

*Академія медичних наук України
Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка
Academy of Medical Sciences of Ukraine
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism*

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

ENDOKRYNOLOGIA

2004

Том 9, №1
Volume 9, No.1

Журнал заснований у 1996 р.

Founded in 1996

Київ
Kyiv

*Засновник – Інститут ендокринології та обміну речовин
ім.В.П.Комісаренка АМН України*

Редакційна колегія:

ТРОНЬКО М.Д. (головний редактор), БЕЗВЕРХА Т.П. (відповідальний секретар), ГОРБАНЬ Є.М., ЕПШТЕЙН О.В., СФІМОВ А.С. (заступник головного редактора з клінічної ендокринології), КАРАЧЕНЦЕВ Ю.І., КОРПАЧОВ В.В., КРАВЧЕНКО В.І., МАРКОВ В.В., МИКОША О.С. (заступник головного редактора з експериментальної ендокринології), ОЛІЙНИК В.А., ПОЛТОРАК В.В., РЕЗНІКОВ О.Г., РИБАКОВ С.Й., ТОМАШЕВСЬКИЙ Я.І.

Редакційна рада:

БЕЛІНСЬКИЙ В.П. (Запоріжжя), БОДНАР П.М. (Київ), БОЦЮРКО В.І. (Івано-Франківськ), ВЕНДЗИЛОВИЧ Ю.М. (Львів), ВОЙНІЛОВИЧ В.О. (Чернігів), ГОЛОВАЧ А.П. (Полтава), КОМІСАРЕНКО І.В. (Київ), ПАВЛОВСЬКИЙ М.П. (Львів), ПАВЛЮК П.М. (Київ), СЕЛІВАНОВА К.Ф. (Сімферополь), ТУРЧИН І.С. (Київ)

Адреса редакції:

04114 Київ, вул. Вишгородська, 69,
Інститут ендокринології та обміну речовин
ім.В.П.Комісаренка,
тел.: (044) 430-36-94, 431-02-64
факс: (044) 430-36-94

Address of the Editorial Board:

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism,
Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Vyshgorodska Str., 69,
Kyiv 04114, Ukraine
Tel.: +380 44 430 36 94, +380 44 431 02 64
Fax: +380 44 430 36 94

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

ISSN 1680-1466

Свідоцтво про державну реєстрацію – КВ № 5223 від 20.06.2001

Здано до набору 16.02.2004. Підп. до друку 15.04.2004. Формат 70 x 108/16.
Офсетний друк. Ум.-друк. арк. 9,97. Наклад 350 прим.

Оригінал-макет: Андрій Бойко; Фірма "Ессе", 03142 Київ, пр-т Акад. Вернадського, 34/1

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження

Результати хірургічного лікування злоякісних пухлин надниркових залоз <i>А.М.Кваченюк, І.В.Комісаренко, С.Й.Рибаков, А.Є.Коваленко, В.В.Марков</i>	4
Subcellular distribution of protein kinase C isoforms in human conditionally normal and tumor adrenal tissues <i>N.D. Tronko, O.I. Kouzun, A.E. Kovalenko, A.S. Mikosha</i>	9
Психосоматичні аспекти цукрового діабету 1 типу у дітей <i>М.В. Хайтович, О.В. Большова, Н.Б. Праник</i>	16
Застосування аналогу інсуліну ультракороткої дії – новорапід у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу <i>Н.А.Спринчук, О.В.Большова</i>	21
Стан моторики жовчних шляхів у хворих з діабетичною автономною нейропатією <i>С.М.Ткач, Ю.М.Найда, О.П.Клименко</i>	26
Зміни в коронарних та церебральних судинах при цукровому діабеті 2 типу: клініко-морфологічні паралелі <i>В.С. Вернигородський</i>	33
Особливості змін кислотно-лужної рівноваги та газового складу крові серця на введення інсуліну у тварин з експериментальним цукровим діабетом <i>Н.В.Охріменко, О.П.Нещерет, І.В. Гончар, А.І.Хомазюк</i>	38
Ендемія зоба серед дітей Харківської, Дніпропетровської, Донецької областей та Автономної Республіки Крим <i>І.А.Лузанчук, В.І.Кравченко, В.І.Турчин</i>	46
Субклінічний гіпотиреоз у юних вагітних жінок <i>Л.П.Шелестова</i>	53
Діагноз вогнищевої патології щитоподібної залози в медичних інформаційних системах <i>М.Ю. Болгов, О.В. Омельчук, Б.Б. Гуда</i>	60
Вплив лінексу та біоспорину на про- та антиоксидантний стан крові і тканин шлунково-кишкового тракту щурів за умов гіпертиреозу <i>А.А. Маковійчук, І.Ф. Мещишен, Н.В. Пашковська</i>	65
Циркадіанні взаємовідносини функцій тимуса, епіфіза та гіпофізарно-надниркової системи у молодих людей і людей похилого віку <i>І.Ф.Лабунець, В.Б.Шатило, Л.В.Магдич</i>	70
<u>Огляди</u>	
Сучасні уявлення про гормони жирової тканини та інші біоактивні речовини як чинники розвитку підвищеної маси тіла і цукрового діабету 2 типу (огляд літератури) <i>Є.В. Глоба</i>	78

Короткі повідомлення

- v Резистентність к інсуліну: способи определения и корекции
(розиглітазон, метформин) 89
Н.А.Зуева
- 1 Психосоматичні особливості перебігу гіпопаратиреозу у дітей 93
А.А.Дерев'янюк
- Стан ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на гіпотиреоз
та артеріальну гіпертензію 97
Т.О.Перцова, О.М.Кулікова
- Зміна гістофізіології щитоподібної залози під впливом адренергічних
та холінергічних систем на тлі гіпотермії 101
Н.В. Олексієнко, Л.М. Пазюк, Н.О. Бузинська, М.Е. Держинський

Випадки з практики

- Випадки зникнення вогнищевих новоутворень щитоподібної залози
після проведення тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії 106
В.М.Облазницький

Дискусія

- Чи справді зменшується діабет вагітних в Україні ? 110
І.І.Нікберг

Ювілеї

- Комісаренко Ігор Васильович (до 70-річчя від дня народження) 112
- Славнов Валентин Миколайович (до 80-річчя від дня народження) 113
- Тронько Микола Дмитрович (до 60-річчя від дня народження) 114

РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

А.М.Кваченюк, І.В.Комісаренко, С.Й.Рибаков, А.Є.Коваленко,
В.В.Марков

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України,
04114 Київ, Україна*

Злоякісні пухлини надниркових залоз відносяться до тяжкої онкологічної патології, яка без ранньої діагностики і радикального, насамперед, хірургічного лікування призводить до летального кінця. Автори проаналізували результати лікування 257 хворих зі злоякісними пухлинами наднирників, що склало 23,2 % від усіх пухлин надниркових залоз у пацієнтів, які спостерігалися в Інституті ендокринології та обміну речовин протягом 1968-2002 років. Більшість пухлин були гормонально-активними. Найкращі результати отримані при виконанні первинної радикальної операції на ранніх стадіях хвороби (без розвитку локального метастатичного процесу). Виконання повторних операцій, які рідко є радикальними, у більшості випадків гарантує ремісію хвороби.

Ключові слова: злоякісні пухлини, хірургічне лікування, надниркові залози.

Одним з найскладніших напрямків хірургічної ендокринології є лікування пухлинних захворювань надниркових залоз, цікавість до яких особливо виросла за останній час. Розвиток сучасних методів топічної діагностики (УЗД, КТ, МРТ) призвів до частого виявлення пухлин надниркових залоз як "випадкової знахідки" (без клінічних проявів). Такі пухлини називають інсиденталомами надниркових залоз. Розмір пухлин складає від кількох міліметрів до 20 см у діаметрі та більше. Пухлини розміром, що перевищує 12-15 см у діаметрі, як правило, є злоякісними [1]. Особливо актуальною та, найчастіше, важкою задачею є диференціація доброякісних і злоякісних інсиденталом для визначення тактики наступного лікування. Виявлення гормональної активності пухлини – одне з прямих показань для оперативного лікування без залежності від розмірів пухлини чи ознак злоякісності.

Багато авторів [2-4, 5-8] пухлини надниркових залоз вважають досить розповсюдженою патологією. Вони часто діагностуються при проведенні обстеження з приводу інших захворювань (хронічний гепатит, хронічний панкреатит, сечокам'яна хвороба). Приблизно у 1 % осіб у загальній популяції знаходять пухлини надниркових залоз, що перевищують 1 см [5]. Частота пухлин надниркових залоз, за даними автопсій, коливається від 1,4 % до 9 % [2, 6], а за даними КТ складає від 0,4 % до 4,4 % [3, 4, 7-9]. Гормонально-неактивні пухлини надниркових залоз частіше зустрічаються у більш похилому віці та однаково часто діагностуються у чоловіків і жінок [10]. Більшість подібних пухлин є доброякісними.

Метою роботи був аналіз результатів лікування хворих зі злоякісними пухлинами наднирників (ЗПН) для відпрацювання найбільш оптимальної тактики ведення даної категорії хворих.

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, вул. Вишгородська,69, 04114 Київ, Україна

Матеріали та методи досліджень

У хірургічному відділенні інституту протягом 1968-2002 років знаходилися на лікуванні 1106 хворих з пухлинами надниркових залоз, 257 (23,2 %) з них були злоякісними. У структурі хірургічної патології надниркових залоз на їх долю приходить 14,2 %. У складі цієї групи було 152 жінки та 105 чоловіків, індекс Ленц-Бауера дорівнював 1,45. Звертає на себе увагу віковий склад контингенту: пацієнтів у віці до 20 років було 65 (25,2 %), у 21-40 років – 84 (32,7 %), у 41-60 років – 71 (27,6 %), більше 60 років – 37 (14,3 %), тобто дана патологія зустрічається однаково часто у хворих всіх вікових груп. У 128 пацієнтів була пухлина лівої надниркової залози, у 126 – правої та у 3 – двобічна пухлина надниркових залоз. У передопераційному періоді хворим проводилися лабораторні дослідження для виявлення можливої гормональної активності пухлини та її метастазів: визначення вмісту катехоламінів та ванілін-мигдалевої кислоти, 11- і 17-оксикортикостероїдів, 17-кетостероїдів у добовій сечі; вмісту кортизолу, АКТГ, альдостерону, активності реніну – у плазмі крові. З метою доопераційної точної діагностики пухлини, регіональних та віддалених метастазів, розповсюдженості процесу, операбельності пухлини виконували ультразвукове дослідження, рентгенографію грудної клітки, комп'ютерну і ядерно-магнітну томографію. Найдетальніше вивчення регіонального поширення пухлини здійснювалося при оперативному втручанні та подальшому гістологічному дослідженні вилученого матеріалу.

Результати та їх обговорення

Злоякісні пухлини надниркових залоз складають неоднорідну групу пухлинного ураження цього ендокринного органа. Гістологічно 194 (75,5 %) хворих мали адренокортикальний рак, 55 (21,4 %) – пухлину мозкового шару надниркової залози (феохромобластому), 8 (3,1 %) – стромальні пухлини (нейробластому – 3 випадки, ліпосаркому – 2, фібросаркому – 2, злоякісну гемангіоендотеліому – 1). Клінічно ЗПН проявляються у двох варіантах: гормонально-активні (гормонсекретуючі) пухлини – 167 (65 %) і гормонально-неактивні – 90 (35 %). Для гормонально-активних новотворів характерною є симптоматика гіперкортицизму, що визначається перевагою тих кортикостероїдів, що секретуються, – глюкокортикоїди, андрогени, мінералокортикоїди, а також клінікою артеріальної гіпертензії з симпато-адреналовими кризами у випадках катехоламін-продукуючих пухлин мозкового шару надниркової залози. Однак в абсолютно “чистому” вигляді ці синдроми спостерігалися відносно рідко. Злоякісні пухлини кори надниркових залоз у більшості випадків мають змішаний характер секреції. Частіше всього відмічалось сполучення симптомів глюкокортикоїдного та андрогенного гіперкортицизму (глюкоандростерома).

