим соображениям [70]. Напротив, ТСК благодаря известным ограничениям, могут дифференци-

ровать только по определенным эволюционным направлениям, однако у них ограниченный репликационный потенциал [1].

Существуют определенные минимальные требования к трансплантату при лечении СД. Во-первых, для достижения значимого терапевтического эффекта необходимо огромное количество заменителя β -клеток. Так, согласно протоколам трансплантации, для одного реципиента требуется до 1 млн первичных человеческих островков (что эквивалентно примерно 2-4 млрд β -клеток). Недавно идентифицированы «предсуществующие» β -клетки как источник новых клеток при нормальном росте и развитии [166], однако зрелые β -клетки обладают очень низкой пролиферативной способностью [167]. Поэтому значительное количество клеток ПЖ может быть получено из популяции предшественников *in vitro* путем размножения и дифференцировки с получением фенотипа зрелых β -клеток.

Способность ЭСК или ТСК к размножению и дифференцировке с образованием ряда тканевых типов делает их перспективным источником продуцирования β -клеток для заместительной терапии. В настоящее время нет убедительных доказательств способности ИПК, происходящих из панкреатических СК или клеток-предшественников других органов, размножаться *in vitro* до клинически значимых количеств [1].

Во-вторых, клетки-заменители должны обладать способностью синтезировать, накапливать и выделять инсулин по мере необходимости (прежде всего, в ответ на изменения уровня гликемии). Панкреатические β -клетки прошли путь формирования сложных механизмов, которые позволяют им контролировать и быстро реагировать на изменения циркулирующих питательных веществ, и эти механизмы теперь хорошо известны [168]. Ввиду их сложности до сих пор не удалось получить β -клетки-заменители с нормальными секреторными фенотипами [169].

В-третьих, пролиферативная способность клеток-заменителей должна быть хорошо контролируемой для исключения возможной гиперинсулинемической гипогликемии по мере увеличения массы β -клеток *in vivo*. Обязательным условием клинического применения многих трансформированных, пролиферативных инсулиносекретирующих клеточных линий является исключение пролиферативных клеток

из трансплантационного материала [169].

Образование тератом, которые являются доброкачественными опухолями и содержат ткани из всех трех зародышевых листков, было зарегистрировано в большинстве исследований по трансплантации плюрипотентных СК, в том числе, и при получении ИПК из эмбриональных СК человека [159, 170, 171]. В связи с этим, весьма актуальным является разработка дополнительных методик, которые позволяют обнаруживать остатки недифференцированных клеток *in vitro* и *in vivo*.

При пересадке лабораторным животным ЭСК образуются тератомы, а также пролиферирующие недифференцированные клетки [7, 159, 172-174]. Огромный потенциал к пролиферации и дифференциации ЭСК вызывает озабоченность в связи с возможностью развития тератомы, а терапевтическое клонирование человеческих ЭСК может, в свою очередь, приводить ко многим этическим проблемам [70, 175].

Однако уже есть первые сообщения об успешном снижении риска возникновения тератом после трансплантации СК [152, 176]. Один из способов решения этой проблемы заключается в селекции и развитии чистых популяций наиболее подходящих для трансплантации клеток [163]. Существенный риск образования тератом (превышающий 15% [158]) можно было бы предотвратить путем строгого отбора полностью дифференцированных клеток.

Также необходимы дальнейшие исследования для изучения механизмов созревания бета-клеток в естественных условиях и сигналов, которые управляют дифференциацией эндокринных предшественников и/или зрелых бета-клеток, с целью реализации потенциала этого вида терапии [163].

В настоящее время имеются противоречивые данные об отсутствии [177, 178] или развитии [179] иммунного ответа после трансплантации эмбриональных СК человека и их высокодифференцированных производных. Таким образом, аллогенная трансплантация эмбриональных СК человека требует обязательной иммуносупрессивной терапии, которая оказывает крайне негативное влияние на β -клетки, репликацию и выживание [180].

К сожалению, получение аутологичных β -клеток из ИППСК не исключает необходимости подавления аутоиммунитета при СД [171]. Весьма перспективным является использование CD3-специфических антител

для индукции длительной толерантности к аутоантигенам [181], методов микроинкапсулирования [36], трансплантации клеток в иммунопривилегированные места (под капсулу почки, в переднюю камеру глаза или яичко) или создание крупных банков эмбриональных СК с целью подбора пар донор-реципиент по HLA-фенотипу [164, 182, 183].

Существенной проблемой является предотвращение аллоиммунного отторжения трансплантированных клеток и предупреждение повторного аутоиммунного поражения [163]. Мероприятия по снижению иммунной реакции организма реципиента включают в себя: 1) создание большого банка ЭСК с целью соответствия их HLA-фенотипа реципиенту [184], 2) методы микрокапсулирования, которые позволяют защитить трансплантат от иммунной системы реципиента [171], и 3) применение ЭСК из партеногенетических эмбрионов в качестве источника гистосовместимых клеток и тканей для клеточной терапии [185].

Кроме этого, неясно, является ли естественная гибкость ТСК истинной трансдифференцировкой дифференцированного клеточного типа А с образованием дифференцированного клеточного типа В; дедифференцировкой дифференцированного клеточного типа А с образованием общего типа клеток-предшественников с дальнейшей дифференцировкой и образованием клеточного типа В; дифференцировкой *de novo* плюрипотентных клеток, сохраняющихся во взрослых тканях; слиянием таких клеток с уже дифференцированными клетками [70].

К тому же, клеточная идентичность инсулинэкспрессирующих ТСК до конца неясна, и при отсутствии легко идентифицируемых специфических маркеров зрелой β -клетки не исключена вероятность того, что эти клетки не являются полностью зрелыми β -клетками, а представляют собой всего лишь фенотипически сходную популяцию клеток нейроэктодермального [54] или экстраэмбрионального [186] происхождения.

В целом ряде современных исследований (в первую очередь, с использованием ЭСК) были сделаны попытки картирования экспериментальных протоколов по известным путям развития панкреатических эндокринных клеток. Полученные результаты не исключают, что существующие протоколы дифференцировки *in vitro* генерируют не β -клетки, а клетки, обладающие некоторым фенотипическим и функциональным сходством с аутентичными

β -клетками. К примеру, предполагается, что применение избирательных для нестин-положительных предшественников условий культивирования [54] приводит к экспрессии инсулина в клетках с нейронным фенотипом [60].

При отсутствии специфических и высокоэкспрессированных маркеров для аутентичных β -клеток трудно однозначно определить происхождение ИПК, генерированных *in vitro* из плюрипотентных популяций-предшественников. В то же время, точная эволюционная идентичность клеток для трансплантационной терапии может не иметь особой важности, пока эти клетки являются размножаемой популяцией, отвечающей функциональным критериям заместительной терапии β -клетками [1].

Предполагается также, что пути дифференцировки β -клеток *in vitro* могут значительно отличаться от таковых *in vivo* [186], в частности, ЭСК мыши дифференцируются в эндокринные клетки без экспрессии Pdx-1 [57] и это очень важно в условиях *in vivo* [187].

Наконец, пересаженные ЭСК или ТСК должны избежать деструкции иммунной системой реципиента. Для предотвращения иммунных реакций применяются различные методики, которые не требуют глобальной и пожизненной иммуносупрессии. Однако, имеются конкретные проблемы при рассмотрении пересадки β -клеток пациентам с СД 1 типа, поскольку их иммунная система запрограммирована на деструкцию первичных β -клеток и предположительно будет направлена даже на иммунологически гомологичные заменители β -клеток, которые были бы получены терапевтическим клонированием эмбриональных β -клеток [1].

Одним из возможных решений этой проблемы может быть генерирование ИПК, которые обладают функциональным фенотипом β -клетки, но которые иммунологически отличаются от первичных β -клеток и, таким образом, не будут подвергнуты иммунной атаке без иммуносупрессии. Не исключено, что суррогатные β -клетки могут не экспрессировать β -клеточные антигены, являющиеся мишенью для аутоиммунитета [1].

Кроме того, суррогатные β -клетки могут быть более резистентными к апоптозу, индуцированному цитокинами и свободными радикалами, по сравнению с нормальными β -клетками, экспрессирующими относительно низкие уровни антисвободнорадикальных ферментов. Размножение этих клеток в куль-

туре тканей позволяет применить различные методические подходы для дальнейшего усиления их резистентности к иммунной деструкции, как, например, введение антиапоптотических генов [39] или инкапсулирование клеток в капсулы с полупроницаемыми мембранами [188].

Рассматривается также возможность, при которой СК донора могут дифференцировать *in vivo* с образованием ИПК и индуцировать толерантность к вновь образовавшимся клеткам с помощью полуаллогенных спленоцитов, пересаженных диабетическим NOD-мышам [189]. Пересаженные клетки восстанавливают ауто толерантность в этой модели аутоиммунного СД, возможно, путем «переобучения» Т-клеток реципиента. Кроме того, пересаженные спленоциты дифференцируют с образованием островковых клеток, а также индуцируют регенерацию островков из эндогенных СК. Хотя механизмы этих явлений еще до конца не ясны, подтверждение этих предположений может открыть перспективу для единого терапевтического подхода, направленного как на замещение клеток, так и на предупреждение возвратного аутоиммунитета [70].

Весьма важным условием успешной трансплантации β -клеток является правильный подбор места посадки, которое обеспечит длительное сохранение жизнеспособности и функциональной активности введенных клеток, а также легко доступно для гарантирования максимальной безопасности пациента [190]. В настоящее время, наиболее оптимальным является трансплантация β -клеток в печень через портальную вену, так как в естественных условиях синтезируемого ПЖ инсулина используется в печени. Однако, в силу целого ряда причин (низкое напряжение кислорода, воспалительная реакция, активный иммунный ответ, высокие уровни токсинов и лекарств в печени) половина β -клеток погибает вскоре после трансплантации в портальную вену [191]. В качестве альтернативы рассматривается возможность трансплантации β -клеток под почечную капсулу, в сальник или подкожно [192].

Существующие протоколы направленной дифференцировки эмбриональных СК предполагают применение до 10 высококачественных рекомбинантных белков (цитокинов и ингибиторов) с достаточной биологической активностью [152, 158]. Учитывая высокую стоимость производства таких веществ, является весьма

проблематичним получение достаточного количества клеток для трансплантации [193]. В связи с этим все больше внимания уделяется возможности использования малых молекул, которые могут модулировать различные этапы β -клеточной дифференцировки из плюрипотентных СК, для крупномасштабной, воспроизводимой дифференциации этих клеток при соблюдении всех требований GMP [171, 194, 195]. Предполагается, что несложные химические соединения и надежные биологические тесты приведут к открытию новых соединений, которые или заменят рекомбинантные белки, или повысят их активность в процессе направленной дифференцировки эмбриональных СК в β -клетки [196].