Клінічна картина синдрому Кушинга спостерігалася у 85 (33,1 %) хворих. Симптоматика гіперкортицизму у хворих із ЗПН мала більш виразний ступінь та швидко прогресувала у порівнянні з хворими, які мали доброякісні аденоми надниркових залоз. Це проявлялося у типовому “кушингоїдному” ожирінні, атрофії шкіри, артеріальній гіпертензії, аменореї, остеопорозі. Адренокортикальна карцинома з клінікою синдрому Кушинга метастазує регіонально частіше, ніж інші пухлини кори надниркової залози: з 85 хворих регіональні метастази були у 26 (30,6 %). Правобічні та лівобічні пухлини у пацієнтів з синдромом Кушинга метастазують однаково часто: з 43 хворих з правобічною пухлиною регіональні метастази були у 14 (32,6 %), з 42 хворих з лівобічною пухлиною – у 12 (28,6 %).

Адренокортикальний рак з вірільним синдромом був виявлений у 23 (8,9 %) хворих. Клінічна картина його подібна до доброякісних андростером: у жінок зменшується підшкірна жирова основа, гіпертрофуються м'язи, грубіє голос, з'являється ріст волосся на тілі та кінцівках, на обличчі (у вигляді бороди та вусів), відбувається інволюція молочних залоз, порушується менструальний цикл. Адренокортикальний рак з вірільним синдромом метастазує рідше, ніж пухлини з синдромом Кушинга. З 23 хворих з вірільним синдромом регіональні метастази відмічені у 5 (21,7 %) хворих. Правобічні та ліво-

бічні пухлини з вірільним синдромом метастазують однаково часто: у 3 (25 %) хворих з 12 із правобічними пухлинами і у 2 (18,1 %) хворих з 11 з лівобічними пухлинами.

Адренокортикальний рак з синдромом Кона був у 2 (0,8 %) хворих та з синдромом фемінізації – у 2 (0,8 %). Перший супроводжувався стійкою артеріальною гіпертензією, тахікардією, низьким рівнем калію крові та м'язовою слабкістю, другий – у чоловіків проявлявся двобічною гінекомастією, фемінізацією тіла, гіпотрофією яєчок.

Гормонально-активні пухлини мозкового шару надниркових залоз (феохромобластоми) зареєстровані у 55 (21,4 %) хворих. На відміну від пухлин кори, феохромобластома метастазує в регіональні лімфовузли набагато рідше. З 55 хворих регіональні метастази були у 8 (14,5 %) осіб. Причому правобічні пухлини мозкового шару метастазують рідше, ніж лівобічні: регіональні метастази зустрічалися у 3 (9,1 %) хворих з 33 осіб з правобічною феохромобластою і у 5 хворих (22,7 %) з 22 осіб – з лівобічною пухлиною.

Гормонально-неактивні ЗПН у початковому періоді розвитку, як правило, були безсимптомними. При досягненні певних розмірів та з появою метастазів вони призводили до виникнення загальносоматичних і локальних симптомів, що характерні для процесу малігнізації (слабкість, зниження ваги, гіпертермія, зміна картини крові, біль, порушення кишкового пасажу та ін.).

Таким чином, з 257 хворих зі ЗПН регіональні метастази були відмічені у 85 (34,1 %) хворих. Регіональне метастазування у більшості випадків здійснювалося лімфогенно. Найчастішими зонами регіонального метастазування, без залежності від морфологічної структури пухлини, були лімфовузли воріт нирки, паранефральна і парааортальна жирова тканина, м'язи попереку.

Віддалені метастази частіше мають гематогенний шлях поширення (легені, печінка, кістки хребта, таза, ключиці, головний мозок). Однак лімфогенний шлях віддаленого метастазування відіграє не меншу роль (контрлатеральна надниркова залоза, черевна порожнина, малий та великий сальник, підшлункова залоза, надключичні та пахові лімфовузли). З 257 пацієнтів віддалені метастази зареєстровані у 36 (14 %) хворих. Найчастіше ЗПН метастазували у печінку – 17 (47,2 %) та легені – 15 (41,7 %) хворих. Зустрічалися метастази у кістки (хребет, кістки таза, ключиці) – 6 (16,7 %) хворих, надключичні лімфовузли – 6 (16,7 %), контрлатеральну надниркову залозу – 5 (13,9 %), підшлункову залозу – 2 (5,6 %), шлунок – 1 (2,8 %), головний мозок – 1 (2,8 %). Карциноматоз очеревини спостерігався у 2 (5,6 %) хворих.

Основним методом лікування є хірургічний, операція вибору – адреналектомія з пухлиною. Оптимальним доступом ми вважаємо підреберну позаочеревинну люмботомію, котра за показаннями доповнюється резекцією XI чи XII ребер. Не варто відмовляти в операції хворим з великими пухлинами, тому що їх операбельність нерідко може бути встановлена лише у процесі втручання. Не є протипоказанням наявність регіональних метастазів, поодиноких метастазів у печінку, легені, котрі можуть бути вилучені. З метою забезпечення радикальності операції необхідне видалення паранефральної жирової тканини відповідного боку заочеревинного простору, збереження цілості капсули пухлини. Регіональні лімфовузли вилучаються при наявності клінічно явних метастазів. Іноді необхідно було виконувати нефректомію, резекцію печінки, підшлункової залози, ділянок діафрагми, очеревини, плеври. Особливо складна операція при правобічній локалізації пухлини, що втягує у процес нижню полу вену.

Із загальної кількості хворих (257) радикальне видалення пухлини здійснено у 221 (86 %). У 11 (4,3 %) випадках операція закінчилася експлоративною люмботомією. Сім пацієнтів (2,7 %) не оперувалися, оскільки процес був визнаний неоперабельним у зв'язку з наявністю множинних віддалених мета-

стазів, та у 18 (7 %) хворих були виконані паліативні операції резекційного характеру (debulking surgery). Рецидив ЗПН був у 37 (14,4 %) хворих. Тільки у 19 осіб можливо було радикально хірургічно ліквідувати рецидив. Решті хворих були проведені паліативні операції (debulking surgery) та констатація неоперабельності. Таким чином, було виконано 275 оперативних втручань з приводу ЗПН. Супутня нефректомія проведена у 56 (21,8 %) хворих, резекція хвоста підшлункової залози – у 14 (5,4 %), печінки – у 5 (1,9 %), очеревини, плеври, діафрагми – у 61 (23,7 %). Вилучення регіональних метастазів виконано у 79 (30,7 %) хворих. В 48 (18,7 %) випадках необхідним було ушивання нижньої полої вени. Обов'язковим є дренування операційної рани вакуум-аспіратором. Плевральну порожнину дренують за показаннями. У післяопераційному періоді поряд із загальнохірургічними діями проводилася профілактика гострої недостатності надниркових залоз за схемами, що розроблені у клініці. Останнє робили тільки після видалення пухлин з клінікою глюкокортикоїдного та глюкокортикоїдно-андрогенного гіперкортицизму. Післяопераційна летальність дорівнювала 7 % (18 чоловік).

Після діагностування гормонально-неактивних пухлин надниркової залози необхідно вирішити основне питання – чи є вони доброякісні, чи злоякісні, що визначає подальшу тактику лікування. Насамперед, необхідно зібрати онкологічний анамнез у хворого для виключення можливого метастатичного ураження надниркової залози. Якщо у хворого раніше була радикально вилікувана злоякісна пухлина у ділянці навколо надниркових залоз, то виявлення ізольованої унілатеральної пухлини є одним з найбільш вірогідних ознак її метастатичної природи. Це є прямим показанням для виконання адреналектомії ураженої надниркової залози, незалежно від розмірів пухлини. Якщо є підозра на метастаз у надниркову залозу, то у даному випадку певну діагностичну цінність має пункційна біопсія пухлини надниркової залози. З іншого боку, пункційна біопсія малоінформативна при первинних пухлинах надниркових залоз.

Висновки

1. Злоякісні пухлини надниркових залоз є відносно рідкою онкологічною патологією, котра характеризується тяжким перебігом, частим метастазуванням та схильністю до рецидивування.

2. Єдиним радикальним методом лікування злоякісних пухлин надниркових залоз є хірургічне втручання на ранніх стадіях їх розвитку. Гормонально-активні пухлини, як правило, діагностують раніше, ніж неактивні, завдяки клінічним проявам гіперпродукції гормонів.

3. Найоптимальнішою операцією для злоякісних пухлин надниркових залоз є відкрита позачеревинна люмботомна адреналектомія з обов'язковою ревізією лімфовузлів воріт нирки, паранефральної і парааортальної жирової тканини, воріт печінки, піддіафрагмальних лімфовузлів.

Література

1. Griffing G.T. Editorial: A-I-D-S: The new endocrine epidemic // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994, 79, p. 1530.
2. Abecassis M., McLoughlin M.J., Langer B., Kudlow J.E. Serendipitous adrenal mass: prevalence, significance and management // Amer. J. Surg. 1985, 149, 783-801.
3. Belledgrun A., Hussain S., Seltzer S.E. et al. Incidentally discovered mass of the adrenal gland // Surg. Gynecol. Obstet. 1986, 163, 203-214.
4. Glazer H.S., Weyman P.J., Sagel S.S., McLennan B.L. Nonfunctioning adrenal masses: Incidental discovery on computed tomography // A. J. R. 1982, 139, 81-89.
5. Hamberger B. Adrenal tumors: introduction // World J. Surg. 2001, 25, p. 904.

6. Hedeland H., Osterberg G., Hokfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes // *Acta Med. Scand.* 1968, 184, 211-302.
7. Herrera M.M.F., Grant C.S., van Heerden J.A. et al. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective // *Surgery.* 1991, 110, 1014-1025.
8. Kley H.K., Wagner H., Jaresh S. Endokrin inaktiv Nebennierentumoren // B.Allolio and H.M.Schulte (eds.). *Moderne Diagnostik und therapeutische Strategien bei Nebennierentumoren.* New York: Schattauer, 1995, 189-197.
9. Prinz R.A., Brook M.H., Churchill R. et al. Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning: is operation required? // *J.A.M.A.* 1982, 248, 701-815.
10. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R. et al. Incidentally discovered adrenal masses // *Endocr. Rev.* 1996, 16, 460-471.

Результаты хирургического лечения злокачественных опухолей надпочечников
 А.Н.Кваченюк, И.В.Комиссаренко, С.И.Рыбаков, А.Е.Коваленко, В.В.Марков
Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины,
 04114 Киев, Украина

Злокачественные опухоли надпочечников относят к тяжелой онкологической патологии, которая без ранней диагностики и радикального, прежде всего, хирургического лечения приводит к летальному исходу. Авторы проанализировали результаты лечения 257 больных со злокачественными опухолями надпочечников, что составило 23,2 % от всех опухолей надпочечников у пациентов, которые наблюдались в Институте эндокринологии и обмена веществ в течение 1968-2002 годов. Большинство опухолей были гормонально-активными. Наиболее благоприятный результат был получен при выполнении первичной радикальной операции на ранних стадиях болезни (без развития локального метастатического процесса). Выполнение повторных операций, которые редко бывают радикальными, в большинстве случаев гарантирует ремиссию болезни.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, хирургическое лечение, болезни надпочечников.

The results of surgical treatment of malignant adrenal tumors
 A.N.Kvachenyuk, I.V.Komisarenko, S.J.Rybakov, A.Ye.Kovalenko, V.V.Markov
V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

Malignant adrenal tumors is a severe oncological pathology, which, in the absence of early diagnosis and radical, first of all, surgical treatment, leads to death. The authors analyzed the outcomes of treatment of 257 patients with malignant adrenal tumors, that makes 23,2 % of all adrenal tumors in patients, who were in 1968-2002 followed-up at the Institute of Endocrinology and Metabolism. The majority of tumors were hormonal-active. The most favorable result was obtained with the performance of primary radical surgery at the early stages of the disease (without the development of local metastatic process). The performance of reoperations in bulk of the cases guarantee the disease remission, but they rare were radical.

Key words: malignant tumors, surgical treatment, adrenal disease.

(Надійшла 9.09.2003)

SUBCELLULAR DISTRIBUTION OF PROTEIN KINASE C ISOFORMS IN HUMAN CONDITIONALLY NORMAL AND TUMOR ADRENAL TISSUES

N.D. Tronko, O.I. Kovzun, A.E. Kovalenko, A.S. Mikosha*

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

We investigated total protein kinase C (PKC) activity and intracellular distribution of some PKC isoforms in human conditionally normal adrenal tissue, adenomas and pheochromocytomas. The specimens obtained from 11 patients were examined. Total PKC activity was measured with specific substrate for PKC neurogranin; α , ϵ , δ , ζ , isoforms of PKC were determined with immunoblotting. In visually unaltered tissue of the adrenals 51 % of the total PKC activity was determined in cytosol, 34 % and 15 % in membrane fraction and nuclei, respectively. PKC activity of membrane fraction and nuclei of adrenocortical adenoma and pheochromocytoma was 1.5 times higher than the activity of unaltered tissue. The percentage of all isoforms except for PKC ϵ in cytosol and membranes was similar in visually unaltered specimens. In nuclei the percentage of all PKC isoforms in all types of tissues was much the same. Translocation of PKC α from cytosol to membrane fraction was detected in adenomas and to a lesser extent in pheochromocytomas. Translocation of PKC δ to membranes was observed only on adenomas. It is conceivable that a reverse translocation (from membrane to cytosol) of PKC ζ occurred in adenomas. Distribution of PKC ϵ among subcellular fractions was independent of tissue origin. In conclusion it may be argued that some isoforms of PKC might be involved in oncogenesis in human adrenal gland.

Key words: protein kinase C, subcellular distribution, adrenal tumor.

The importance of protein kinase C in the regulation of intracellular signal transduction in the adrenal cortex is as yet imperfectly explored. There are data indicating that constitutively activated pool of PKC acts as a tonic negative regulator of steroidogenesis in Y1 cells [1]. In Y1 cells in which PKC α is expressed from a tetracycline-regulated promotor, expression of PKC α results in decreased P450_{sc} activity [2]. Steroid production correlates inversely with the expression of PKC α but not PKC ϵ or PKC ζ [2]. However, 12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate (TPA) stimulated cortisol secretion in cells from human adrenocortical adenomas. As suggested PKC-mediated signal transduction may be involved in ACTH-induced cortisol secretion [3].

PKC may be important for transducing signal of other agonists such as prolactin [4-6], angiotensin II [7, 8], endothelins [9] or elevated extracellular potassium concentration [10].

We observed that in vitro prolactin caused activation of PKC in cytosolic and microsomal fractions of guinea pig adrenal cortex [6]. Addition of prolactin to suspension of nuclei from pig and human adrenal cortex significantly increased PKC activity and phosphorylation of nuclear proteins [4, 5]. At high K⁺ concentration (~ 8 mM) in incubation media aldosterone output was elevated, and there was a significant increase in phosphorylation of intracellular proteins and of PKC activity [10].

PKC is known to play an important role in cell proliferation and tumor promotion [11]. The signal transduction of the biphasic growth effects of ACTH on fetal

* Address for correspondence: Alexei S. Mikosha. V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, Vyshgorodska Str., 69, Kyiv, 04114 Ukraine. Telephone: +38 044 468 89 98; Fax: +38 044 430 36 94; E-mail: endo@i.kiev.ua

rat adrenocortical cells involved both cAMP and PKC [12]. The realization of PKC role in the signal transduction pathways leading to an increase in steroid production, cell proliferation and tumor promotion is hampered by occurrence of various PKC isoforms which are distinguished by functional properties and tissue distribution. One particularly important concomitant of PKC activation is the intracellular redistribution of the enzyme. Nowadays it is accepted that the enzyme translocation from cytosol to the cell membrane can be used as an index of the enzyme activation [11]. At 30 min after ACTH administration to rats PKC content in zona glomerulosa increased two times in membranes and was decreased in cytosolic fraction [13].

Of particular interest are PKC characteristics in human adrenal tumors. Activity of calcium-activated PKC in human adrenocortical neoplasms, hyperplastic adrenals and normal adrenocortical tissue was similar [14]. No correlation between hormonal data of patients and PKC activity was found [14]. Predominant PKC isozyme in the adrenal cortex, adrenocortical adenomas and pheochromocytoma was PKC α [15]. Most of immunoreactivity for PKC was present in cytosolic fraction of normal adrenal cortex and adrenocortical adenoma [15]. Three PKC isoforms α , ζ and ϵ have been shown in human adrenal tumors and in adrenocortical specimens which are similar in appearance to normal tissue, "conditionally unaltered tissue" [16]. PKC α is about evenly distributed between cytosol and cell membranes in "conditionally unaltered tissue", but in the majority of tumor specimens PKC α was found in the membrane fraction [16].

In the present work we are reporting studies on the intracellular distribution of PKC isoforms α , ϵ , δ , ζ in "conditionally unaltered tissue", pheochromocytoma, aldosteroma, adrenocortical adenoma with Cushing's syndrome and nonfunctioning adenoma.

Materials and methods

Materials. PKC α , β_1 , β_2 , γ , ϵ , ζ , δ antibodies, neurogranin (fragment 28-43) were from "Sigma". Nitrocellulose membrane Hybond-C, ECL Western blotting analysis system were purchased from "Amersham Life Science".

Sample preparation. The study was approved by the Institute ethics committee. Adrenal specimens were obtained from 11 patients undergoing routine adrenalectomy at the surgery department of the Institute for intractable Cushing's syndrome or adenoma and pheochromocytoma. Visually unchanged adjacent tissues from 8 patients were used as "conditionally unaltered tissue". The results of four adenomas analysis were pooled in a group which is referred to as "adenoma".

The specimens of the adrenal cortex were freed of fat, cut and about 700 mg of tissue was homogenized in 2 ml of buffer containing 0.32 M sucrose, 25 mM Tris-HCl (pH 7.4), 3 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, 0.1 mM spermidine, 0.1 % Triton X-100, 0.1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride. The homogenates were filtered through nylon gauze, diluted to 0.2 M concentration of sucrose with the same buffer without sucrose. The homogenates were deposited on buffer including 0.32 M sucrose and centrifuged for 10 min at 600 g (0 °C). The upper homogenate layers were used to yield membrane and cytosol fractions. At first they were centrifuged at 10,000 g for 10 min to remove mitochondria. The supernatant was centrifuged at 100,000 g for 60 min and the isolated pellet was suspended in the homogenizing buffer. The pellet was used as membranes and the supernatant as cytosol. The pellet sedimented at 600 g was suspended in the buffer containing 0.32 M sucrose, 25 mM Tris-HCl (pH 7.4), 1 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, 0.1 mM spermidine, 0.1 % Triton X-100 and was centrifuged at 50,000 g for 60 min using a Beckman L5-50 ultracentrifuge (rotor SW-55). Checking of nuclear preparations for contamination by microsomes was made on 5'-nucleotidase activity. Nuclear preparations had little 5'-nucleotidase activity (< 1.3 % of total one found in membrane fraction).

Protein concentration was determined by the method of Bradford [17].

All samples obtained were solubilized with Laemmli's sample buffer [18], boiled and subjected to SDS-PAGE.

SDS-PAGE and Immunoblotting. Samples were separated by electrophoresis according to the method of Laemmli [18], then blotted into a nitrocellulose membrane. For the routine assay, we used 50 μ g of protein for all subcellular fractions. The sheets were incubated for 1 hour at room temperature with primary antibodies to PKC α , ϵ , δ , ζ "Sigma" at recommended concentrations, according to the protocols by ECL ("Amersham Life Science"). The antibodies

attached to the sheet were detected by horseradish peroxidase-labelled anti-rabbit immunoglobulin. Visualization was achieved by chemiluminescence reaction with ECL Western blotting analysis system. For the positive control rat brain homogenate was used. The densitometry analysis was carried out processing photos of membranes in the program Scion Image.

Protein kinase C assay. PKC activity was measured using neurogranin, specific PKC substrate. The determination was performed as described [19]. For the routine assay, we used 10 μg of protein for all subcellular fractions.

Statistical methods. Student's *t*-test was used for the evaluation of significant difference. Statistical significance was defined as $P < 0.05$.

Results

PKC activity was determined in two regions of every specimen: in the tumor and in the visually unchanged tissue. In "conditionally unaltered tissue" ~ 51 % of the total PKC activity is found in cytosol, 34 % in membrane fraction and 15 % in nuclei. PKC activity of the tumor membrane fraction and nuclei was 1.5 times higher than the activity in respective subcellular fractions of unaltered specimen.

In cytosol PKC activity was $3.63 \pm 0.21 \text{ nmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ and $3.53 \pm 0.27 \text{ nmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ for "conditionally unaltered tissue" and tumor tissue, respectively, and was not statistically different ($P = 0.21$, Student's *t*-test).

We could detect the presence of β_1 , β_2 and γ PKC isoforms neither in visually unaltered tissue nor in adrenal tumors.

Identification of PKC isoforms α , ϵ , δ , ζ by immunoblotting is shown in Fig. Distribution of four PKC isoforms in subcellular fraction of adrenocortical tumors and "conditionally unaltered tissue" are reported in the Table. The specimens are being combined into three groups: 1. visually unaltered tissue, 2. adenomas, 3. pheochromocytomas. The majority of PKC immunoreactivity in all tissues was detected in cytosolic + membranes fractions. The nuclear fraction contained 13 - 18 % of total PKC immunoreactivity. The percentage of all isoforms but PKC ϵ in cytosolic and membranes fractions was similar in unaltered tissues. Translocation of PKC α and PKC δ from cytosol to membrane fraction was detected in adenomas and to a lesser extent in pheochromocytomas. It is conceivable that a reverse translocation (from membrane to cytosol) of PKC ζ occurred in adenomas. No intracellular redistribution of the PKC ϵ isoform has been seen in the investigated samples.

Discussion

Comparison of PKC activity in the samples taken from one gland enables us to detect the difference between the enzyme activity of tumors and visually unaltered tissues adjacent to the tumor. In membranes and nuclei isolated from human neoplasms PKC activity is 1.5 fold higher than in conditionally unaltered tissue. This distinction has not been demonstrated as yet.

However calcuim-activated total PKC activity did not differ in the homogenates of normal, hyperplastic and tumoral human adrenocortical tissues [14]. The authors suggested that calcuim-activated total PKC activity is not a useful marker for malignant adrenocortical disease. We can establish increased PKC activity in adrenocortical neoplasms only in membrane and nuclei subcellular fractions but not in cytosol. The differences of results could be due to using of homogenates in the studies [14]. It is obvious that changes in PKC activity in membranes and nuclei can not be followed on the background of unchanged activity of cytosol.