Таким образом, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о возможности образования β -клеток ПЖ из ЭСК и ТСК, однако многие вопросы требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Burns C.J., Persaud S.J., Jones P.M. Stem cell therapy for diabetes: do we need to make beta cells? // *J. Endocrinol.* 2004, 183, 437-443.
2. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathophysiology, and management. // *JAMA.* 2002, 287, 2570-2581.
3. Secchiero P., Candido R., Corallini F. et al. Systemic tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand delivery shows antiatherosclerotic activity in apolipoprotein E-null diabetic mice // *Circulation.* 2006, 114, 1522-1530.
4. Noguchi H. Pancreatic stem/progenitor cells for the treatment of diabetes. // *Rev. Diabet. Stud.* 2010, 7, 105-111.
5. Gregg E.W., Gu Q., Cheng Y.J. et al. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. // *Ann. Intern. Med.* 2007, 147, 149-155.
6. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. // *Diabetes Care.* 2004, 27, 1047-1053.
7. Borowiak M. The new generation of beta-cells: replication, stem cell differentiation, and the role of small molecules. // *Rev. Diabet. Stud.* 2010, 7, 93-104.
8. Wagner R.T., Lewis J. et al. Stem cell approaches for the treatment of type 1 diabetes mellitus. // *Transl. Res.* 2010, 156, 169-179.
9. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2004 рік // Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України. – Київ, 2005. 37 с.
10. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2011 рік. // Ендокринологія. 2012, 17, № 1, додаток 2, 36 с.
11. Nathan D.M. Long-term complications of diabetes mellitus. // *N. Engl. J. Med.* 1993, 328, 1676-1685.
12. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993, 29, 977-986.
13. Аметов А.С. Перспективы развития диабетологии. // *Тер. архив.* 2005, № 10, 5-9.
14. Fadini G.P., Sartore S., Schiavon M. et al. Diabetes impairs progenitor cell mobilisation after hindlimb ischaemia reperfusion injury in rats. // *Diabetologia.* 2006, 49, 3075-3084.
15. Tepper O.M., Galiano R.D., Capla J.M. et al. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. // *Circulation.* 2002, 106, 2781-2786.
16. Loomans C.J.M., De Koning E.J.P., Staal F.J.T. et al. Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 Diabetes. // *Diabetes.* 2004, 53, 195-199.
17. Kusuyama T., Omura T., Nishiya D. et al. Effects of treatment for diabetes mellitus on circulating vascular progenitor cells. // *J. Pharmacol. Sci.* 2006, 102, 96-102.
18. Fadini G.P., Pucci L., Vanacore R. et al. Glucose tolerance is negatively associated with circulating progenitor cell levels. // *Diabetologia.* 2007, 50, 2156-2163.
19. Egan C.G., Lavery R., Caporali F. et al. Generalised reduction of putative endothelial progenitors and CXCR4-positive peripheral blood cells in type 2 diabetes. // *Diabetologia.* 2008, 51, 1296-1305.
20. Thum T., Fraccarollo D., Schultheiss M. et al. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling impairs endothelial progenitor cell mobilization and function in diabetes. // *Diabetes.* 2007, 56, 666-674.
21. Heissig B., Hattori K., Dias S. et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of Kit-ligand. // *Cell.* 2002, 109, 625-637.
22. Segal M.S., Shah R., Afzal A. et al. Nitric oxide cytoskeletal induced alterations reverse the endothelial progenitor cell migratory defect associated with diabetes. // *Diabetes.* 2006, 55, 102-109.
23. Vasa M., Breitschopf K., Zeiher A.M., Dimmeler S. Nitric oxide activates telomerase and delays endothelial cell senescence. // *Circ. Res.* 2000, 87, 540-542.
24. Kuki S., Imanishi T., Kobayashi K. et al. Hyperglycemia accelerated endothelial progenitor cell senescence via the activation of p38 mitogenactivated protein kinase. // *Circ. J.* 2006, 70, 1076-1081.
25. Rosso A., Balsamo A., Gambino R. et al. p53 mediates the accelerated onset of senescence of endothelial progenitor

- cells in diabetes. // *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 4339-4347.
26. Balestrieri M.L., Rienzo M., Felice F. et al. High glucose downregulates endothelial progenitor cell number via SIRT1. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2008, 1784, 936-945.
 27. Di Stefano V., Cencioni C., Zaccagnini G. et al. P66 ShcA modulates oxidative stress and survival of endothelial progenitor cells in response to high glucose. // *Cardiovasc. Res.* 2009, 82, 421-429.
 28. Calcutt N.A., Cooper M.E., Kern T.S., Schmidt A.M. Therapies for hyperglycaemia-induced diabetic complications: from animal models to clinical trials // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2009, 8, 417-429.
 29. Scheubel R.J., Kahrstedt S., Weber H. et al. Depression of progenitor cell function by advanced glycation endproducts (AGEs): potential relevance for impaired angiogenesis in advanced age and diabetes // *Exp. Gerontol.* 2006, 41, 540-548.
 30. Chen Q., Dong L., Wang L. et al. Advanced glycation end products impair function of late endothelial progenitor cells through effects on protein kinase Akt and cyclooxygenase-2 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009, 381, 192-197.
 31. Sun C., Liang C., Ren Y. et al. Advanced glycation end products depress function of endothelial progenitor cells via p38 and ERK 1/2 mitogen-activated protein kinase pathways // *Basic Res. Cardiol.* 2009, 104, 42-49.
 32. Bernardi S., Severini G.M., Zauli G., Secchiero P. Cell-based therapies for diabetic complications // *Exp. Diabetes Res.* 2012, Article ID 872504.
 33. Yechoor V., Chan L. Minireview: beta-cell replacement therapy for diabetes in the 21st century: manipulation of cell fate by directed differentiation // *Mol. Endocrinol.* 2010, 24, 1501-1511.
 34. Shapiro A.M., Ricordi C., Hering B.J. et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation // *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 1318-1330.
 35. Nir T., Melton D.A., Dor Y. Recovery from diabetes in mice by beta cell regeneration // *J. Clin. Invest.* 2007, 117, 2553-2561.
 36. Fort A., Fort N., Ricordi C., Stabler C.L. Biohybrid devices and encapsulation technologies for engineering a bioartificial pancreas // *Cell Transplant.* 2008, 17, 997-1003.
 37. Pickup J.C., Zhi Z.L., Khan F. et al. Nanomedicine and its potential in diabetes research and practice // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008, 24, 604-610.
 38. Halban P.A., Kahn S.E., Lernmark A., Rhodes C.J. Gene and cell-replacement therapy in the treatment of type 1 diabetes: how high must the standards be set? // *Diabetes.* 2001, 50, 2181-2191.
 39. Efrat S. Cell replacement therapy for type 1 diabetes // *Trends Mol. Med.* 2002, 8, 334-339.
 40. Tiedge M., Lortz S., Drinkgern J., Lenzen S. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells // *Diabetes.* 1997, 46, 1733-1742.
 41. Levine F., Itkin-Ansari P. Beta-cell Regeneration: neogenesis, replication or both? // *J. Mol. Med.* 2008, 86, 247-258.
 42. Chung C.H., Levine F. Adult pancreatic alpha-cells: a new source of cells for beta-cell regeneration // *Rev. Diabet. Stud.* 2010, 7, 124-131.
 43. Ferber S., Halkin A., Cohen H. et al. Pancreatic and duodenal homeobox gene 1 induces expression of insulin genes in liver and ameliorates streptozotocin-induced hyperglycemia // *Nat. Med.* 2000, 6, 568-572.
 44. Ber I., Shternhall K., Perl S. et al. Functional, persistent, and extended liver to pancreas transdifferentiation // *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 31950-31957.
 45. Horb M.E., Shen C.N., Tosh D., Slack J.M. Experimental conversion of liver to pancreas // *Curr. Biol.* 2003, 13, 105-115.
 46. Miyatsuka T., Kaneto H., Kajimoto Y. et al. Ectopically expressed PDX-1 in liver initiates endocrine and exocrine pancreas differentiation but causes dysmorphogenesis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, 310, 1017-1025.
 47. Choi J.B., Uchino H., Azuma K. et al. Little evidence of transdifferentiation of bone marrow-derived cells into pancreatic beta cells // *Diabetologia.* 2003, 46, 1366-1374.
 48. Ianus A., Holz G.G., Theise N.D., Hussain M.A. In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion // *J. Clin. Invest.* 2003, 111, 843-850.
 49. Lechner A., Yang Y.G., Blacken R.A. et al. No evidence for significant transdifferentiation of bone marrow into pancreatic beta-cells in vivo // *Diabetes.* 2004, 53, 616-623.
 50. Cowan C.A., Klimanskaya I., McMahon J. et al. Derivation of embryonic stem-cell lines from human blastocysts // *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 1353-1356.
 51. Toyooka Y., Tsunekawa N., Akasu R., Noce T. Embryonic stem cells can form germ cells in vitro // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003, 100, 11457-11462.
 52. Soria B., Roche E., Bern G. et al. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice // *Diabetes.* 2000, 49, 157-162.
 53. Assady S., Maor G., Amit M. et al. Insulin production by human embryonic stem cells // *Diabetes.* 2001, 50, 1691-1697.
 54. Lumelsky N., Blondel O., Laeng P. et al. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets // *Science.* 2001, 292, 1389-1394.
 55. Shiroy A., Yoshikawa M., Yokota H. et al. Identification of insulin-producing cells derived from embryonic stem cells by zinc-chelating dithizone // *Stem Cells.* 2002, 20, 284-292.
 56. Blyszczuk P., Czyz J., Kania G. et al. Expression of Pax4 in embryonic stem cells promotes differentiation of nestin-positive progenitor and insulin-producing cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003, 100, 998-1003.
 57. Moritoh Y., Yamato E., Yasui Y. et al. Analysis of insulin-producing cells during in vitro differentiation from

ТЕМАТИЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ • Огляд

- feeder-free embryonic stem cells // *Diabetes*. 2003, 52, 1163-1168.
58. Miyazaki S., Yamato E. and Miyazaki J. Regulated expression of pdx-1 promotes in vitro differentiation of insulin-producing cells from embryonic stem cells // *Diabetes*. 2004, 53, 1030-1037.
59. Segev H., Fishman B., Ziskind A. et al. Differentiation of human embryonic stem cells into insulin-producing clusters // *Stem Cells*. 2004, 22, 265-274.
60. Sipione S., Eshpeter A., Lyon J.G. et al. Insulin expressing cells from differentiated embryonic stem cells are not beta cells // *Diabetologia*. 2004, 47, 499-508.
61. Jiang W., Shi Y., Zhao D. et al. In vitro derivation of functional insulin-producing cells from human embryonic stem cells // *Cell Res*. 2007, 17, 333-344.
62. Shiraki N., Yoshida T., Araki K. et al. Guided differentiation of embryonic stem cells into Pdx1-expressing regional-specific definitive endoderm // *Stem cells*. 2008, 26, 874-885.
63. Naujok O., Francini F., Picton S. et al. Changes in gene expression and morphology of mouse embryonic stem cells on differentiation into insulin-producing cells in vitro and in vivo // *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2009, 25, 464-476.
64. Aguayo-Mazzucato C., Bonner-Weir S. Stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus // *Nat/ Rev/ Endocrinol*. 2010, 6, 139-148.
65. Shi Y., Hou L., Tang F. et al. Inducing embryonic stem cells to differentiate into pancreatic beta cells by a novel three-step approach with activin A and all-trans retinoic acid // *Stem cells*. 2005, 23, 656-662.
66. Champeris Tsaniras S., Jones P.M. Generating pancreatic beta-cells from embryonic stem cells by manipulating signaling pathways // *J. Endocrinol*. 2010, 206, 13-26.
67. Kaestner K.H. From embryonic stem cells to beta-cells: new hope for diabetics? // *Gastroenterology*. 2010, 138, 2211-2212.
68. Mfopou J.K., Chen B., Mateizel I. et al. Noggin, retinoids, and fibroblast growth factor regulate hepatic or pancreatic fate of human embryonic stem cells // *Gastroenterology*. 2010, 138, 2233-2244.
69. Weissman I.L. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities // *Science*. 2000, 287, 1442-1446.
70. Efrat S. Generation of surrogate beta cells from tissue stem cells // *Cur. Diab. Rep*. 2004, 4, 298-303.
71. Harley C.B. Telomerase is not an oncogene // *Oncogene*. 2002, 21, 494-502.
72. Tosh D. and Slack J.M. How cells change their phenotype // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol*. 2002, 3, 187-194.
73. Wagers A.J. and Weissman I.L. Plasticity of adult stem cells // *Cell*. 2004, 116, 639-648.
74. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // *Cell*. 2006, 126, 663-676.
75. Todd J.A. Stem cells and a cure for type 1 diabetes? // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2009, 106, 15523-15524.
76. Maehr R., Chen S., Snitow M. et al. Generation of pluripotent stem cells from patients with type 1 diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2009, 106, 15768-15773.
77. Tateishi K., He J., Taranova O. et al. Generation of insulin-secreting islet-like clusters from human skin fibroblasts // *J. Biol. Chem*. 2008, 283, 31601-31607.
78. Alipio Z., Liao W., Roemer E.J. et al. Reversal of hyperglycemia in diabetic mouse models using induced-pluripotent stem (iPS)-derived pancreatic beta-like cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2010, 107, 13426-13431.
79. Guz Y., Nasir I., Teitelman G. Regeneration of pancreatic cells from intra-islet precursor cells in an experimental model of diabetes // *Endocrinology*. 2001, 142, 4956-4968.
80. Bonner-Weir S., Sharma A. Pancreatic stem cells // *J. Pathol*. 2002, 197, 519-526.
81. Yatoh S., Dodge R., Akashi T. et al. Differentiation of affinity-purified human pancreatic duct cells to beta-cells // *Diabetes*. 2007, 56, 1802-1809.
82. Dor Y., Melton D.A. Facultative endocrine progenitor cells in the adult pancreas // *Cell*. 2008, 132, 183-184.
83. Demeterco C., Hao E., Lee S.-H. et al. Adult human beta-cell neogenesis? // *Diabetes Obes. Metab*. 2009, 11, Suppl. 4, 46-53.
84. Baeyens L., De Breuck S., Lardon J. et al. In vitro generation of insulin-producing beta cells from adult exocrine pancreatic cells // *Diabetologia*. 2005, 48, 49-57.
85. Okuno M., Minami K., Okumachi A. et al. Generation of insulin-secreting cells from pancreatic acinar cells of animal models of type 1 diabetes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2007, 292, E158-E165.
86. Baeyens L., Bouwens L. Can beta-cells be derived from exocrine pancreas? // *Diabetes Obes. Metab*. 2008, 10, Suppl. 4, 170-178.
87. Baeyens L., Bonn S., Bos T. et al. Notch signaling as gatekeeper of rat acinar-to-beta-cell conversion in vitro // *Gastroenterology*. 2009, 136, 1750-1760.
88. Huang H., Tang X. Phenotypic determination and characterization of nestin-positive precursors derived from human fetal pancreas // *Lab. Invest*. 2003, 83, 539-547.
89. Hunziker E. and Stein M. Nestin-expressing cells in the pancreatic islets of Langerhans // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2000, 271, 116-119.
90. Zulewski H., Abraham E.J., Gerlach M.J. et al. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes // *Diabetes*. 2001, 50, 521-533.
91. Seaberg R.M., Smukler S.R., Kieffer T.J. et al. Clonal identification of multipotent precursors from adult mouse pancreas that generate neural and pancreatic lineages // *Nat. Biotechnol*. 2004, 22, 1115-1124.
92. Hao E., Tyrberg B., Itkin-Ansari P. et al. β -cell

- differentiation from nonendocrine epithelial cells of the adult human pancreas // *Nat. Med.* 2006, 12, 310-316.
93. Li W.-C., Rukstalis J.M., Nishimura W. et al. Activation of pancreatic-duct-derived progenitor cells during pancreas regeneration in adult rats // *J. Cell Sci.* 2010, 123, Pt. 16, 2792-2802.
94. Thorel F., Nepote V., Avril I. et al. Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss // *Nature.* 2010, 464, 1149-1154.
95. Bonner-Weir S., Taneja M., Weir G.C. et al. In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000, 97, 7999-8004.
96. Ramiya V.K., Maraist M., Arfors K.E. et al. Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells // *Nat. Med.* 2000, 6, 278-282.
97. Heremans Y., Van De Casteele M., in't Veld P. et al. Recapitulation of embryonic neuroendocrine differentiation in adult human pancreatic duct cells expressing neurogenin 3 // *J. Cell. Biol.* 2002, 159, 303-312.
98. Rooman I., Lardon J. and Bouwens L. Gastrin stimulates beta-cell neogenesis and increases islet mass from transdifferentiated but not from normal exocrine pancreas tissue // *Diabetes.* 2002, 51, 686-690.
99. Abraham E.J., Leech C.A., Lin J.C. et al. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet-derived progenitor cells into insulin-producing cells // *Endocrinology.* 2002, 143, 3152-3161.
100. Suzuki A., Zheng Y.-W., Kaneko S. et al. Clonal identification and characterization of self-renewing pluripotent stem cells in the developing liver // *J. Cell. Biol.* 2002, 156, 173-184.
101. Yang L., Li S., Hatch H. et al. In vitro trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002, 99, 8078-8083.
102. Kojima H., Fujimiya M., Matsumura K. et al. NeuroD-beta cellulin gene therapy induces islet neogenesis in the liver and reverses diabetes in mice // *Nat. Med.* 2003, 9, 596-603.
103. Zalzman M., Gupta S., Giri R.K. et al. Reversal of hyperglycemia in mice by using human expandable insulin-producing cells differentiated from fetal liver progenitor cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003, 100, 7253-7258.
104. Aviv V., Meivar-Levy I., Rachmut I.H. et al. Exendin-4 promotes liver cell proliferation and enhances the PDX-1-induced liver to pancreas transdifferentiation process // *J. Biol. Chem.* 2009, 284, 33509-33520.
105. Nagaya M., Katsuta H., Kaneto H. et al. Adult mouse intrahepatic biliary epithelial cells induced in vitro to become insulin-producing cells // *J. Endocrinol.* 2009, 201, 37-47.
106. Yechoor V., Liu V., Espiritu C. et al. Neurogenin3 is sufficient for transdetermination of hepatic progenitor cells into neo-islets in vivo but not transdifferentiation of hepatocytes // *Dev. Cell.* 2009, 16, 358-373.
107. Kojima H., Nakamura T., Fujita Y. et al. Combined expression of pancreatic duodenal homeobox 1 and islet factor 1 induces immature enterocytes to produce insulin // *Diabetes.* 2002, 51, 1398-1408.
108. Yoshida S., Kajimoto Y., Yasuda T. et al. PDX-1 induces differentiation of intestinal epithelioid IEC-6 into insulin-producing cells // *Diabetes.* 2002, 51, 2505-2513.
109. Suzuki A., Nakauchi H. and Taniguchi H. Glucagon-like peptide 1 (1-37) converts intestinal epithelial cells into insulin-producing cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003, 100, 5034-5039.
110. Jiang Y., Jahagirdar B.N., Reinhardt R.L. et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow // *Nature.* 2002, 418, 41-49.
111. Kojima H., Fujimiya M., Matsumura K. et al. Extrapancreatic insulin-producing cells in multiple organs in diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004, 101, 2458-2463.
112. Neshati Z., Matin M.M., Bahrami A.R., Moghimi A. Differentiation of mesenchymal stem cells to insulin-producing cells and their impact on type 1 diabetic rats // *J. Physiol. Biochem.* 2010, 66, 181-187.
113. Jahr H. and Bretzel R.G. Insulin-positive cells in vitro generated from rat bone marrow stromal cells // *Transplant. Proc.* 2003, 35, 2140-2141.
114. Sun Y., Chen L., Hou X.G. et al. Differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from diabetic patients into insulin-producing cells in vitro // *Chin. Med. J. (Engl.).* 2007, 120, 771-776.
115. Hess D., Li L., Martin M. et al. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration // *Nat. Biotechnol.* 2003, 21, 763-770.
116. Minger S.L., Fisher L.J., Ray J. and Gage F.H. Long-term survival of transplanted basal forebrain cells following in vitro propagation with fibroblast growth factor-2 // *Exp. Neurol.* 1996, 141, 12-24.
117. Clarke D.L., Johansson C.B., Wilbertz J. et al. Generalized potential of adult neural stem cells // *Science.* 2002, 288, 1660-1663.
118. U H.S., Alilain W. and Saljooque F. Fetal brain progenitor cells transdifferentiate to fates outside the nervous system // *Mol. Endocrinol.* 2002, 16, 2645-2656.
119. Yang X.J., Kow L.M., Funabashi T. and Mobbs C.V. Hypothalamic glucose sensor: similarities to and differences from pancreatic beta-cell mechanisms // *Diabetes.* 1999, 48, 1763-1772.
120. Wilson M.E., Scheel D. and German M.S. Gene expression cascades in pancreatic development // *Mech. Dev.* 2003, 120, 65-80.

ТЕМАТИЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ • Огляд

121. Burns C.J. et al., Minger S.L., Hall S. et al. Generating insulin expressing cells from neural stem cells // *Diabetologia*. 2003, 46, A174.
122. Devaskar S.U., Sadiq H.F., Holtzclaw L. and George M. The developmental pattern of rabbit brain insulin and insulin-like growth factor receptor expression // *Brain Res*. 1993, 605, 101-109.
123. Devaskar S.U., Singh B.S., Carnaghi L.R. et al. Insulin II gene expression in rat central nervous system // *Regul. Pept*. 1993, 48, 55-63.
124. Goodwin H.S., Bicknese A.R., Chien S.N. et al. Multilineage differentiation activity by cells isolated from umbilical cord blood: expression of bone, fat, and neural markers // *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2001, 7, 581-588.
125. Buzanska L., Habich A., Jurga M. et al. Human cord blood-derived neural stem cell line – possible implementation in studying neurotoxicity // *Toxicol. In Vitro*. 2005, 19, 991-999.
126. Nunes V.A., Cavacana N., Canovas M. et al. Stem cells from umbilical cord blood differentiate into myotubes and express dystrophin in vitro only after exposure to in vivo muscle environment // *Biol. Cell*. 2007, 99, 185-196.
127. Yamada Y., Yokoyama S., Fukuda N. et al. A novel approach for myocardial regeneration with educated cord blood cells cocultured with cells from brown adipose tissue // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2007, 353, 182-188.
128. Samuel G.N., Kerridge I.H., O'Brien T.A. Umbilical cord blood banking: public good or private benefit? // *Med. J. Aust*. 2008, 188, 533-535.
129. Rocha V., Wagner J.E., Jr., Sobocinski K.A. et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources // *N. Engl. J. Med*. 2000, 342, 1846-1854.
130. Rocha V., Cornish J., Sievers E.L. et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia // *Blood*. 2001, 97, 2962-2971.
131. Gluckman E., Koegler G., Rocha V. Human leukocyte antigen matching in cord blood transplantation // *Semin. Hematol*. 2005, 42, 85-90.
132. Annas G.J. Waste and longing o the legal status of placental-blood banking // *N. Engl. J. Med*. 1999, 340, 1521-1524.
133. World Marrow Donor Association. WMDA policy statement for the utility of autologous or family cord blood unit storage. 2006 // http://www.parentsguidecordblood.org/content/media/m_pdf/WMDAPolicyStatement062006.pdf (accessed Aug 2007).
134. Gao F., Wu D.-Q., Hu Y.-H., Jin G.-X. Extracellular matrix gel is necessary for in vitro cultivation of insulin producing cells from human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2008, 121, 811-818.
135. Francese R., Fiorina P. Immunological and regenerative properties of cord blood stem cells // *Clin. Immunol*. 2010, 136, 309-322.
136. Battiwalla M., Hematti P. Mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation // *Cytotherapy*. 2009, 11, 503-515.
137. Karnieli O., Izhar-Prato Y., Bulvik S., Efrat S. Generation of insulin-producing cells from human bone marrow mesenchymal stem cells by genetic manipulation // *Stem Cells*. 2007, 25, 2837-2844.
138. Anzalone R., Lo Iacono M., Loria T. et al. Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells as Candidates for Beta Cells Regeneration: Extending the Differentiative and Immunomodulatory Benefits of Adult Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Type 1 Diabetes // *Stem Cell Rev*. 2011, 7, 342-363.
139. Kang H.M., Kim J., Park S. et al. Insulin-secreting cells from human eyelid-derived stem cells alleviate type I diabetes in immunocompetent mice // *Stem Cells*. 2009, 27, 1999-2008.
140. Lee R.H., Seo M.J., Reger R.L. et al. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006, 103, 17438-17443.
141. Boumaza I., Srinivasan S., Witt W.T. et al. Autologous bone marrow-derived rat mesenchymal stem cells promote PDX-1 and insulin expression in the islets, alter T cell cytokine pattern and preserve regulatory T cells in the periphery and induce sustained normoglycemia // *J. Autoimmun*. 2009, 32, 33-42.
142. Ding Y., Xu D., Feng G. et al. Mesenchymal stem cells prevent the rejection of fully allogenic islet grafts by the immunosuppressive activity of matrix metalloproteinase-2 and -9 // *Diabetes*. 2009, 58, 1797-1806.
143. Figliuzzi M., Cornolti R., Perico N. et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve islet graft function in diabetic rats // *Transplant. Proc*. 2009, 41, 1797-1800.
144. Fiorina P., Jurewicz M., Augello A. et al. Immunomodulatory function of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in experimental autoimmune type 1 diabetes // *J. Immunol*. 2009, 183, 993-1004.
145. Park K.S., Kim Y.S., Kim J.H. et al. Influence of human allogenic bone marrow and cord blood-derived mesenchymal stem cell secreting trophic factors on ATP (adenosine-5'-triphosphate)/ADP (adenosine-5'-diphosphate) ratio and insulin secretory function of isolated human islets from cadaveric donor // *Transplant. Proc*. 2009, 41, 3813-3818.
146. Ito T., Itakura S., Todorov I. et al. Mesenchymal stem cell and islet co-transplantation promotes graft revascularization and function // *Transplantation*. 2010, 89, 1438-1445.

147. Sordi V., Melzi R., Mercalli A. et al. Mesenchymal cells appearing in pancreatic tissue culture are bone marrow-derived stem cells with the capacity to improve transplanted islet function // *Stem Cells*. 2010, 28, 140-151.
148. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors // *Cell*. 2007, 131, 861-872.
149. Yu J., Vodyanik M.A., Smuga-Otto K. et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells // *Science*. 2007, 318, 1917-1920.
150. Park I.H., Arora N., Huo H. et al. Disease-specific induced pluripotent stem cells // *Cell*. 2008, 134, 877-886.
151. Liew C.G. Generation of insulin-producing cells from pluripotent stem cells: from the selection of cell sources to the optimization of protocols // *Rev. Diabet Stud*. 2010, 7, 82-92.
152. Zhang D., Jiang W., Liu M. et al. Highly efficient differentiation of human ES cells and iPS cells into mature pancreatic insulin-producing cells // *Cell Res*. 2009, 19, 429-438.
153. Okita K., Nakagawa M., Hyunjong H. et al. Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors // *Science*. 2008, 322, 949-953.
154. Chang C.W., Lai Y.S., Pawlik K.M. et al. Polycistronic lentiviral vector for "hit and run" reprogramming of adult skin fibroblasts to induced pluripotent stem cells // *Stem Cells*. 2009, 27, 1042-1049.
155. Kim D., Kim C.H., Moon J.I. et al. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins // *Cell Stem Cell*. 2009, 4, 472-476.
156. Woltjen K., Michael I.P., Mohseni P. et al. Piggyback transposition reprograms fibroblasts to induced pluripotent stem cells // *Nature*. 2009, 458, 766-770.
157. Yu J., Hu K., Smuga-Otto K. et al. Human induced pluripotent stem cells free of vector and transgene sequences // *Science*. 2009, 324, 797-801.
158. D'Amour K.A., Bang A.G., Eliazer S. et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells // *Nat. Biotechnol*. 2006, 24, 1392-1401.
159. Kroon E., Martinson L.A., Kadoya K. et al. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo // *Nat. Biotechnol*. 2008, 26, 443-452.
160. Nakagawa M., Koyanagi M., Tanabe K. et al. Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts // *Nat. Biotechnol*. 2008, 26, 101-106.
161. Nakagawa M., Takizawa N., Narita M. et al. Promotion of direct reprogramming by transformation-deficient Myc // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010, 107, 14152-14157.
162. Ricordi C. and Edlund H. Toward a renewable source of pancreatic beta-cells // *Nat. Biotechnol*. 2008, 26, 397-398.
163. Wen Y., Chen B., Ildstad S.T. Stem cell-based strategies for the treatment of type 1 diabetes mellitus // *Expert Opin. Biol. Ther*. 2011, 11, 41-53.
164. Osafune K., Caron L., Borowiak M. et al. Marked differences in differentiation propensity among human embryonic stem cell lines // *Nat. Biotechnol*. 2008, 26, 313-315.
165. Sun N., Longaker M.T., Wu J.C. Human iPS cell-based therapy: considerations before clinical applications // *Cell Cycle*. 2010, 9, 880-885.
166. Dor Y., Brown J., Martinez O.I. and Melton D.A. Adult pancreatic β -cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation // *Nature*. 2004, 429, 41-46.
167. Swenne I. Pancreatic beta-cell growth and diabetes mellitus // *Diabetologia*. 1992, 35, 193-201.
168. Jones P.M. and Persaud S.J. Protein kinases, protein phosphorylation, and the regulation of insulin secretion from pancreatic β -cells // *Endocr. Rev*. 1998, 19, 429-461.
169. Persaud S.J. Pancreatic β -cell lines: their roles in β -cell research and diabetes therapy // In: *Advances in Molecular and Cell Biology*. Vol. 29: The Biology of the Pancreatic β -Cell, London: JAI Press Inc., 1999, 21-46.
170. Carpenter M.K., Frey-Vasconcellos J., Rao M.S. Developing safe therapies from human pluripotent stem cells // *Nat. Biotechnol*. 2009, 27, 606-613.
171. Mayhew C.N., Wells J.M. Converting human pluripotent stem cells into beta-cells: recent advances and future challenges // *Curr. Opin. Organ Transplant*. 2010, 15, 54-60.
172. Blum B., Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic stem cells // *Adv. Cancer Res*. 2008, 100, 133-158.
173. Belmonte J.C.I., Ellis J., Hochedlinger K., Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells and reprogramming: seeing the science through the hype // *Nature Reviews Genetics*. 2009, 10, 878-883.
174. Knoepfler P. S. Deconstructing stem cell tumorigenicity: a roadmap to safe regenerative medicine // *Stem Cells*. 2009, 27, 1050-1056.
175. Wong R.S. Extrinsic factors involved in the differentiation of stem cells into insulin-producing cells: an overview // *Exp. Diabetes Res*. 2011, Article ID: 406182.
176. Moretto-Zita M., Jin H., Shen Z. et al. Phosphorylation stabilizes Nanog by promoting its interaction with Pin1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010, 107, 13312-13317.
177. Li L., Baroja M.L., Majumdar A. et al. Human embryonic stem cells possess immune-privileged properties // *Stem Cells*. 2004, 22, 448-456.
178. Drukker M., Katchman H., Katz G. et al. Human embryonic stem cells and their differentiated derivatives are less susceptible to immune rejection than adult cells // *Stem Cells*. 2006, 24, 221-229.
179. Grinnemo K.H., Kumagai-Braesch M., Mansson-Broberg A. et al. Human embryonic stem cells are immunogenic in allogeneic and xenogeneic settings // *Reprod. Biomed. Online*. 2006, 13, 712-724.
180. Robertson R.P. Islet transplantation as a treatment for

ТЕМАТИЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ • Огляд

- diabetes – a work in progress // *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 694-705.
181. Chatenoud L., Bluestone J.A. CD3-specific antibodies: a portal to the treatment of autoimmunity // *Nat. Rev.* 2007, 7, 622-632.
182. Taylor C.J., Bolton E.M., Pocock S. et al. Banking on human embryonic stem cells: estimating the number of donor cell lines needed for HLA matching // *Lancet.* 2005, 366, 2019-2025.
183. Rao M.S., Auerbach J.M. Estimating human embryonic stem-cell numbers // *Lancet.* 2006, 367, 650.
184. Thomson J.A., Odorico J.S. Human embryonic stem cell and embryonic germ cell lines // *Trends Biotechnol.* 2000, 18, 53-57.
185. Hao J., Zhu W., Sheng C. et al. Human parthenogenetic embryonic stem cells: one potential resource for cell therapy // *Sci. China, C, Life Sci.* 2009, 52, 599-602.
186. Houard N., Rousseau G.G. and Lemaigre F.P. HNF-6-independent differentiation of mouse embryonic stem cells into insulin-producing cells // *Diabetologia.* 2003, 46, 378-385.
187. Scharfmann R. Control of early development of the pancreas in rodents and humans: implications of signals from the mesenchyme // *Diabetologia.* 2000, 43, 1083-1092.
188. Duvivier-Kali V.F., Omer A., Parent R.J. et al. Complete protection of islets against allojection and autoimmunity by a simple barium-alginate membrane // *Diabetes.* 2001, 50, 1698-1705.
189. Kodama S., Kuhlreiber W., Fujimura S. et al. Islet regeneration during the reversal of autoimmune diabetes in NOD mice // *Science.* 2003, 302, 1223-1227.
190. Merani S., Toso C., Emamaullee J., Shapiro A.M. Optimal implantation site for pancreatic islet transplantation // *Br. J. Surg.* 2008, 95, 1449-1461.
191. Fiorina P., Shapiro A.M., Ricordi C., Secchi A. The clinical impact of islet transplantation // *Am. J. Transplant.* 2008, 8, 1990-1997.
192. van der Windt D.J., Echeverri G.J., Ijzermans J.N., Cooper D.K. The choice of anatomical site for islet transplantation // *Cell Transplant.* 2008, 17, 1005-1014.
193. Zaret K.S. Using small molecules to great effect in stem cell differentiation // *Cell Stem Cell.* 2009, 4, 373-374.
194. Borowiak M., Maehr R., Chen S. et al. Small molecules efficiently direct endodermal differentiation of mouse and human embryonic stem cells // *Cell Stem Cell.* 2009, 4, 348-358.
195. Chen S., Borowiak M., Fox J.L. et al. A small molecule that directs differentiation of human ESCs into the pancreatic lineage // *Nat. Chem. Biol.* 2009, 5, 258-265.
196. Zhu S., Wurdak H., Wang J. et al. A small molecule primes embryonic stem cells for differentiation // *Cell Stem Cell.* 2009, 4, 416-426.