The role of PKC isoforms in regulation of adrenal cells function, growth and neoplastic transformation remains largely unknown. Unfortunately, determination of PKC activity with neurogranin does not allow distinct PKC isoforms to be estimated. Previously, the distribution of PKC α and PKC ζ between cell membrane and cytosol was described by us in the "conditionally normal tissue" and adrenal

Table. Protein kinase C isoforms distribution among subcellular fractions in the adrenocortical tissues, %

Isoform	Tissue type	Cytosolic fraction	Membrane fraction	Nucleus fraction
PKC- α	Adjacent normal tissue (8)	46.19 \pm 2.18	41.26 \pm 1.97	13.62 \pm 1.21
	Adenoma (4)	29.35 \pm 3.61	50.40 \pm 2.0 *	17.40 \pm 1.58
	Pheochromocytoma (6)	35.05 \pm 2.55	51.72 \pm 4.15 *	13.97 \pm 1.96
PKC- ε	Adjacent normal tissue (8)	46.54 \pm 2.77	36.31 \pm 1.96 *	17.14 \pm 1.74
	Adenoma (4)	48.90 \pm 4.64	33.13 \pm 2.72 *	17.98 \pm 2.54
	Pheochromocytoma (6)	49.97 \pm 3.65	35.12 \pm 4.41 *	14.88 \pm 1.54
PKC- δ	Adjacent normal tissue (8)	50.49 \pm 1.34	49.90 \pm 1.34	n. d.
	Adenoma (4)	36.65 \pm 2.78	63.35 \pm 2.78 *	- " -
	Pheochromocytoma (6)	43.21 \pm 6.49	56.78 \pm 6.49	- " -
PKC- ζ	Adjacent normal tissue (8)	43.98 \pm 2.69	42.00 \pm 2.20	14.01 \pm 1.26
	Adenoma (4)	51.98 \pm 8.81	31.07 \pm 6.62 *	16.92 \pm 2.97
	Pheochromocytoma (6)	50.65 \pm 6.85	35.97 \pm 6.45	13.38 \pm 1.86

Data are the mean \pm SE of the number of observation indicated in *parentheses*.

*) the differences at the PKC content of cytosolic and membrane fractions were assessed by the method of paired comparisons using Student's *t*-test.

n. d.) PKC was absent in the specimens.

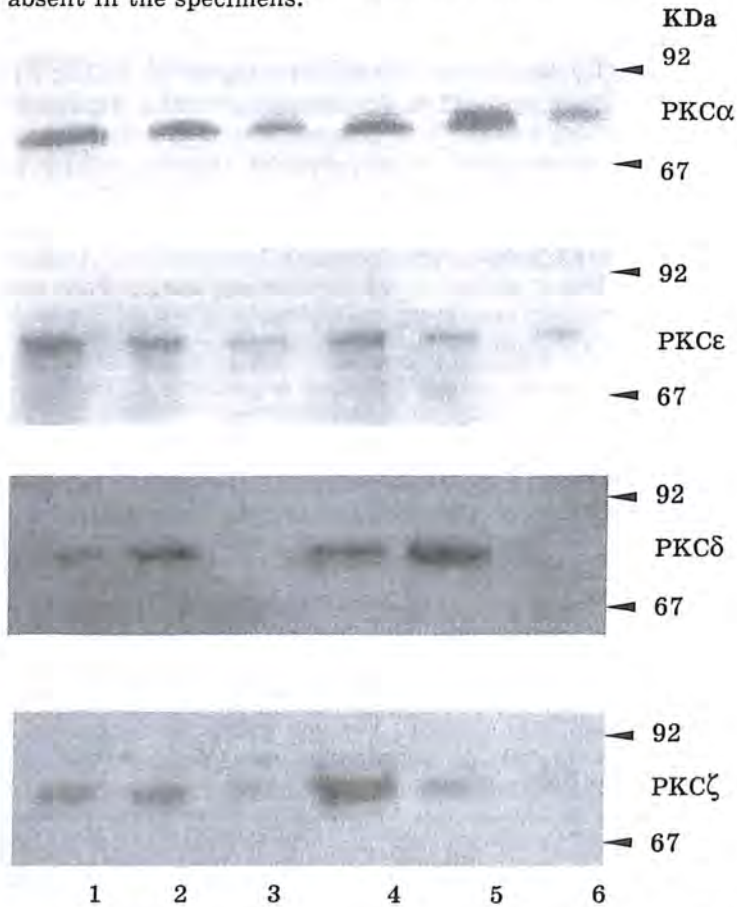


Fig. A representative images of PKC isozymes identification by immunoblotting. Immunoblot analysis (50 μ g protein each) was done with antibodies to PKC isoforms α , ε , δ , ζ . 1-3 - adjacent normal tissue, 4-6 - tumor tissue. 1,4 - cytosolic fraction, 2,5 - microsomal fraction, 3,6 - nucleus fraction.

neoplasms [16]. We present now the distribution of α , ϵ , δ , ζ PKC isoforms among cytosol, membranes and nuclei in "conditionally unaltered tissue", adenomas and pheochromocytomas.

In nuclei there is not a significant disparity of the isozymes percentage in tissue of three species. Selective translocation of α and δ PKC isoforms from cytosol to the cell membrane are of most interest in pathologic altered tissues.

Translocation of PKC δ to cell membranes of tumor adrenocortical tissues can cause phosphorylation of phospholipase D₂ (PLD₂) which is mainly localized there [20]. Phosphorylation plays an important role in the regulation of PLD₂ activity in rat pheochromocytoma PC 12 cells [20]. Unfortunately, we could not appreciate PKC δ translocation to nuclei, while PKC δ is attributed a function of apoptotic lamin kinase [21]. During the past years an important role of phospholipase D in cell proliferation and tumorigenesis was suggested and reviewed [22, 23].

The active PKC α changed in the zona glomerulosa of rats maintained on low or high sodium diets in parallel with active MAPK [24]. PKC α translocation to cell membrane (enzyme activation) suggests that the essential regulator of cell proliferation MAPK is activated in adenomas and pheochromocytomas.

On the other hand, PKC α translocation from cytosol to membrane was observed in adenoma cells in response to ACTH or tetradecanoyl phorbol 13-acetate (TPA) [3].

Interesting data were obtained by Donson et al. as a result of comparison of expression of PKC isoforms in four human glioblastoma cell lines both when proliferating and in a quiescent state [25]. Quiescence of growth resulted in down-regulation of PKC ϵ . Inhibition with isoform-specific inhibitors of PKC α and PKC ϵ had no effect on proliferation. It was shown that inhibition of PKC ζ blocked proliferation. In our work the reverse PKC ζ translocation in adenomas and pheochromocytomas from cell membrane to cytosol was revealed.

The distribution of PKC ϵ was independent of tissue origin. These differences merit further investigation.

References

1. Reyland M.E. Protein kinase C is a tonic negative regulator of steroidogenesis and steroid hydroxylase gene expression in Y1 adrenal cells and function independently of protein kinase A // *Mol. Endocrinol.* 1993, 7, 1021-1030.
2. Reyland M.E., Williams D.L., White E.K. Inducible expression of protein kinase C α suppresses steroidogenesis in Y-1 adrenocortical cells // *Am. J. Physiol.* 1998, 275, Pt 1, C780-789.
3. Ishizuka T., Daidoh H., Morita H. et al. ACTH-induced cortisol secretion is mediated by cAMP and PKC in various adrenocortical adenomas // *Endocr. J.* 1997, 44, 661-670.
4. Sautin Yu.Yu., Mikosha A.S. Prolactin-induced activation of protein kinase C and endogenous protein phosphorylation in isolated nuclei of the adrenal cortex // *Eur. J. Endocrinol.* 1994, 130, Suppl 2, 109.
5. Sautin Yu.Yu., Povorotnii V.Yu., Mikosha A.S. Prolactin-induced phosphorylation of adrenal cortex proteins by protein kinase C // *Biochemistry (Moscow)*. 1996, 61, 23-28.
6. Sautin Yu.Yu., Tron'ko N.D., Mikosha A.S. In vitro activation of protein kinase C by prolactin in guinea pig adrenal cortex // *Biomed. Sci.* 1991, 2, 198-204.
7. Betancourt-Calle S., Bollag W.B., Jung E.M. et al. Effects of angiotensin II and adrenocorticotrophic hormone on myristoylated alanine-rich C-kinase substrate phosphorylation in glomerulosa cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1999, 154, 1-9.
8. Natarajan R., Lanting L., Xu L., Nadler J. Role of specific isoforms of protein kinase C in angiotensin II and lipoxigenase action in rat adrenal glomerulosa cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1994, 101, 59-66.
9. Rebuffat P., Aragona F., Tortorella C. et al. Signaling pathways involved in the A and B receptor-mediated cortisol secretagogue effect of endothelins in the human adrenal cortex // *Int. J. Mol. Med.* 2001, 7, 301-305.

10. Pushkarev V.M., Mikosha A.S. The participation of cAMP and protein kinase C in the regulation of aldosterone biosynthesis by potassium // *Biomed. Sci.* 1991, 2, 135-139.
11. Liu J.-P. Protein kinase C and its substrates // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1996, 116, 1-29.
12. Arola J., Heikkila P., Voutilainen R., Kahri A.I. Protein kinase C signal transduction pathway in ACTH-induced growth effect of rat adrenocortical cells in primary culture // *J. Endocrinol.* 1994, 141, 285-293.
13. Lehoux J.-G., Grondin F., Pacuraru J.P., Yachaoui Y. The protein kinase C content is increased in nuclear fraction of rat adrenal zona glomerulosa following long-term ACTH administration // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1991, 78, 97-106.
14. Latronico A.C., Mendonca B.B., Bianco A.C. et al. Calcium-dependent protein kinase-C activity in human adrenocortical neoplasms, hyperplastic adrenals and normal adrenocortical tissue // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994, 79, 736-739.
15. Shigematsu K., Katamine S., Nakatani A. et al. Immunohistochemical evidence for protein kinase C in primary human adrenal tumors // *Acta Histochem. Cytochem.* 1992, 25, 511-522.
16. Mikosha A.S., Tron'ko N.D., Starenkii D.W., Rybakov SI. Isoforms of protein kinase C and their distribution in human adrenal cortex and tumors // *Biull. Eksp. Biol. Med.* 2001, 132, N 3, 268-271.
17. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Anal. Biochem.* 1976, 72, 248-254.
18. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // *Nature.* 1970, 227, 680 - 685.
19. Uchida N., Okamura S.-I., Kuwano H. Protein kinase C in human gastric carcinoma // *Oncol. Rep.* 2000, 7, 793-796.
20. Han J.M., Kim J.H., Lee B.D. et al. Phosphorylation-dependent regulation of phospholipase D₂ by protein kinase C δ in rat pheochromocytoma PC12 cells // *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 8290-8297.
21. Cross T., Griffiths G., Deacon E. et al. PKC- δ is an apoptotic lamin kinase // *Oncogene.* 2000, 19, 2331-2337.
22. Exton J.H. Phospholipase D - structure, regulation and function // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2002, 144, 1-94.
23. Rizzo M.A., Romero G. Pharmacological importance of phospholipase D and phosphatidic acid in the regulation of the mitogen-activated protein kinase cascade // *Pharmacol. Ther.* 2002, 94, 35-50.
24. McNeill H., Vinson G.P. Regulation of MAPK activity in response to dietary sodium in the rat adrenal gland // *Endocr. Res.* 2000, 26, 879-883.
25. Donson A.M., Banerjee A., Gamboni-Robertson F. et al. Protein kinase C ζ isoform is critical for proliferation in human glioblastoma cell lines // *J. Neurooncol.* 2000, 47, 109-115.

Субклітинний розподіл ізоформ протеїнкінази С в умовно нормальній та пухлинній тканині надниркових залоз людини

М.Д.Тронько, О.І.Ковзун, А.Є.Коваленко, О.С.Микоша*

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна

Досліджено активність протеїнкінази С (ПКС) та субклітинний розподіл деяких ізоформ ПКС в умовно нормальній тканині надниркових залоз людини, аденомах та феохромоцитомах. Були досліджені зразки, отримані від 11 пацієнтів. Активність ПКС визначали з використанням специфічного субстрату ПКС нейрограніну; α , ϵ , δ , ζ ізоформи було визначено методом імуноблотинга. У візуально незмінній тканині надниркових залоз 51 % активності ПКС визначався у цитозолі, 34 % та 15 % – в мембранній та ядерній фракціях, відповідно. Активність ПКС в мембранній фракції і ядрах адренокортикальних аденом та феохромоцитом була в 1,5 рази вища, ніж активність ПКС в умовно нормальній тканині. Відсотковий розподіл всіх ізоформ, за винятком ПКС ϵ , у цитозолі та мембранах умовно нормальної тканини практично не відрізнявся. В ядерній фракції відсотковий розподіл всіх ПКС у всіх типах тканин був практично однаковим. Транслокація ПКС α з цитозолу до мембранної фракції спостерігалась в аденомах та, меншою мірою, в феохромоцитомах. Транслокація ПКС δ до мембран спостерігалась тільки в аденомах. Можливо, що в аденомах має місце зворотна транслокація ПКС ζ (з мембран до цитозолу). Розподіл ізоформи ПКС ϵ не залежав від походження тканини. На підставі отриманих даних можна стверджувати, що деякі ізоформи ПКС в надниркових залозах можуть брати участь в онкогенезі.

Ключові слова: протеїнкіназа С, субклітинний розподіл, пухлини надниркових залоз.

Субклеточное распределение изоформ протеинкиназы С в условно нормальной и опухолевой тканях надпочечников человека

Н.Д.Тронько, Е.И.Ковзун, А.Е.Коваленко, А.С.Микоша

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

Исследована активность протеинкиназы С (ПКС) и субклеточное распределение некоторых изоформ ПКС в условно нормальной ткани надпочечников человека, аденомах и феохромоцитомах. Были изучены образцы, полученные от 11 пациентов. Активность ПКС определяли с использованием специфического субстрата ПКС нейрогранина; α , ϵ , δ , ζ изоформы были определены методом иммуноблоттинга. В визуально неизменной ткани надпочечников 51 % активности ПКС определялся в цитозоле, 34 % и 15 % – в мембранной и ядерной фракциях, соответственно. Активность ПКС в мембранной фракции и ядрах адренокортикальных аденом и феохромоцитом была в 1,5 раза выше, чем активность ПКС в условно нормальной ткани. Процентное распределение всех изоформ, за исключением ПКС ϵ , в цитозоле и мембранах условно нормальной ткани практически не отличалось. В ядерной фракции процентное распределение всех ПКС во всех типах тканей было практически одинаковым. Транслокация ПКС α из цитозоля в мембранную фракцию была обнаружена в аденомах и, в меньшей степени, в феохромоцитомах. Транслокация ПКС δ в мембраны наблюдалась только в аденомах. Возможно, что в аденомах происходит обратная транслокация ПКС ζ (из мембран в цитозоль). Распределение изоформы ПКС ϵ не зависело от происхождения ткани. В заключение можно утверждать, что некоторые изоформы ПКС в надпочечниках человека могут принимать участие в онкогенезе.

Ключевые слова: протеинкиназа С, субклеточное распределение, опухоли надпочечников.

(Надійшла 22.12.2003)

ПСИХОСОМАТИЧНІ АСПЕКТИ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ У ДІТЕЙ

М.В. Хайтович*, О.В. Большова¹, Н.Б. Пранік

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, 01004 Київ;
¹Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН
України, 04114 Київ, Україна

Вивчалися психосоматичні аспекти цукрового діабету (ЦД) 1 типу у 43 дітей віком 5-17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в дитячому ендокринологічному відділенні Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка. У 22 % хворих ЦД діагностовано вперше, у інших тривалість захворювання коливалася від 4 міс до 16 років. Крім загальноклінічного обстеження використовувалися методики психологічної діагностики рівня тривожності та типів ставлення до хвороби, дитячий аперцептивний тест і малюнок "Моя сім'я", опитувальник батьківського ставлення А. Варги і В. Століна.

У 60 % хворих діагностовано "заглиблення у хворобу", яке має пряму залежність від тривожності і представлене чистим сенситивним та дифузним типами ставлення до хвороби. Висока тривожність дітей, хворих на ЦД 1 типу, частково обумовлена особливостями родинних відносин, оскільки соціально бажаний образ стосунків в системі батьки-діти виражений слабо (спостерігався у 25 % сімей). Батькам були притаманні незацікавленість справами дитини, недооцінка її інтелектуальних та творчих здібностей, недовіра до неї. З точки зору хворих дітей в родині у них не виникає переживання міжособистісної надійності та захищеності. Вони відчують емоційну відгородженість від членів родини, мають низьку здатність до вияву емоцій, приховану агресію, страх.

Вищезазначені психологічні особливості необхідно виявляти і коригувати під час занять у діабет-школі, що спонукатиме хворого брати активну участь у лікуванні і призведе до поліпшення медичного прогнозу, а отже і якості життя.

Ключові слова: психосоматика, цукровий діабет 1 типу, тривожність, соматизація тривоги, "заглиблення у хворобу".

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу являє собою автоімунне захворювання, яке частіше розвивається у дитячому та юнацькому віці. Захворюваність на ЦД 1 типу швидко зростає і, за прогнозами ВООЗ, до 2010 р. збільшиться в 1,3 рази, а до 2030 р. – у 2,2 рази у порівнянні з даними 2000 р. [1]. Тому проблема ЦД стає дедалі гострішою.

ЦД 1 типу може бути індукований вірусною інфекцією, а також різноманітними стресовими чинниками зовнішнього середовища на тлі спадкової схильності. В останньому випадку ЦД розглядається як психосоматичний розлад, що обґрунтовує застосування психотерапії в комплексному лікуванні цього захворювання.

З літератури відомо, що для хворих на ЦД характерні три основні психосоматичні механізми: по-перше, внутрішньоособистісні конфлікти та потреби, які компенсаторно задовольняються процесом їжі (формула: їжа – любов); по-друге, має місце ідентифікація їжі з любов'ю та блокування даної емоції, що призводить до переживання стану голоду, яке посилюється незалежно від прийняття їжі; по-третє, неусвідомлені страхи та постійне реагування за типом "втеча – боротьба" [2, 3]. Досить значущою є проблема стосунків між батьками та хворою дитиною. З педіатричної практики відомо, ранні

*Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, бульв. Т.Шевченка, 13, 01004 Київ, Україна

психологічні проблеми, нерідко породжені впливом родинного виховання, можуть соматизуватися [4].

Однак дані літератури щодо психосоматичних аспектів ЦД у дітей значно обмежені і носять фрагментований характер. Тому метою нашої роботи було визначити рівень тривожності і тип відношення до хвороби у дітей з ЦД, виявити особливості родинних стосунків в сім'ях таких хворих.

Матеріали і методи

Обстежено 43 хворих на ЦД 1 типу віком 5-17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в дитячому ендокринологічному відділенні Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка. У 22 % хворих ЦД діагностовано вперше, у інших тривалість захворювання коливалася від 4 міс до 16 років.

Крім загальноклінічного обстеження, для 25 дітей віком 12-17 років використовували методики психологічної діагностики рівня тривожності та типів ставлення до хвороби. Визначався рівень ситуативної тривожності, як відображення негативного досвіду, та особистісної тривожності, обумовленої конституціональними чинниками. Тривожність оцінювали комплексно, як низьку, помітну, середню, достатньо високу та високу. Методика визначення типів ставлення до хвороби дала змогу діагностувати "заглиблення у хворобу", як прояв дезадаптованої поведінки. Тип ставлення до хвороби вважали чистим при абсолютній перевазі одного з типів, дифузним – при зарахуванні значень більше ніж за трьома шкалами (найбільш дезадаптивний тип ставлення до хвороби).

Для 18 дітей віком 5-11 років використовували проективні методики: SAT (Children Apperception Test) – дитячий апперцептивний тест і малюнок "Моя сім'я". Батькам хворих пропонувався опитувальник батьківського ставлення А. Варги та В. Століна. Під батьківським ставленням в даному випадку розуміли систему різноманітних почуттів стосовно дитини, стереотипів поведінки, що виявляються у спілкуванні з нею, особливостей сприйняття, розуміння характеру та особистості дитини, її вчинків [5]. Тип батьківського ставлення оцінювали за п'ятьма шкалами: "прийняття – відторгнення", "кооперація", "симбіоз", "авторитарна гіперсоціалізація", "маленький невдаха". Робота із дитячим апперцептивним тестом проводилася за спрощеною методикою: дитині давали можливість вибрати 2 будь-яких малюнки з 9 запропонованих і просили описати їх.

Результати та їх обговорення

На підставі діагностики тривожності і "заглиблення у хворобу" хворих об'єднано в чотири групи (табл.).

Виходячи з результатів дослідження, в якості вірогідної причини високої тривожності дітей I і II груп можуть виступати особливості родинних стосунків, оскільки батьки хворих виявляють низьку здатність до кооперації з тяжінням до симбіотичних відносин. Про це свідчать дані опитувальника батьківського

Таблиця. Розподіл дітей, хворих на ЦД 1 типу, на групи за рівнем ситуативної та особистісної тривожності, частотою виявлення "заглиблення у хворобу", типом ставлення до хвороби

Групи	Представництво у групах, %	Рівень ситуативної та особистісної тривожності	Частота виявлення "заглиблення у хворобу" в групі, %	Типи ставлення до хвороби
I	12	Високий	100	Чистий сенситивний
II	32	Достатньо високий	91	60% – чистий сенситивний 40% – дифузний
III	44	Середній	45	Дифузний
IV	12	Помітний	-	Соціально дезадаптовані типи відсутні

ставлення. Найчастіше (у 45 % випадків) батьківське ставлення було представлено типом “симбіоз”, максимальні значення за шкалами “прийняття – відторгнення” і “маленький невдаха” зустрічались у 20 % респондентів, за шкалою “кооперація” – у 5 %, “авторитарна гіперсоціалізація” – у 10 %. Це свідчить про високу інтенсивність емоційного зв'язку між хворими та їх батьками, негативну оцінку з боку батьків здібностей дитини. Найнижчі показники відзначались за шкалами “авторитарна гіперсоціалізація” і “кооперація”, що виявляє зниження соціально спрямованих стосунків між батьками і хворою дитиною.

З вищезазначеного випливає, що кооперація, як соціально бажаний образ стосунків в системі батьки-діти, виражена слабо. З боку батьків спостерігаються незацікавленість справами дитини, недооцінка її інтелектуальних та творчих здібностей, недовіра до неї. В таких родинх діти відчують свою відчуженість від близьких.

Схожі дані отримані за результатами малюнку „Моя сім'я”. Так, переважна більшість обстежених (70 %) намалювали себе окремо від інших членів сім'ї, безпосередньо з краю або близько до краю малюнка. В одному випадку дитина взагалі не включила себе до малюнка. Лише четверта частина хворих намалювали себе посеред членів своєї сім'ї. Характер малюнків вказує на те, що більшість дітей, хворих на ЦД, відчують емоційну відгородженість від членів родини.

Низька здатність до вияву емоцій простежується і в описах малюнків дитячого апперцептивного тесту. Вони дуже лаконічні, “безбарвні”, головні герої малодієві. Це можна пояснити інвалідизуючим впливом хвороби на дитину, зниженням її соціальної активності. Частіше хворі обирали малюнок “Тигр та мавпа”, що вказує на приховану агресію, страх і, можливо, відображає тип стосунків дитини з мікрооточенням. Часто хворі обирали малюнок “Два собаки”, висловлюючи версії: “мама грається із своєю донькою”, “мама мисє свою дитину”, “собаки стрибають один через одного”, “мама лає сина, який бігав по дворі, гавкав і пустував”. Тобто, типовим є відтворення гри. Крім того, звучить тема змагання. Але слід звернути увагу на те, що при цьому діти не виявляють своєї позиції щодо події, що може свідчити про їх відокремленість від активного життя.