Досягнення регенеративної медицини в терапії цукрового діабету 1 типу. І. Джерела отримання β-клітин (огляд літератури)

М.Д. Тронько, І.П. Пастер

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

Резюме. В огляді представлені сучасні наукові дані про досягнення регенеративної медицини в пошуку джерел отримання інсулін-продукуючих клітин для лікування цукрового діабету 1 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, стовбурові клітини, інсулінпродукуючі клітини.

Advances of regenerative medicine in the therapy of type 1 diabetes mellitus. I. Sources of β-cell production (literature review)

M.D. Tronko, I.P. Pasteur

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

Summary. Modern scientific data are presented in the review, on the advances of regenerative medicine in the search for sources generating insulin-producing cells for the therapy of type 1 diabetes mellitus.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, stem cells, insulin-producing cells.

(Надійшло 15.05.2012)

Применение урсодезоксихолевой кислоты у больных сахарным диабетом

Л.В. Журавлева,
Е.М. Кривоносова

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. В статье проведен анализ литературных данных о патогенетических механизмах развития неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом как 1, так и 2 типов. Доказана обоснованность применения урсодезоксихолевой кислоты как гепатопротектора у данного контингента больных.

Ключевые слова: сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, гепатопротектор, урсодезоксихолевая кислота.

Известно, что сахарный диабет (СД) и в новом тысячелетии продолжает оставаться чрезвычайно важной социальной и медицинской проблемой. В настоящее время число больных диабетом в мире превысило 170 млн. Число вновь заболевших СД, независимо от возраста, ежегодно увеличивается на 5-7% и каждые 15 лет удваивается [1].

СД характеризуется исключительно ранней инвалидизацией и высокой смертностью больных вследствие системного поражения сосудистого русла организма. Весомое место среди висцеральных поражений при СД занимают изменения органов пищеварения, встречающиеся с частотой от 30 до 83% [1, 2]. Эндокринная и пищеварительная системы в организме тесно взаимосвязаны. Печень является одним

из ведущих органов в регуляции активности инсулина, что обуславливает ее роль в патогенезе СД. Целый ряд исследователей обращают внимание на частое поражение гепатобилиарной системы у больных СД с развитием жировой дистрофии печени (ЖДП) [1-3].

Определенное внимание уделяется СД 1 типа, олицетворяющему в настоящее время одну из наиболее приоритетных и социально-значимых проблем, что обусловлено, в первую очередь, прогрессирующим течением данного заболевания. На сегодняшний день единственным видом терапии СД 1 типа является заместительная инсулинотерапия, требующая многократных инъекций и контроля гликемии, что, однако, не позволяет избежать специфических осложнений этого заболевания. Известно, что к ранним хроническим осложнениям СД 1 типа относится хроническое нарушение функции печени с формированием ЖДП. При проведении активного скринин-

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

гового обстеження больних СД 1 типу для виявлення гепатобіліарних ускладнень в клініці МОНІКІ встановлено, що розповсюдженість ЖДП становить 43% [3].

Печень одночасно є органом, який грає вівідуючу роль в ліпідному і вуглеводному метаболізмі і органом-мішенню атерогенних дисліпідемій [3, 4]. Морфогенез різних захворювань, зв'язаних з патологією ліпідного обміну, во многом обумовлен порушеннями взаємодії гепатоцитів з забезпечуючою його функцією системою синусоїдальних кліток і порушенням кооперативних зв'язей в самій цій системі. Карнейро Де Мур (2001) реалізацію порушень ліпідного метаболізму представив наступоюю схемою: I толчок – активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ); II толчок – експресія системи цитохрома Р-450; III толчок – порушення мікробного суобщества в толстої кишці (ендотоксиподобне збільшення ПОЛ). Інтенсивні наукові дослідження механізмів розвитку ЖДП дозволили виділити етапність прогресування патологічного процесу: 1) жирова інфільтрація печеночних кліток (жирова дистрофія); 2) запалительно-некротическі змінення з формуванням фіброзу гепатоцитів (жирова дистрофія з запаленням і пошкодженням гепатоцитів – неалкогольний ілі метаболіческій стеатогепатит – НАСГ з фіброзом). Можливо перехід НАСГ в цирроз з наступоюю необхідністю трансплантації печені [3].

Зв'язь між стееатозом, стеатогепатитом і розвитком фіброзу до сих пор не вивчена. Остаеться неясним, то ли накоплення жирів в печені призводить до запалення, то ли запалення, обумовлене якими-то причинами, викликає порушення функції гепатоцитів, призводяще до стееатозу. Зогласно імеючимся експериментальним даним, інфільтрація жирними кислотами способуєт образованию фіброзної тканини в печені [3, 5, 6]. С точки зрення патофізіологіческої последовательности і глубини змєнений в печеночній тканині виділяють: 1) активацію ліпоцитів печені (жирозапасаючі клітки ілі клітки Іто) в субендотеліальному пространстві Диссе; 2) проліферацію ліпоцитів і запуск каскада процесів образования фіброзної тканини в печені [3].

До настоящего времени среди ученых не сформировалось единого мнения о том, какие

змінення происходять в гепатоцитах при порушенні вуглеводного обміну. Из всего многообразия обсуждаемых механізмів розвитку стееатоза найбільш обоснованими і доказаними є метаболіческі: гіперглікемія і гіперліпідемія [3, 7, 8].

Состояние хронического дефицита инсулина определяется как результат неадекватной заместительной терапии, что убедительно доказано результатами комплексных клинико-эпидемиологических исследований [7]. Так, большинство больных СД 1 типа (93%) имеют неудовлетворительные показатели компенсации (уровень гликозилированного гемоглобина >12%). С клинической точки зрения это выражается хронической гипергликемией, которая является основным иницирующим метаболіческім фактором в развитии диабетического поражения печени. Есть данные, что хроническая гиперглікемія усиливает неферментное гликозилирование белков, что создает условия метаболіческогo стресса [3, 7]. В подобной ситуации возрастает образование свободных радикалов, деструктивно действующих на клеточные мембраны многих тканей, в том числе, печені. Наибольшее повреждающее действие оказывают необратимые конечные продукты гликозилирования, изменяющие структуру и метаболізм основных белков организма (коллагена, миелина, кристаллина), а также ДНК. Установлено также, что продукты необратимого гликозилирования реагируют с эндотелиальными і макрофагальными клетками, вызывая их повреждение. Это способствует повышению проницаемости эндотелиального барьера для низкомолекулярных веществ, а также выбросу прокоагулянтных факторов, что провоцирует тромботическую эмболизацию микроциркуляторного русла і развитие коагулопатий. Макрофагальные клетки участвуют в захвате і поглощении продуктов гликозилирования, при этом выбрасывая в ткани цитокины (TNF- α , IL-1), которые в свою очередь иницируют деструктивные і склеротические изменения тканей. Важной стороной вопроса является тот факт, что продукты необратимого гликозилирования образуются в организме больного СД достаточно быстро – в течение нескольких месяцев, после чего даже самая тщательная компенсация метаболіческіх нарушений уже не способна устранить присутствие этих продуктов. Необратимость конечных продуктов

неферментного гликозилирования объясняет продолжающееся прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений даже при очень хорошей компенсации СД [3, 5, 7].

Как показывают многолетние научные исследования, жир в печеночной клетке синтезируется из двух субстанций: жирных кислот, которые поступают в печень из кишечника и подкожно-жирового слоя, и моносахаридов (глюкозы, галактозы, фруктозы). Выведение жира из гепатоцита происходит только в связанной с белком форме в виде липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Для синтеза последних необходимо достаточное количество белка и нормальное функционирование ферментов и коферментов синтеза ЛПОНП. Избыточный бактериальный рост в кишечнике, обусловленный бактериальной деконъюгацией желчных кислот и нейтральных стеролов – причина нарушений процессов ферментативного гидролиза белков и синтеза витаминов, что опосредует возникновение дефицита белков, ферментов и коферментов, участвующих в синтезе ЛПОНП. Дисбаланс кишечной микрофлоры способствует тому, что промежуточные метаболиты всасываются и откладываются в виде излишков жира в печени [9]. Дополнительное негативное влияние в процессе формирования хронической гипергликемии может оказывать белок, который связывает жирные кислоты в эпителиальных клетках слизистой оболочки кишечника, повышает их абсорбцию из кишечника, усиливая их окисление при одновременном снижении утилизации глюкозы. Вследствие этого, уменьшение в просвете кишечника уровня холестерина и желчных кислот индуцирует образование различных гормонов, которые через энтерогепатическую циркуляцию стимулируют печеночный холестериногенез или превращение холестерина в другие химически очень активные стероиды, прежде всего, в желчные кислоты, которые могут повреждать биологические мембраны [3].

СД 2 типа – компонент метаболического синдрома, он ассоциируется с ожирением и рассматривается в качестве фактора риска неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [2, 10-13]. Как было указано выше, НАЖБП протекает в двух основных формах – ЖДП и НАСГ [14]. Первое описание НАСГ принадлежит Ludwig и соавт. (1980 г.), которые изучали характер изменений печени у

больных ожирением и СД 2 типа без указаний на прием алкоголя в гепатотоксичных дозах. Показано, что у больных НАЖБП наблюдается периферическая инсулинорезистентность, повышенный уровень свободных жирных кислот, усиленное β -окисление жирных кислот в митохондриях и отложение липидов в печени. У пациентов с НАЖБП отмечается снижение метаболизма инсулина печенью и гиперинсулинемия. Сочетание СД 2 типа и ожирения повышает степень риска развития НАСГ: жировая инфильтрация печени разной степени наблюдается у 100% больных СД 2 типа с выраженным ожирением, причем 50% из них имеют НАСГ, 19% – цирроз. Абдоминальный (висцеральный) тип ожирения является значимым фактором риска НАЖБП даже при нормальном индексе массы тела [12, 14-16].

Несмотря на успехи, достигнутые в последнее время в лечении хронических заболеваний печени, в клинической практике нередко ситуации, когда назначение этиотропной терапии по тем или иным причинам невозможно и в то же время требуется уменьшение активности воспалительного процесса. Традиционно для этой цели используются препараты, относящиеся к группе гепатопротекторов, которые, как предполагается, повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливают ее обезвреживающую функцию путем активации различных ферментных систем (в том числе системы цитохрома P450 и других микросомальных ферментов), а также способствуют восстановлению ее функции при различных повреждениях, тем самым замедляя прогрессирование заболевания [4, 17-22]. Учитывая отсутствие прямого воздействия на этиологию заболевания, принципиальным направлением действия препаратов гепатопротекторной группы является влияние на патогенетические механизмы, лежащие в основе заболеваний печени, и вследствие этого, замедление прогрессирования заболевания. Эти механизмы сложны и разнообразны, зависят от этиологии заболевания (вирусная, аутоиммунная, токсическая и т.д.), однако все они характеризуются клеточным повреждением, сопровождающимся воспалительной реакцией, цитолизом и, в конечном итоге, развитием и прогрессированием фиброза [20-22].