Таким чином, із зростанням рівня тривожності у хворих на ЦД збільшується частота виявлення “заглиблення у хворобу”, представлене чистим сенситивним та дифузним типами ставлення до хвороби. Відомо, що хворі із чистим сенситивним типом сприймають хворобу, як щось ганебне. Вони часто байдужі до лікування, якому пасивно підкорюються за умов наполегливості з боку медичного персоналу [6]. “Заглиблення у хворобу” в психологічній літературі традиційно розглядається як прояв дії захисних механізмів від тривоги. Проте результати досліджень останніх років змушують взяти під сумнів універсальність такого твердження, оскільки в значній частині випадків “заглиблення у хворобу” виступає в якості форми соматизації тривоги – проявляється астенизуючий характер тривоги, тобто “заглиблення у хворобу” не є проявом захисту від тривоги, а наслідком її дії [7]. Низький рівень соціально спрямованих стосунків між батьками і дітьми, незацікавленість з боку батьків справами дитини, нівелювання її здібностей призводять до емоційного відгородження хворого від родини, що позначається на зниженні його соціальної активності і дезадаптує ставлення до хвороби та лікування.

Висновки

1. Діти, хворі на ЦД, – соціально дезадаптовані особистості. Цьому сприяє підвищена тривожність дітей, неадекватне ставлення до хвороби, що знижує ефективність лікування.

2. Хворі діти відчують свою відчуженість від родини, мають приховану агресивність, низьку здатність до вияву емоцій.

3. Батьки хворих на цукровий діабет дітей виявляють низьку здатність до кооперації з тяжінням до симбіотичних відносин.

4. Корекція родинних стосунків між хворими на ЦД дітьми та їх батьками, зниження тривожності і зміна ставлення до хвороби – актуальні завдання, які слід вирішувати на заняттях у діабет-школі.

Література

1. Ендокринологія. Під ред. П. М. Боднара. К.: Здоров'я, 2002. 507 с.
2. Эйдемиллер Э.Г., Юстицкий В.В. Семейная психотерапия. Л.: Медицина, 1989. 192 с.
3. Maharaj S., Rodin G., Connolly J. et al. Eating problems and the observed quality of mother-daughter interactions among girls with type 1 diabetes // J. Consult. Clin. Psychol. 2001, 69, N 6, 950-958.
4. Hanna K.M., Guthrie D. Parents' perceived benefits and barriers of adolescents' diabetes self-management: part 2 // Issues Compr. Pediatr. Nurs. 2000, 23, N 4, 193-202.
5. Максимова Н.Ю., Мілютіна К.Л., Піскун В.М. Основи дитячої патопсихології: Навчальний посібник для студентів педагогічних вузів, університетів, що вивчають спеціальність "Психологія". Практична психологія. К.: Перун, 1996. 463 с.
6. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., Вукс А.Я. Методика для психологической диагностики типов отношения к болезни: Метод. рекоменд. Л., 1987. 25 с.
7. Прихожан А.М. Тревожность у детей и подростков: психологическая природа и возрастная динамика. Воронеж: НПО "МОДЭК", 2000. 303 с.

Психосоматические аспекты сахарного диабета 1 типа у детей

Н.В.Хайтович, Е.В.Большова¹, Н.Б.Праник

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, 01004 Киев; ¹Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

Изучались психосоматические аспекты сахарного диабета (СД) 1 типа у 43 детей в возрасте 5-17 лет, которые находились на стационарном лечении в детском эндокринологическом отделении Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко. У 22 % больных СД диагностирован впервые, у остальных продолжительность заболевания колебалась от 4 мес до 16 лет. Кроме общеклинического обследования, использовались методики психологической диагностики уровня тревожности и типов отношения к болезни, детский апперцептивный тест и рисунок "Моя семья". Родителям больных предлагался опросник родительского отношения А. Варги и В. Столина. У 60 % больных диагностирован "уход в болезнь", который прямо зависит от тревожности и представлен чистым сенситивным и диффузным типами отношения к болезни. Высокая тревожность детей, больных СД 1 типа, частично обусловлена особенностями воспитания, так как социально желаемый образ взаимоотношений в системе родители-дети выражен слабо (наблюдался у 25 % семей). Выявлено, что для родителей характерны незаинтересованность делами детей, недооценка их интеллектуальных и творческих способностей. С точки зрения больных детей, в семье у них не возникает переживания межличностной надежности и защищенности, они чувствуют свою эмоциональную отчужденность от членов семьи, имеют низкую способность проявлять эмоции, скрытую агрессию, страх.

Вышеупомянутые психологические особенности необходимо выявлять и корректировать во время занятий в диабет-школе, что будет побуждать больного принимать активное участие в лечении и приведет к улучшению медицинского прогноза и качества жизни.

Ключевые слова: психосоматика, сахарный диабет 1 типа, тревожность, соматизация тревоги, "уход в болезнь".

Psychosomatic aspects of type 1 diabetes mellitus in children

M.V.Haytovych, O.V.Bolshova¹, N.B.Pranik

O. O. Bogomolets National Medical University, 01004 Kyiv; ¹V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

Psychosomatic aspects of type I diabetes mellitus have been studied in 43 children aged 5-17 treated at the children's department of V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism. In 22 % of patients diabetes mellitus was newly diagnosed, in others duration of the disease ranged from 4 months to 16 years. Such psychological methods as diagnosing of anxiety rate and attitude to the disease, children apperception test and "Picture of my family" have been used. The parents have been tested by means of questioning of their attitude (method worked out by A. Varga and V. Stolin).

"Deepening into disease" dependable upon high anxiety rate and represented by purely sensitive and diffuse types of attitude to the disease has been diagnosed in 60 % of children. The high anxiety rate partially was caused by peculiarities of family relations, because socially desired type of relations in the system parents-children is feebly marked (in 25 % of families). It was found, that parents are indifferent to children's affairs, they underestimate children's intellectual and creative search and do not trust them. Sick children have a sensation of moving away from other members of the family, they fail to display emotions, dissembled aggression and fear.

It is necessary to reveal the foregoing psychological specialities and correct them during diabetes-school studies, that leads to better medical prognosis as well as to higher quality of life.

Key words: psychosomatic, type 1 diabetes mellitus, anxiety, somatization of the anxiety, "deepening into disease".

(Надійшла 30.10.2003)

ЗАСТОСУВАННЯ АНАЛОГУ ІНСУЛІНУ УЛЬТРАКОРОТКОЇ ДІЇ – НОВОРАПІДУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

Н.А.Спринчук*, О.В.Большова

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України,
04114 Київ, Україна

Вивчали вплив аналогу інсуліну ультракороткої дії НовоРапіду (у порівнянні з інсуліном короткої дії Актрапідом НМ) на перебіг цукрового діабету 1 типу у 37 дітей та підлітків, застосовуючи його в базисно-болусній схемі інсулінотерапії. Аналіз показників, що відображають критерії ефективності інсулінотерапії, засвідчив позитивний вплив інсуліну ультракороткої дії на перебіг цукрового діабету. Застосування НовоРапіду (на тлі інсуліну пролонгованої дії) перед кожним прийомом їжі поліпшувало показники пре- і постпрандіальної глікемії, зменшувало діапазон коливань цукру крові протягом доби, знижувало і підтримувало рівень глікованого гемоглобіну без збільшення частоти й інтенсивності гіпоглікемічних станів, а також зменшувало кількість нічних гіпоглікемії.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, діти та підлітки, базисно-болусна схема інсулінотерапії, НовоРапід, інсулін аспарт, критерії компенсації.

В останні роки звертає на себе увагу той факт, що вікова структура цукрового діабету (ЦД) змінилася за рахунок його „помолодшання” [1, 2]. Зокрема, в Україні за станом на 01.01.2003 року, згідно статистичних даних, нараховувалося біля 5 тисяч дітей у віці від 0 до 14 років та біля 4 тисяч – у віці 15-18 років [3].

Відомо, що діти та підлітки переважно хворіють на цукровий діабет 1 типу (інсулінзалежний). Цукровий діабет 1 типу – це автоімунне захворювання, при якому селективне ураження β -клітин підшлункової залози з часом призводить до абсолютної інсулінової недостатності [4]. Тому основним чинником лікування цукрового діабету 1 типу є інсулінотерапія на тлі збалансованої дієти та дозованих фізичних навантажень під контролем глікемії.

Діти на підлітки, хворі на цукровий діабет 1 типу, – це особлива категорія хворих, яка потребує посиленої уваги з боку лікарів. Дітям важко зрозуміти (а дехто і не бажає зрозуміти), які негативні прояви та специфічні ускладнення, що спричиняють ранню інвалідизацію, може викликати стійка та довготривала декомпенсація захворювання. І за тих чи інших причин діти часто не дотримуються дієти. Перебіг цукрового діабету у дітей молодшого віку завжди вважався найважчим, що пов'язане з багатьма як ендогенними (незрілість та лабільність майже всіх систем організму, особливо імунної та нервової), так і екзогенними чинниками (страх перед ін'єкцією, відмова від їжі, труднощі у дотриманні потрібного режиму харчування тощо). Все це призводить до того, що багато дітей молодшого віку знаходяться у стані суб- та декомпенсації. Це стосується також і підлітків, хворих на ЦД 1 типу. За даними Amiel Setal [5], ця категорія хворих має найвищий рівень глікованого гемоглобіну. І, як правило, перші судинні ускладнення цукрового діабету проявляються у пубертатному періоді, коли цьому сприяють не тільки суб'єктивні (психосоціальні), але й об'єктивні чинники.

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, вул. Вишгородська, 69, 04114 Київ, Україна

Відомо, що в період статевого формування підлітків, на тлі підвищення рівня контрінсулярних гормонів, зокрема соматотропного, та за рахунок статевих гормонів збільшується резистентність периферичних тканин до інсуліну [5]. Саме у цей віковий період для компенсації цукрового діабету підлітки потребують більшої дози інсуліну на кілограм маси тіла, ніж діти молодшого віку [4].

Отже, компенсація цукрового діабету у дітей та підлітків є запорукою запобігання розвитку діабетичних ускладнень, нормальної психосоціальної та трудової адаптації дитини у суспільстві і сприяє підвищенню якості та тривалості життя хворих.

Головною метою лікування цукрового діабету повинна бути максимальна нормалізація вуглеводного обміну за допомогою, у першу чергу, дієти та інсулінотерапії, з урахуванням характерологічних особливостей та режиму діяльності кожної окремої дитини, а також за рахунок використання профілактичних засобів щодо специфічних ускладнень ЦД.

Матеріали та методи

Для того, щоб досягти бажаного ефекту від інсулінотерапії, потрібно підібрати такий режим введення інсуліну, котрий максимально наближений до фізіологічної секреції інсуліну у здорових людей.

Відомо, що у фізіологічних умовах секреція інсуліну складається з базальної, яка є постійною підтримуючою, та підсиленої, яка є відповіддю на посталіментарну та/або контрінсулярну гіперглікемію [6]. Виходячи з цього, оптимальною схемою інсулінотерапії має бути комбінація пролонгованого інсуліну (як правило 2 рази на добу), з інсуліном ультракороткої дії перед кожним основним прийомом їжі. Такий режим інсулінотерапії є найбільш розповсюдженим і носить назву базисно-болусної схеми введення інсуліну [7].

В Україні всі діти та підлітки безкоштовно забезпечуються якісними людськими генноінженерними інсулінами. Більшість дітей та підлітків знаходиться на комбінації інсулінів продовженої дії (Протафан НМ компанії Novo Nordisk – виробник Данія і Хумулін НПХ компанії Eli Lilly – виробник США) та інсулінів короткої дії (відповідно Актрапід НМ і Хумулін регуляр).