В комплексном лечении больных СД, осложненным НАЖБП, гепатопротекторам отводится важная роль [1, 3, 18, 23]. Обширная

литература об этих лекарственных средствах позволяет считать использование в рассматриваемых случаях урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) патогенетически обоснованным [24-35]. УДХК представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в наличии холеретического, цитопротективного, иммуномодулирующего, антиапоптотического, гипохолестеринемического и литолитического механизмов действия. УДХК – гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота. На фоне приема препарата уменьшается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных желчных кислот, предупреждается их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Все механизмы действия УДХК сложны и на сегодняшний день окончательно не изучены. Наиболее понятными представляются цитопротективный и холеретический эффекты вследствие вытеснения пула токсических гидрофобных желчных кислот. Как было недавно установлено, цитопротективное влияние на клетки билиарного эпителия реализуется через предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий что, в свою очередь, блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов. Помимо этого, УДХК обладает иммуномодулирующим действием, уменьшая экспрессию молекул HLA I и II классов на клетках билиарного эпителия и снижая продукцию провоспалительных цитокинов. Гипохолестеринемический эффект УДХК обусловлен снижением всасывания холестерина в кишечнике, снижением синтеза холестерина в печени и уменьшением экскреции холестерина в желчь. Применение УДХК эффективно улучшает функциональное состояние печени [4, 19].

УДХК – лекарственное средство с хорошим профилем безопасности, практически не дающее побочных эффектов. Применение УДХК при НАСГ в дозе 10 мг/кг в сутки, длительно – 6 месяцев и более, оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ и уменьшению выраженности стеатоза печени и воспаления. Пациенты с СД имеют не только проявления НАЖБП, но и патологию со стороны желчевыводящих путей: билиарный сладж, холестеромы, камни желчного пузыря [1]. Литолитические свойства УДХК, а именно, снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с

молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней, позволяет назначать его больным с метаболическим синдромом [18].

К достоинствам применения УДХК можно отнести: 1) уменьшение выраженности синдромов цитолиза и холестаза; 2) обладание прямыми антиапоптотическим и иммуномодулирующим эффектами, опосредованным и антифибротическим действием; 3) единственный препарат, показавший эффективность при лечении тяжелых холестатических заболеваний печени; 4) может применяться в детском возрасте с рождения (у детей до 3 лет – только в виде суспензии); 5) может применяться во II-III триместрах беременности; 6) обширная доказательная база (степень доказательности А-В) [19].

Курсовое лечение УДХК у всех больных СД способствует улучшению функционального состояния гепатобилиарной системы, уменьшению литогенности желчи в 1,3 раза, нормализации показателей иммунитета за счет снижения иммуноглобулинов и уровня ЦИК, повышению метаболической активности нейтрофилов, способствующих стабилизации течения СД [1, 3, 7].

Таким образом, лечение УДХК в дозе из расчета 10 мг/кг массы тела в сутки в течение нескольких месяцев пациентов с СД ведет к улучшению функционального состояния гепатобилиарной и иммунной систем, что помогает достигнуть продолжительной компенсации данного заболевания.

Литература

1. Бабич Е.М. Клинико-функционально-морфологическая характеристика гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом / Е.М. Бабич // Дисс. на соискание ученой степени канд.мед.н. – Томск. – 2004. – 146 с.
2. Корнеева О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом. / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (приложение №29). – 2007. – Том 1, № XVII. – С. 65-71.
3. Урсова Н.И. Клинические аспекты диагностики и лечения жировой дистрофии печени у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом / Н.И. Урсова, Т.К. Тюрина, И.Е. Иванова, Н.И. Дациева // Трудный пациент. – 2010. – № 9. – С. 23-28.
4. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Д. Дули. – М.: Гэотар-Медицина. – 2002. – С. 180-219.

5. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия/ Москва: Изд-во МИР. – 2004. – 256 с.
6. Полунина Т.Е. Неалкогольный стеатоз печени в практике интерниста / Т.Е. Полунина, И.В. Маев // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. – 2009. – №1. – С. 14-19.
7. Урсова Н.И. Клинико-функциональные нарушения печени у детей с сахарным диабетом 1 типа / Н.И. Урсова, Г.В. Римарчук, А.В. Лебедева // Consilium medicum «Механизмы формирования метаболических заболеваний печени и принципы их коррекции» (экстравыпуск). – 2002. – Р. 8-9.
8. Diabetes mellitus a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart Lung and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association // Circulation. – 2009. – Vol.100. – P. 1132-1133.
9. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека/ В.М. Бондаренко. – Москва-Тверь: ООО Издательство Триада. – 2007. – 64 с.
10. Корнеева О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина, А.О. Буеверов, В.Т. Ивашкин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 4. – С. 24.
11. Jeffrey D. Prevalence of Hepatic Steatosis in an Urban Population in the United States: Impact of Ethnicity / D. Jeffrey, L. Browning, R. Szczepaniak // J. Hepatology. – 2004. – V. 40 (6). – P. 1387-1395.
12. Kahn B.B. Obesity and insulin resistance / B.B. Kahn, J.S. Flier // J. Clin. Invest. – 2000. – V.106. – P. 473-481.
13. Miller J. Childhood obesity / J. Miller, A. Rosenbloom, J. Silverstein // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2004. – V. 89 (9). – P. 4211-4218.
14. Силивончик Н.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени / Н.Н. Силивончик // Медицинские новости. – 2003. – №7. – С. 49-54.
15. AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Gastroenterology. – 2002. – V. 123. – P. 1705-1726.
16. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Gastroenterology. – 2002. – V. 123. – P. 1702-1704.
17. Применение гепатопротективной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени (методические рекомендации) / Под общей редакцией А.Л. Ракова. – М.: Медицина. – 2006. – 22 с.
18. Мкртумян А.М. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома / А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова // Consilium medicum. – 2006. – Том 8. – № 5. – С. 12-14.
19. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей / С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый. – М.: 4TE Арт, 2011. – 28 с.: ил. – (Клиническая гепатология).
20. Морозов С.Ю. Гепатопротекторы в практике врача-клинициста / С.Ю. Морозов // Русский медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 4-6.
21. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности / И.Г. Никитин // Фарматека. – 2007. – №4. – С. 5-9.
22. Полунина Т.Е. Место гепатопротекторов в практике интерниста / Т.Е. Полунина, И.В. Маев // Consilium Medicum – Гастроэнтерология. – 2010. – №1. – С. 4-9.
23. Обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта у детей (алгоритмы диагностики и лечения): учебно-методическое пособие / под ред. Л.А. Харитоновой, А.М. Запруднова. – М., Медицина. – 2010. – 36 с.
24. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах / М.Ю. Надинская // Consilium medicum. – 2003. – №5. – 6. – С. 318-322.
25. Мишушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота (урсосан) в практике терапевта и гастроэнтеролога» (методическое пособие)/ О.Н. Мишушкин. – М., Медицина. – 2009. – 19 с.
26. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты/ А.О. Буеверов// Фарматека. – 2010. – №1. – С. 14-19.
27. Pares A. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver/ A. Pares, L. Caballeria, J. Rodes et al. // J. Hepatol. – 2000. – V.32. – P. 561-566.
28. Abdelmalek I. Treatment of Chronic Hepatitis C with Interferon with or Without Ursodeoxycholic Acid. A Randomized Prospective Trial/ I. Abdelmalek, M. Manal// Journal of Clinical Gastroenterology. – 1998. – V.26 (2). – P. 130-134.
29. Czaja A. Ursodeoxycholic Acid as Adjunctive Therapy for Problematic Type 1 Autoimmune Hepatitis: A Randomized Placebo-Controlled Treatment Trial / A. Gracia // J. Hepatology. – 1999. – V. 30. – № 6. – P. 1381-1386.
30. Copaci I. New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid / I. Copaci, L. Micu, L. Iliescu, M. Voiculescu // Rom. J. Gastroenterol. – 2005. – V. 14 (3). – P. 259-266.
31. Gong Y. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses / Y. Gong, Z. Huang, E. Christensen, C. Glud // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – V.102 (8). – P. 1799-1807.
32. Gong Y. Ursodeoxycholic acid for primary biliary

ТЕМАТИЧНІ ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ • Огляд

- cirrhosis / Y. Gong, Z. Huang, E. Christensen, C. Gluud // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – P. 349.
33. Paumgartner G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: From pathobiology to pharmacological targets / G. Paumgartner // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – V.12 (28). – P. 4445-4451.
34. Poupon R. Ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C / R. Poupon, L. Serfaty // *Gut.* – 2007. – V.56 (12). – P. 1652-1653.
35. Tay J. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation / J. Tay, A. Tinmouth, D. Fergusson, L. Huebsch, D. Allan // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2007. – V.13 (2). – P. 206-217.

Застосування урсодезоксихолевої кислоти у хворих на цукровий діабет

Л.В. Журавльова, Е.М. Кривоносова

Резюме. У статті проведено аналіз літературних даних про патогенетичні механізми розвитку неалкогольної жирової хвороби

печінки у хворих на цукровий діабет як 1, так і 2 типів. Доведена обґрунтованість застосування урсодезоксихолевої кислоти як гепатопротектора в цього контингенту хворих.

Ключові слова: цукровий діабет, неалкогольна жирова хвороба печінки, гепатопротектор, урсодезоксихолева кислота.

Ursodeoxycholic acid application in patients with diabetes mellitus

L.V. Zhuravlyova, E.M. Krivonosova

Kharkiv National Medical University

Summary. The article includes data of the literature analyzes on the pathogenetic mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease development in patients with diabetes mellitus as the type 1 and type 2. It was proved the validity of the ursodeoxycholic acid usage as hepatoprotector in such category of patients.

Keywords: diabetes mellitus, nonalcoholic fatty liver disease, hepatoprotector, ursodeoxycholic acid.

(Надійшла 15.06.2012)

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

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

1. Науково-практична конференція „Роль молодих вчених ендокринологів у розвитку сучасної медицини в Україні”, м. Київ, 14 березня 2013 р.
2. Науково-практична конференція „Обговорення та аналіз впровадження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з ендокринною патологією”, м. Київ, 18-19 квітня 2013 р.
3. Науково-практична конференція „Актуальні питання фундаментальної та прикладної ендокринології”, м. Київ, 19-20 вересня 2013 р.
4. Науково-практична конференція для лікарів-ендокринологів України з навчання хворих на цукровий діабет самоконтролю, м. Київ, 3-4 жовтня 2013 р.
5. Науково-практична конференція з нагоди Всесвітнього дня діабету, м. Київ, 14 листопада 2013 р.

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

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

НОВИНИ

Учені зрозуміли роль гібридного гена в розвитку раку передміхурової залози

23 травня 2012 року

Джерело: New York-Presbyterian Hospital/ Weill Cornell Medical Center / Weill Cornell Medical College

Дослідники показують, як мутація, виявлена в половині всіх випадків захворювання на рак передміхурової залози, може призвести до розвитку її інших видів раку

НЬЮ-ЙОРК. Близько половини всіх ракових клітин передміхурової залози схильні до хромосомної перебудови, яка призводить до появи нового «гібридного» гена й формування унікального білка. Однак, досі не було відомо, як ця зміна сприяє розвитку раку. Наразі дослідники з Weill Cornell Medical College виявили, що в цих ракових клітинах тривимірні архітектура ДНК, пов'язаної з кульками хроматину, деформована таким чином, що це створює перемикач, який впливає на тисячі генів, спричиняючи їх включення або виключення та сприяючи аномальному неконтрольованому росту. Дослідники також виявили, що нова форма хромосомних транслокацій призводить до подальшої дестабілізації генома.