В останній рік на ринку України з'явився новий препарат компанії Novo Nordisk НовоРапід – аналог інсуліну зі структурною молекулою, яка дозволяє зберегти основні ефекти інсуліну та при екзогенному введенні майже ідеально повторити фізіологічний профіль ендогенного інсуліну. НовоРапід (інсулін аспарт) – це швидкодіючий інсуліновий аналог ультракороткої дії, у якому в молекулі інсуліну амінокислота пролін заміщена на аспарагінову кислоту. Після підшкірної ін'єкції це спричиняє прискорену дисоціацію гексамерів інсуліну на мономери і швидку абсорбцію їх з підшкірної жирової основи у кров'яне русло [8, 9]. Таким шляхом НовоРапід досягає вищого піку концентрації за менший відрізок часу у порівнянні з інсулінами короткої дії. Початок терапевтичного ефекту НовоРапід починається через 10-20 хвилин, продовжується до 3-5 годин, з піком дії між 1 та 3 годинами після ін'єкції [10].

У відділенні дитячої ендокринної патології Інституту ендокринології та обміну речовин АМН України протягом 2003 року було застосовано базисно-болусну схему інсулінотерапії з використанням НовоРапід у 37 дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу (2 дитини у віці 3-5 років та 35 дітей – у віці від 6 до 15 років). Тривалість захворювання становила від 1 до 10 років. Всі діти під час переведення з інсуліну короткої дії на інсулін ультракороткої дії знаходилися у стані компенсації та субкомпенсації, який оцінювався за критеріями ефективності інсулінотерапії, що рекомендовані ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) – Консенсусом з основних принципів лікування дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу [11] (табл. 1).

У стані компенсації ЦД не повинно бути тяжких гіпоглікемій та різких перепадів у показниках глюкози крові протягом доби. Враховуючи те, що гіпоглікемії негативно впливають на розвиток центральної нервової системи, деякі автори вважають, що для дітей віком до 7 років показники компенсації ЦД повинні співпадати з верхньою межею чи перевищувати її [13]. Адже маленькі діти більш схильні до гіпоглікемій, ніж дорослі, і не завжди можуть об'єктивно оцінити свій стан та запобігти гіпоглікемічним явищам.

Всі пацієнти, яких було переведено на НовоРапід, отримували інсуліни продовженої та короткої дії фірми Ново Нордск. Враховуючи вищу активність та швидшу дію НовоРапід [8], доза його спочатку складала 2/3 від дози попереднього препарату – Актрапід НМ короткої дії. Ін'єкції робили 2-3 рази на добу безпосередньо перед їжею. У подальшому дозу коригували під контролем глікемії та глюкозурії.

Таблиця 1. Показники глікемії та глікованого гемоглобіну A1c у здорових дітей та дітей, хворих на цукровий діабет (ISPAD, 2000)

Показник	Здорові діти	Стан компенсації у дітей, хворих на ЦД		
		Компенсація	Субкомпенсація	Декомпенсація
Глікемія натще або препрандіальна, ммоль/л	3,6-6,1	4,0-7,0	7,0-9,0	>9,0
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	4,4-7,0	5,0-11,0	11,1-14,0	>14,0
Глікемія вночі, ммоль/л	3,6-6,0	не < 3,6	<3,6 або >9,0	<3,0 або >11,0
Глікований гемоглобін A1c (стандарт DCCT), % [12]	<6,0	<7,6	7,6-9,0	>9,0

Під час перебування у стаціонарі всім дітям та підліткам кілька разів на добу перевіряли цукор крові (натще, препрандіальний та постпрандіальний рівні), досліджували наявність цукру та кетонів у сечі. За компенсації вуглеводного обміну припустимо 0,2-0,5 % цукру у добовій сечі, ацетон повинен бути відсутній [4].

Рівень фракції глікованого гемоглобіну A1c (HbA1c) визначали імунологічним методом під час госпіталізації пацієнтів у клініку на тлі приймання продовженого та короткого типів інсуліну, а також після 3-х та більше місяців лікування комбінацією продовженого та ультракороткого інсулінів.

Результати та їх обговорення

При переведенні пацієнтів на базисно-болусну схему лікування із застосуванням НовоРапіду більшість хворих (28 дітей) суб'єктивно відмічали поліпшення загального стану: зникав головний біль, нормалізувався апетит та покращувався настрій; маленькі діти ставали спокійнішими. Вісім хворих не відчували ніяких змін. Один хлопчик 10 років скаржився на головний біль та відчуття, характерні для гіпоглікемічного стану. Хоча протягом тижня у цього хворого при застосуванні НовоРапіду не реєструвалися низькі рівні глюкози у крові, хлопчику знову було призначено Актрапід НМ у комбінації з Протафаном НМ. У інших дітей негативних скарг не було.

Аналізуючи показники глікемії та глюкозурії у дітей і підлітків (n=36), хворих на ЦД 1 типу, через 2 тижні від початку застосування базисно-болусної схеми інсулінотерапії (Протафан НМ + НовоРапід), у порівнянні з попередньою комбінацією (Протафан НМ + Актрапід НМ), відмічено позитивну динаміку (табл. 2).

На комбінованій інсулінотерапії Протафаном НМ з НовоРапідом глікемія натще та постпрандіальна глікемія мали тенденцію до зниження, а рівень препрандіальної глікемії був вірогідно зниженим. Коливання глюкози крові протягом доби мали менший діапазон. Добова глюкозурія достеменно знизилась, а при індивідуальному аналізі даних у 5 дітей протягом двох тижнів цукор у сечі був відсутній (до виписки з клініки). У всіх хворих до та після застосування НовоРапіду кетонурія не виявлялася.

Аналіз рівня глікованого гемоглобіну показав, що за терапії Протафаном НМ з Актрапідом НМ його вміст складав $9,4 \pm 0,9$ %, а протягом 3-х місяців введення НовоРапіду рівень HbA1c зменшився до $7,9 \pm 1,3$ %.

Загальна добова доза інсуліну на момент виписки хворих із стаціонару у порівнянні з вихідною у 6 дітей була збільшена, у 12 пацієнтів залишилася незмінною та у 18 хворих була незначно зменшена.

Майже всі діти та підлітки, які протягом 3-х і більше місяців лікувалися Протафаном НМ та НовоРапідом, відзначали загальне задоволення від застосування інсуліну ультракороткої дії. Пацієнти підкреслювали позитивні моменти

Таблиця 2. Середні рівні глікемії та глюкозурії ($M \pm m$) у дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу, до та після 2 тижнів застосування НовоРапіду

Показник	До лікування	Після лікування
Глікемія натще, ммоль/л	8,8 \pm 1,2	6,4 \pm 0,6 0,1>P>0,05
Глікемія препрандіальна, ммоль/л	9,7 \pm 0,9	6,5 \pm 1,3 P<0,05
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	13,2 \pm 2,0	8,7 \pm 1,5 0,1>P>0,05
Добова глюкозурія, г/л	26,4 \pm 3,2	5,2 \pm 1,1 P<0,001

Примітка: P – вірогідність різниці між показниками до та після застосування НовоРапіду.

використання НовоРапіду: цей інсулін можна вводити безпосередньо перед їжею, або навіть зразу ж після неї, і це не потребує обов'язкових „перекусів” між основними прийомами їжі, що є важливим та зручним, особливо для школярів. Також діти та їх батьки відмічали меншу кількість гіпоглікемічних епізодів.

У групі обстежених було 4 хворих, які мали схильність до нічних гіпоглікемій, інколи з втратою свідомості та глікемією менше 2,0 ммоль/л. Під час 3-6 місяців приймання препарату НовоРапід у цих дітей жодного разу не було зафіксовано рівня глікемії вночі меншого від 3,0 ммоль/л, і самі діти вночі не відчували гіпоглікемічних станів.

Таким чином, аналог інсуліну ультракороткої дії НовоРапід є високоефективним та доступним препаратом вибору при застосуванні базисно-болюсної схеми інсулінотерапії у дітей та підлітків.

Враховуючи вищевказані фармакокінетичні особливості інсуліну ультракороткої дії [8-10, 13, 14], НовоРапід можна вводити безпосередньо перед їжею або під час її прийому. Коротший період дії дає можливість не робити додаткові „перекуси” між основними прийомами їжі, знижується ризик виникнення гіпоглікемій, особливо у нічний період.

НовоРапід забезпечує поліпшення постпрандіальної глікемії, діє м'яко та запобігає різким перепадам цукру у крові протягом дня, що позначається на зниженні рівня глікованого гемоглобіну.

Можна передбачати, що переваги інсулінів ультракороткої дії можуть сприяти зменшенню ризику появи ранніх і пізніх ускладнень цукрового діабету, в першу чергу судинних, та поліпшенню якості життя хворих на цукровий діабет.

Література

1. Kelnar C.J.H. (ed.). Childhood and adolescent diabetes. Germany: Hall Medical, 1995. 145 p.
2. Diabetes Epidemiology Research International Group Secular trends in incidence of childhood IDDM in 10 countries // Diabetes. 1999, 39, N 7, 858-864.
3. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2002 рік. Київ, 2003.
4. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачова Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Универсум Паблицинг, 2002. 392 с.
5. Amiel S., Shwerin R., Simonson D. et al. Impaired insulin action in puberty: a contributory factor to poor glycaemic control in adolescents with diabetes // N. Engl. J. Med. 1986, 315, 215-219.
6. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Медицина, 1996. 298 с.
7. Home P., Lindholm A., Hylleberg B. et al. Improved glycemic control with insulin

- aspart. A multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients // *Diabetes Care*. 1998, 21, 904-922.
8. Lindholm A., McEwen J., Riis A. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart – a randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes mellitus // *Diabetes Care*. 1999, 22, 801-805.
 9. Mortensen H., Lindholm A., Olsen B. et al. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in pediatric subjects with type 1 diabetes // *Eur. J. Pediatr.* 2000, 159, N 7, 483-488.
 10. Jacobsen L., Sogaard B., Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamin-retarded insulin aspart // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000, 56, N 5, 399-403.
 11. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. PGF Swift (ed.). The Netherlands: Medforum, 2000.
 12. Chase H., Lockspeiser T., Peery B. et al. The impact of the diabetes control and complications trial and human insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2001, 24, N 3, 430-434.
 13. Свифт П.Г.С. Оптимизация лечения детей инсулином // *Клиническая эндокринология*. 1999, N 7, 4-8.
 14. Overmann H., Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it // *Diabetes Res. Clin. Prac.* 1999, 43, 137-142.

Применение инсулина ультракороткого действия – НовоРапида у детей и подростков, болеющих сахарным диабетом 1 типа

Н.А.Спринчук, Е.В.Большова

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

Изучали влияние инсулина ультракороткого действия НовоРапида (в сравнении с инсулином короткого действия Актрапидом НМ) на течение сахарного диабета у 37 детей и подростков, применяя его в базисно-болюсной схеме инсулинотерапии. Анализируя показатели, которые отражают критерии эффективности инсулинотерапии, отметили положительное воздействие инсулина ультракороткого действия на течение сахарного диабета. Применение НовоРапида (на фоне инсулина пролонгированного действия) перед каждым приемом пищи улучшало показатели пре- и постпрандиальной гликемии, уменьшало диапазон колебаний сахара крови на протяжении суток, снижало и поддерживало уровень гликированного гемоглобина без увеличения частоты и интенсивности гипогликемических состояний, а также уменьшало количество ночных гипогликемий.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, дети и подростки, базисно-болюсная схема инсулинотерапии, НовоРапид, инсулин аспарт, критерии компенсации.

Application of insulin with ultrashort action – NovoRapid in children and teenagers with type 1 diabetes mellitus

N.A.Sprinchuk, E.V.Bolshova

V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

The influence of insulin with ultrashort action – NovoRapid (in comparison to insulin with short action Actrapid HM) on the course of type 1 diabetes mellitus in 37 children and teenagers was studied. It was applied in basal-bolus scheme of insulin therapy. Analyzing parameters which reflect criteria of insulin therapy effectiveness, positive effect of insulin with ultrashort action on the course of diabetes mellitus has been noted. Application of NovoRapid (against the background of insulin of prolonged action) before each meal improved parameters of pre- and postprandial glycemia, decreased the range of fluctuations of blood sugar during the day, reduced and maintained HbA1c level without augmentation of frequency and intensity of hypoglycaemia, and also decreased the quantity nocturnal hypoglycaemia.