Ці дані, опубліковані у Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), вперше показують, як такі хромосомні мутації імовірно сприяють ранньому розвитку раку передміхурової залози, і пропонують модель того, як інші хромосомні транслокації, характерні для багатьох типів пухлин, пов'язані з формуванням та розвитком раку.

«Швидше за все, це явище, яке відбувається при багатьох видах раку, коли має місце надмірна експресія онкогенних гібридних генів», – зауважує автор дослідження, д-р Марк А. Рубін. Доктор Рубін додає, що, якщо такий онкогенний білок здатний увімкнути тисячі генів, то, можливо, новітнє лікування зможе їх вимкнути. «Якщо ми розумітимемо, як це працює, то ми зможемо використати цей прийом, щоб вплинути на багато генів одночасно. Це могло б стати багатообіцяючим відкриттям для лікування раку». Дослідження також допомагає краще зрозуміти, як перебудова хроматину регулює гени, що пов'язані з раком, говорить д-р Девід С. Рікман, доцент кафедри патології у «Weill Cornell Medical College». ДНК геному, поряд зі спеціалізованими білками, має бути упакована у хроматинову структуру, щоб поміститися всередині ядра клітини, і коли ініціюється експресія генів, хроматин відкривається, дозволяючи транскрипцію. Нові дані свідчать про те, що в межах цієї «упаковки» геном організується відповідно у не випадково зі-

брану тривимірну архітектуру з хабів і доменів, які впливають на те, де й коли відбувається вмикання окремих генів.

Дослідження також показує, що онкогенний білок ERG, продукт гібридного гена раку передміхурової залози, ETS, зв'язується з певними сайтами в геномі, що в подальшому викликає зміни у тривимірній архітектурі генома, утворюючи різноманітні хаби та домени. Це призводить до додаткових хромосомних транслокацій, а також до скоординованої експресії генів, яка, як відомо, пов'язана з агресивним раком передміхурової залози.

Одержані результати свідчать, наскільки складною є генетична регуляція, і як порушення цього процесу може призвести до раку, зауважує д-р Рубін. «Ми звикли думати, що все, що пов'язано з генною експресією, – лінійне, що один промотор впливає на ген, розташований одразу поруч із ним», – говорить він. «Тепер ми починаємо розуміти, що те, що відбувається у тривимірному просторі щільно упакованої ДНК, також є важливим, і що ДНК відкривається і зазнає змін, до яких залучається весь набір генів, не розташованих поруч один з одним».

Для ідентифікації генів і ділянок генома, схеми взаємодії яких змінилися найбільше при надекспресії ERG, потрібні подальші аналізи. Зрештою, було виявлено те, що д-р Елементо назвав шокуючим відкриттям: «ERG дуже часто зв'язується біля генів, чия схема взаємодії змінилася найбільше, це тим самим доводить, що ERG безпосередньо опосередковує цю взаємодію шляхом зв'язування зі зазначеними ділянками».

Дослідники також виявили, що гени, експресія яких одночасно збільшилася або припинилася, і які були залучені до хроматинових взаємодій, також брали участь у інвазії клітин – ключовій особливості агресивного раку передміхурової залози. «Таким чином, ми вважаємо, що ERG може чинити вплив на фенотип раку передміхурової залози шляхом перебудови схем взаємодії хроматину, спричиняючи експресію ключових генів, що беруть участь у злоякісному перетворенні тканин», – зазначає д-р Елементо. Здається також, що ERG прискорює формування нових хромосомних транслокацій, говорить він. «Це хвилююче відкриття вказує на зовсім нову, нетранскрипційну роль ERG у процесі розвитку раку», – вказує д-р Елементо. «Ми вважаємо, цілком можливим, що багато генів, подібно до ERG – який зв'язується з ДНК, – можуть сприяти появі нових генетичних змін, перебудовуючи схеми взаємодії хроматину».

Д-р Рікман погоджується: «Ці результати виходять за межі ситуації з передміхуровою залозою,

НОВИНИ

оскільки багато генетичних пошкоджень при інших типах раку пов'язані з аномальною експресією транскрипційних чинників у зв'язку зі змінами геному».

Наразі науковці проводять дослідження, спрямовані на вивчення механізму, який пояснює ці структурні зміни. «Досягнення цієї мети дасть нове розуміння раку та нові способи лікування й запобігання його прогресуванню», – зазначає д-р Рікман.

Низький рівень стероїдів пов'язаний із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань

25 червня 2012 року

Джерело: *The Endocrine Society*

Як показали дослідження, низький рівень природних стероїдів пов'язаний із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань у людей похилого віку. Результати представлено на 94-й щорічній зустрічі *The Endocrine Society's* у Х'юстоні.

Досліджуваний стероїд – дегідроепіандростерон, або ДГЕА, який секретується наднирковими залозами й циркулює в крові переважно в сульфатованій формі, ДГЕА-С. В інших тканинах ДГЕА-С перетворюється на статеві гормони тестостерон та естроген.

Попередні, більш обмежені дослідження виявили зв'язок між низьким рівнем ДГЕА-С і серцево-судинними захворюваннями, хоча їх результати були непереконливими. Хоча й відомо, що продукування ДГЕА знижується з віком, точний вплив цього зниження на здоров'я залишався неясним. Під час нового масштабного дослідження науковці виявили що літні чоловіки з нижчим рівнем ДГЕА-С у крові значно частіше, ніж ті, у кого його концентрація була вищою, мали прояви серцево-судинних хвороб у межах п'яти років. Підвищений ризик зберігся навіть після врахування інших чинників, а це вказує на те, що низький рівень ДГЕА-С незалежно пов'язаний з високим ризиком виникнення таких захворювань.

«Наші висновки можуть свідчити про захисні властивості ДГЕА-С, або про те, що низький рівень ДГЕА-С є маркером загалом незадовільного стану здоров'я», – зазначає провідний автор дослідження Аса Тівестен, ад'юнкт-професор Гетеборзького університету у Швеції. «Необхідні додаткові дослідження, щоб зрозуміти основні механізми й оцінити потенційні вигоди від гормонозамісної терапії». Дослідники використали передову лабораторну техніку для виділення,

ідентифікації та вимірювання рівня ДГЕА-С у крові. Протягом п'яти років спостереження вони послуговувалися загальнонаціональними медичними реєстрами для підтвердження 485 випадків серцево-судинних захворювань серед учасників дослідження.

Пацієнтами були 2416 чоловіків у віці 69-81 років. Усі вони були учасниками дослідження переломів внаслідок остеопорозу в чоловіків Швеції, яке є довгостроковим проектом, спрямованим на вивчення чинників ризику розвитку цілої низки захворювань. За словами Тівестен, важливо відзначити, що результати цього дослідження тільки вказують, але не гарантують того, що низький рівень ДГЕА-С може бути пов'язаний зі значним ризиком виникнення серцево-судинних захворювань. «Ми не можемо сказати, що ДГЕА-С є захисним чинником, тому що ми тільки вивчали зв'язок», – зазначила вона.

«Потенційний практичний висновок полягає в тому, що, можливо, встановлені чинники ризику виникнення серцево-судинних хвороб повинні бути оцінені і проліковані більш агресивно в чоловіків із нижчим рівнем ДГЕА-С. Однак, над цим питанням слід попрацювати в майбутніх дослідженнях; на сьогодні рівень ДГЕА-С не є частиною серцево-судинної оцінки ризиків».

Навіть незначна дисфункція щитоподібної залози на ранніх термінах вагітності може викликати серйозні ускладнення

25 червня 2012 року

Джерело: *The Endocrine Society*

Як показує нове дослідження, навіть помірне порушення функції щитоподібної залози на ранній стадії вагітності значно підвищує ризик серйозних ускладнень, доводячи необхідність загального скринінгу в першому триместрі вагітності. Результати представлено на дев'яносто четвертій щорічній зустрічі *The Endocrine Society's* у Х'юстоні.

«Ці результати додали більше інформації до вже наявних із попередніх досліджень доказів того, що всі вагітні жінки, незалежно від ризику захворювання щитоподібної залози, мають бути обстежені на дисфункцію щитоподібної залози протягом перших трьох місяців вагітності», – говорить автор дослідження Джубін Джаган Джейкоб, доцент Християнського медичного коледжу в Пенджабі, Індія.

Тироїдний гормон виробляється щитоподібною залозою, яка розташована в області ший; він допо-

магає регулювати процес перетворення їжі на енергію. Надмірно низьке продукування гормону, або гіпотироз, може викликати такі симптоми, як втома, чутливість до низьких температур, закреп, депресія.

Якщо не лікувати гіпотироз під час вагітності, він може спричинити підвищений ризик викидня, мертвонародження, низьку вагу при народженні, а також інші серйозні ускладнення. Хоча попередні дослідження й показали, що жінки з помірним порушенням функції щитоподібної залози, або субклінічним гіпотирозом, частіше мають ускладнення, рівень ризику був невизначеним. Під час нового дослідження науковці виявили, що навіть легка дисфункція щитоподібної залози, яка хоч і не відповідає критеріям гіпотирозу, усе ж значно збільшує ризик серйозних проблем. Порівняно з вагітними жінками з нормальною функцією щитоподібної залози ризик був:

- удвічі вищим щодо викидня (≤ 20 тижнів вагітності), передчасних пологів і низької ваги при народженні;
- у сім разів вищим щодо мертвонародження.

Скринінг на гіпотироз включає в себе фіксацію ретельної історії симптомів, а також простий аналіз крові для визначення рівня тиреотропного гормону, або ТТГ, що сприяє продукуванню тироїдного гормону. Наразі перевіряють тільки вагітних жінок із клінічними симптомами гіпотирозу. Після постановки діагнозу стан можна ефективно контролювати за допомогою ліків, які заміщують природний гормон щитоподібної залози синтетичною версією. Науковці залучили 1000 вагітних жінок у першому триместрі вагітності для дослідження, яке стало частиною більшого проекту загального скринінгу щитоподібної залози на ранніх стадіях вагітності. Вони вимірювали рівень функціонування щитоподібної залози за допомогою аналізу тиреотропного гормону.

Нормальне функціонування щитоподібної залози було виявлено у 533 пацієнтів, 263 мали легку дисфункцію. Іншим пацієнтам діагностували гіпотироз і виключили їх із дослідження для отримання лікування. Подальше спостереження тривало до закінчення вагітності. Далі Джейкоб та його команда порівняли показники щодо викиднів, мертвонароджень, передчасних пологів та низької ваги при народженні. Вони також проаналізували деякі інші ускладнення, але їх наявність не суттєво відрізнялася в жінок із нормальним функціонуванням щитоподібної залози порівняно з тими, які мали помірно низьке функціонування.

«Наші висновки зводяться до того, що всі вагітні жінки мають бути обстежені на дисфункцію щитоподібної залози під час їхнього першого відвідуван-

ня», – зазначив Джейкоб. «Це має стати підставою для національних медичних спільнот внести зміни у свої керівні приписи». Дослідження профінансував Християнський медичний коледж і лікарня.

КОРОТКО

Діабет: чи варто лікувати інфекцію або запалення для запобігання ЦД 2 типу?

Уті Ваарала та Ханель Юкі-Жарвінен

Джерело: *Nature Rev. Endocrinol.* 8, 323-325 (June 2012) | doi:10.1038/nrendo.2012.31

Запалення жирової тканини вважається ключовим чинником у патогенезі інсулінорезистентності, але що є причиною цього запалення і чому не у всіх людей з ожирінням розвивається інсулінорезистентність, залишається загадкою. Хоч це і спірне питання, але епідеміологічні дослідження показали, що патогенний осередок є чинником ризику розвитку запалення, що може призвести до інсулінорезистентності.

Кістки: Заміщення гормону росту – якими є наслідки для здоров'я кісток?

Андерс П. Йоргенсен і Дженс Боллерслев

Джерело: *Nature Rev. Endocrinol.* 8, p325 | doi:10.1038/nrendo.2012.50

Гіпофункція гіпофіза, у тому числі недостатність гормону росту (ГР), супроводжується збільшенням захворюваності та смертності. Вона може бути пов'язана з основною хворобою і такими методами лікування, як операція або променева терапія, але може також виникнути в результаті ГР-замісної терапії у нефізіологічних дозах. Попри це, нові довгострокові дані щодо ГР-терапії паразі вказують на переваги для здоров'я кісток.

РЕЦЕНЗІЯ

на монографію доктора медичних наук, професора Кирилюка Михайла Лазаровича «Редкие случаи эндокринной патологии»



Черновцы: Букрек, 2012. – 280 с., 54 ил. (на рус. яз.)
ISBN 978-966-697-440-3

Монографія професора М.Л. Кирилюка присвячена актуальній проблемі ендокринології – аналізу рідкісних випадків ендокринної патології. У монографії описані сучасні погляди на епідеміологію, етіологію, патогенез та представлена сучасна інструментальна, лабораторна, молекулярно-генетична діагностика цих розладів. Детально розглядаються випадки із власної клінічної практики та обговорюється методологія обстеження й встановлення правильного діагнозу. Підвищена увага надається ускладненням захворювань ендокринних залоз, зокрема цукровому діабету та адекватному лікуванню хворих із описанням механізму дії лікувальних чинників.

Монографію викладено на 280 сторінках тексту, вона складається зі вступу, 11 глав матеріалу та списку використаної літератури (269 джерел). Робота ілюстрована 54 фотографіями та рисунками.

Текст монографії складається із глав «Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы»,

«Заболевания щитовидной железы», «Заболевания паращитовидных желез», «Сахарный диабет», «Гипогликемия», «Заболевания надпочечников», «Заболевания половых желез», «Нарушения половой дифференцировки», «Полиэндокринопатии», «Множественные эндокринные неоплазии», «Эктопическая продукция гормонов». Описані випадки захворювань ендокринної системи наприкінці кожної глави резюмуються, що полегшує сприйняття викладеного матеріалу.

Глава 1 посібника присвячена розгляду нейроендокринних захворювань, таких як хвороба Іценка-Кушинга, акромегалія, неактивні пухлини гіпофізу, гіпопітуїтаризм, нецукровий діабет тощо. Захворювання поділені автором умовно для зручності викладення і, відповідно, сприйняття інформації. Автор критично поставився до деяких клінічних випадків, про що виклав свою точку зору в практичних рекомендаціях (наприклад щодо синдрому порожнього турецького сідла).

Глави 2 і 3 посібника, в яких викладаються випадки захворювань щитоподібної залози та прищитоподібних залоз, містять нові дані (зокрема про рак щитоподібної залози у немовлят), а деякі з них уперше описані в літературі (гістіоцитоз клітин Лангерганса щитоподібної залози).

У главах 4 і 5 про випадки цукрового діабету та гіпоглікемії професор М.Л. Кирилюк згрупував дані, що відносяться до фульмінантного цукрового діабету 1 типу, септичних уражень при цукровому діабеті, психотропних препаратів, які впливають на рівень глікемії. Треба зазначити, що клінічні випадки представлені на дуже високому методичному рівні.

У главі 6, присвяченій розладам, синдромам і захворюванням надниркових залоз, автор цікаво висвітлює різні форми синдрому Кушинга, гіпокаліємічний рабдоміоліз, вторинний гіперальдостеронізм (наприклад, при синдромі Гительмана), метаболічні розлади за умов недостатності функції надниркових залоз, значення спадковості при феохромоцитомі, найближчі та віддалені результати хірургічного її лікування.

При викладенні матеріалу, що міститься в 7-й главі, автор послідовно аргументує свою точку зору, обґрунтовану власними даними й даними літератури, про клінічні та патофізіологічні аспекти патології статевої системи та методи й засоби її патогенетичної корекції та терапії.

В обговоренні клінічних випадків автору вдалося органічно поєднати фундаментальні та клінічні аспекти проблеми, що розглядається, зокрема, в главі 8, присвяченій порушенням статевого диференціювання, оскільки необхідність його дослідження переконливо показана в наведених прикладах.

У главі 9 висвітлені поліендокринопатії різного генезу, добре ілюстровані клінічними випадками із власної практики, які легко сприймаються, незважаючи на складність патогенезу та клінічної маніфестації захворювань.

Глава 10, одна з найцікавіших і найскладніших для сприйняття, має онкологічну спрямованість. Особливий інтерес викликає описання синдрому Вермера із власної практики автора.

Останню главу, на мій погляд, важко оцінювати з точки зору практичного лікаря, проте заслуговує на увагу факт її представлення автором, оскільки для діагностики ектопічних пухлин треба мати найсучасніші методи діагностики.

Список літератури містить 269 джерел, з яких 239 – англомовні.

Вважаю, що монографія професора М.Л. Кирилюка є вагомим внеском у розвиток системи післядипломної освіти лікарів, не має аналогів у країнах пострадянського простору та призначена для лікарів загальної практики та сімейної медицини, лікарів-ендокринологів, нейроендокринологів, онкологів та інших суміжних спеціальностей й може бути використана як навчальний посібник для слухачів закладів системи вищої післядипломної медичної освіти.

Є.В. ЛУЧИЦЬКИЙ

доктор медичних наук, професор,
зав. відділу клінічної андрології

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л. Шупика

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

ІMF МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ-ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

25-27 вересня 2012 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза», м. Київ, вул. Салютна, 2-Б відбулася масштабна подія для фахівців галузі охорони здоров'я України – III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ «ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ!». Це:

- 350 компаній
- 16 країн
- 12 087 зареєстрованих спеціалістів з усіх регіонів України
- 45 науково-практичних заходів для лікарів різної спеціалізації
- 330 доповідачів-експертів галузі охорони здоров'я України

МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ – комплексний захід інноваційної спрямованості, який об'єднав потужну науково-практичну програму, школи, виставки та спеціалізовані експозиції та створив міжнародну платформу для навчання та підвищення кваліфікації спеціалістів. Організатори Форуму – Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, Національна академія наук України, Всеукраїнська Асоціація Головних Лікарів, Компанія LMT. Співорганізаторами Форуму виступили Національна академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Національний фармацевтичний університет, фахові медичні асоціації, громадські об'єднання та вищі навчальні медичні заклади України.

Цього року науково-практична програма базувалась на МІЖНАРОДНОМУ МЕДИЧНОМУ КОНГРЕСІ «Упровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України», який внесений до Реєстру. До програми Конгресу увійшли 45 науково-практичних заходів для лікарів різної спеціалізації: організація та управління охороною здоров'я, лабораторна медицина, медична радіологія, терапія, гастроентерологія, ендокринологія, онкологія, гематологія та трансфузіологія, акушерство й гінеко-

логія, педіатрія й неонатологія, урологія та нефрологія, пульмонологія та фтизіатрія, кардіологія, неврологія, хірургія й нейрохірургія, ортопедія та травматологія, отоларингологія, дерматологія й дерматовенерологія, імунологія, епідеміологія, інфекційні захворювання, фізіотерапія та реабілітація, екстрена медична допомога, медицина катастроф.

Традиційно в рамках Форуму відбулися: практична конференція для приватних медичних закладів, науково-практичні заходи для спеціалістів із лабораторної медицини, нейрохірургів, ендокринологів, гастроентерологів, ортопедів-травматологів. Надзвичайно актуальними стали конференції для сімейних лікарів, для спеціалістів з онкології, із медичної радіології, міжнародний конгрес по медичній і фізичній реабілітації. Також для фахівців фармацевтичного ринку пройшли: науково-практична конференція «Упровадження системи якості та стандартів належної аптечної практики в аптечних закладах України. Вимоги до сучасного аптечного закладу» та круглий стіл «Ринок спеціальних харчових продуктів: сучасні реалії та перспективи».

Крім цього, уперше були проведені школи та майстер-класи в рамках спеціального проекту MEDZoom. Слід відмітити Українську лабораторну школу, Школу УЗД, Першу національну школу псоріазу, майстер-класи з екстреної медичної допомоги та спеціальну Школу з фізіотерапії та реабілітації. Ці заходи користувалися великою популярністю серед спеціалістів, адже саме тут вони змогли практично застосувати теоретичні знання отримані під час конференцій.

Експозиційна частина Форуму цього року об'єднала: MEDComplex – Міжнародну виставку охорони здоров'я, спеціалізовану виставку медичного туризму MEDTour, міжнародну спеціалізовану виставку фармацевтичної продукції PHARMEX, міжнародну спеціалізовану виставку товарів для здоров'я PARAPHARMEX.

Генеральним партнером Форуму виступила компанія Toshiba Medical Systems, серед партнерів та учасників Форуму були такі відомі компанії як:



УМТ, ХІМЛАБОРРЕАКТИВ, Мед Ексім, INTERO, Медіо-Груп, Roche Diagnostics, Юнайтед Медікал Сервіс Лтд, Медігран, Інтермедіка, ТехМедКонтракт, Abbott Laboratories, Labco, ДіаВерітас, Модем 1, BTL, Nuscomed, Ананта Медікеар Лтд і багато інших. Також у Форумі приймали участь провідні вітчизняні виробники медичного обладнання, апаратури та устаткування: Квант, Поліпромсинтез, Радмір, Крас, Сканер, Медапаратура, Віола медтехніка, Телеоптик, Контакт і багато інших. Окремо Прем'єр-міністр України зустрівся на Форумі з вітчизняними виробниками. На цій зустрічі обговорювались можливості виробників і перспективи співпраці з ними для оснащення медичних установ України. Традиційно свої новітні наукові розробки продемонстрували державні установи Національної академії медичних наук України в рамках спеціальної експозиції MED Innovation.

Уперше в Україні відбулася спеціалізована виставка медичного туризму MEDTour, учасниками якої стали провідні клініки, реабілітаційні центри, термальні та СПА-курорти Туреччини, Німеччини, Йорданії, Із-

раїлю, Литви та України. Співорганізатор експозиції MEDTour – Turkish Healthcare Travel Council.

Запрошуємо прийняти участь у IV МІЖНАРОДНОМУ МЕДИЧНОМУ ФОРУМІ «Інновації в медицині – здоров'я нації», який відбудеться 16-19 квітня 2013 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза», м. Київ, вул. Салютна, 2-Б.

Додаткова інформація:
 Оргкомітет Форуму
 Тел.: +38 (044) 526-90-25
 +38 (044) 361-07-21
 E-mail: marketing@lmt.kiev.ua
www.lmt.kiev.ua