Key words: type 1 diabetes mellitus, children and teenagers, basal-bolus treatment, NovoRapid, Insulin Aspart, criteria of compensation.

(Надійшла 14.11.2003)

СТАН МОТОРИКИ ЖОВЧНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ З ДІАБЕТИЧНОЮ АВТОНОМНОЮ НЕЙРОПАТІЄЮ

С.М.Ткач*, Ю.М.Найда, О.П.Клименко¹

Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ, ¹Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України, 04050 Київ, Україна

З метою вивчення стану моторики позапечіночних жовчних шляхів при цукровому діабеті 1 типу на різних стадіях розвитку автономної нейропатії обстежено 55 хворих з діабетичною кардіоваскулярною автономною нейропатією (ДКАН) (11 пацієнтів з початковою, 11 – з очевидною і 33 – з тяжкою ДКАН), 48 хворих без нейропатії і 20 здорових осіб.

Вивчення моторики жовчних шляхів здійснювали за методом ультразвукової холецистографії на підставі аналізу динаміки скоротливості жовчного міхура після стандартного жовчогінного сніданку. Діагностика стадій ДКАН базувалася на результатах стандартних автономних кардіоваскулярних тестів, які проводилися всім хворим. У хворих з ДКАН і у хворих без нейропатії спостерігалось збільшення об'єму жовчного міхура натще – $24,0 \pm 2,1 \text{ см}^3$ і $26,5 \pm 2,5 \text{ см}^3$, відповідно, проти $12,7 \pm 1,1 \text{ см}^3$ у здорових осіб ($P < 0,001$). Залишковий об'єм жовчного міхура після жовчогінного сніданку у всіх хворих був більшим, ніж у здорових, однак суттєвіше збільшення відмічалось за наявності ДКАН ($13,2 \pm 1,9 \text{ см}^3$), порівняно з хворими без нейропатії ($6,3 \pm 0,7 \text{ см}^3$, $P < 0,01$) і здоровими ($3,7 \pm 0,4 \text{ см}^3$, $P < 0,01-0,001$). Прогресування ДКАН призводило до зростання залишкового його об'єму: $6,1 \pm 1,3 \text{ см}^3$, $9,8 \pm 1,9 \text{ см}^3$ і $16,8 \pm 2,8 \text{ см}^3$ ($P < 0,05-0,01$), відповідно, при початковій, очевидній та тяжкій ДКАН. Зниження скоротливості жовчного міхура спостерігалось у хворих при очевидній і тяжкій стадії ДКАН; індекс скоротливості у них дорівнював відповідно $2,60 \pm 0,41$ і $2,24 \pm 0,24$, на відміну від хворих з початковою ДКАН ($4,88 \pm 0,79$, $P < 0,05$) і пацієнтів без нейропатії ($4,56 \pm 0,33$, $P < 0,001$). За прогресування ДКАН збільшується частка хворих з такими формами дискінезії, які характеризуються зменшенням скоротливої активності жовчного міхура, ізольовано або у поєднанні з підвищенням тонуусу сфінктера Одді, – гіпокінетична форма і гіпокінетично-гіпертонічна.

Ключові слова: цукровий діабет, жовчний міхур, діабетична автономна нейропатія.

Зміни моторики жовчного міхура, як і взагалі порушення функції позапечіночних жовчних шляхів, є одними з тяжких уражень у хворих на цукровий діабет. Встановлено, що послаблення скоротливої активності жовчного міхура змінює ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот і здатне посилювати морфологічні та функціональні порушення травного каналу і печінки, приховувати небезпеку підвищеного ризику розвитку жовчнокам'яної хвороби [1, 2]. Так, холестеринові камені утворюються у хворих на цукровий діабет у 2-3 рази частіше, ніж у популяції. Однією з головних причин цього вважають діабетичну автономну нейропатію, при якій спостерігається зменшення скоротливої активності жовчного міхура, так званий діабетичний холецистопарез чи атонія жовчного міхура, що призводить до застою жовчі, підвищеного формування на цьому тлі холестеринових кристалів, утворення та подальшого росту каменів [3-5].

Нещодавно ми встановили, що у хворих на цукровий діабет при загальних ознаках зниження скоротливої активності жовчного міхура і збільшення його об'єму, порушення моторики жовчних шляхів не є одноманітним і проявляється у різних формах дискінезії жовчних шляхів, які супроводжуються як зни-

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, вул. Вишгородська, 69, 04114 Київ, Україна

женням, так і підвищенням у деякої частини хворих скоротливої активності жовчного міхура [6]. Залишається невивченим, як саме прогресування діабетичної автономної нейропатії впливає на скоротливу активність жовчного міхура і які саме форми дискінезії спостерігаються при кожній стадії нейропатії, знання чого може допомогти своєчасній та адекватній терапії. З цією метою ми досліджували стан моторики жовчних шляхів у 103 хворих на цукровий діабет 1 типу: 55 пацієнтів з діабетичною автономною нейропатією і 48 – без її ознак.

Матеріали і методи

Під нашим спостереженням знаходилося 103 хворих на цукровий діабет 1 типу тяжкої форми і 20 здорових осіб того ж віку та статі. Серед хворих було 64 жінки і 39 чоловіків у віці від 17 до 51 року, з середнім віком $27,6 \pm 0,8$ років. Тривалість хвороби колилася від 2 тиж до 34 років і склала у середньому $11,1 \pm 0,8$ років. В групі обстеження не включалися особи з жовчнокам'яною хворобою, з ожирінням, а також ті, які хворіли на вірусний гепатит. Хворі знаходилися у стані компенсації або субкомпенсації цукрового діабету на тлі інсулінотерапії. Крім клінічного спостереження, у хворих оцінювали стан моторики жовчних шляхів та автономної іннервації серцево-судинної системи.

З метою вивчення стану сегментарних структур автономної іннервації серцево-судинної системи проводили стандартні автономні кардіоваскулярні тести: глибокого дихання (6/хв), коефіцієнта 30:15, Вальсальви та ортостатичну пробу (з визначенням артеріального тиску) [7, 8]. Тести виконували за допомогою електрокардіографа ЭКГТ-03М2 з подальшою математичною обробкою даних за комп'ютерною програмою аналізу серцевого ритму. Результати тестів оцінювалися за визначеними міжнародними критеріями як нормальні, граничні або патологічні [9]. Згідно з міжнародними рекомендаціями, діагноз діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії встановлювався за наявності не менш ніж двох граничних, або одного патологічного показників [9, 10]. Крім того, за результатами автономних тестів хворих розподіляли на групи з урахуванням існуючої класифікації стадій діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії: 1 – пацієнти без ДКАН (всі тести нормальні, або один граничний), 2 – пацієнти з початковою ДКАН (один патологічний тест ритму серця або два граничні результати), 3 – пацієнти з очевидною ДКАН (два або більше тестів ритму серця патологічні) і 4 – пацієнти з тяжкою ДКАН (не менше двох тестів ритму серця патологічні і тест артеріального тиску патологічний) [11].

Моторику жовчних шляхів вивчали за методом ультразвукової холецистографії на підставі аналізу динаміки скоротливості жовчного міхура після стандартного жовчогінного сніданку, як найбільш чутливого, інформативного та безпечного [12, 13]. Дослідження виконували на апараті ультразвукового сканування "Toshiba SSA 240A" (Японія), що працює у режимі реального часу з робочою частотою ротаційного датчика 3,75 МГц. Обстеження робили вранці, натще, не раніше ніж через 12 год після останнього прийому їжі. Дослідження здійснювали за загальноприйнятою методикою ультразвукового обстеження жовчного міхура при положенні хворого на спині, на висоті глибокого вдиху. Ехолокацію робили у поздовжньому перетині, послідовно переміщуючи датчик від правої передньоаксіялярної лінії до парастернальної, доки не виявляли найбільший поздовжній перетин по довгій вісі жовчного міхура. Об'єм останнього визначали за формулою Weil [14].

При дослідженні скоротливої активності жовчного міхура жовчогінним сніданком були 2 сирих яєчних жовтки, як засіб стимулювання виділення ендогенного холецистокініну. Ультразвукову холецистографію виконували п'ять разів: до жовчогінного сніданку і через 15, 30, 40, 60 хв після нього. Час дослідження був визначений на підставі встановлених раніше найбільш показових періодів змін об'єму жовчного міхура [15, 16]. Скоротливу активність жовчного міхура оцінювали за відсотком скорочення його об'єму (у англійській літературі – фракція спорожнення), який визначали для кожного терміну обстеження за формулою [17]:

$$\% \text{ скорочення} = \frac{\text{Об'єм міхура натще} - \text{Об'єм міхура після сніданку}}{\text{Об'єм жовчного міхура натще}} \times 100$$

Додатково аналізували індекс скорочення (ІС), який визначали як співвідношення максимального та мінімального об'ємів жовчного міхура, які були зафіксовані при проведенні холекінетичної проби [18].

Дані про стан жовчного міхура, отримані за результатами ультразвукової холецистографії, були піддані статистичній обробці із застосуванням критерію t Стьюдента і

визначенням показника вірогідності різниці (P). Цифрові дані, які стосувалися кількості певних форм дискінезії, були статистично оброблені із застосуванням критерію χ^2 і визначенням показника вірогідності різниці (P).

Результати та їх обговорення

У 48 хворих на цукровий діабет результати автономних кардіоваскулярних тестів були нормальні або серед них спостерігалось не більше одного граничного значення. В той же час їх зміни у решті 55 пацієнтів дозволили ідентифікувати у них діабетичну кардіоваскулярну автономну нейропатію: у 11 хворих – початкову стадію ДКАН, у 11 – очевидну ДКАН і ще у 33 хворих – тяжку стадію ДКАН.

При клінічному огляді скарги на відчуття важкості або тупого болю у правій підреберній ділянці турбували лише 7 хворих.

За даними ультразвукової холецистографії у хворих з ДКАН і без автономної нейропатії, на відміну від здорових осіб, спостерігалось збільшення об'єму жовчного міхура натще та залишкового його об'єму після жовчогінного сніданку. Однак ступінь збільшення залишкового об'єму жовчного міхура у хворих з діабетичною автономною нейропатією був істотно вищим (табл. 1). Більше того, за середніми даними у групі хворих з ДКАН, на відміну від хворих без автономної нейропатії та здорових осіб, спостерігалось гальмування жовчовиділення з відчутним зменшенням відсотку скорочення жовчного міхура на 15-, 30-, 40- і 60-й хв після жовчогінного сніданку, а також індексу скоротливості. В той же час у групі хворих без автономної нейропатії змін скоротливої активності жовчного міхура не помічено.

Індивідуальний аналіз отриманих холецистограм дозволив виявити у хворих різноманітність форм дискінезії згідно з їх сучасним ультразвуковим визначенням [19]. Так, серед 55 хворих з автономною нейропатією найчастіше спостерігалися дискінезії зі зниженням скоротливої активності жовчного міхура у відповідь на жовчогінний сніданок: гіпокінетична-гіпертонічна – у 17 та гіпокінетична дискінезія – у 15 хворих. У решті мали місце дискінезії з тривалим або короткочасним прискоренням скорочення жовчного міхура: гіперкінетична-гіпотонічна виявлена у 11 хворих, гіперкінетична-гіпертонічна – у 8 та гіпертонічна-гіперкінетична дискінезія – у 4 хворих. У пацієнтів без автономної нейропатії спостерігалися лише дві форми дискінезії – без початкової затримки або з подовженим латентним періодом до початку скоротливої активності жовчного міхура у відповідь на жовчогінний сніданок: гіперкінетична-гіпотонічна – у 19 та гіпертонічна-гіперкінетична дискінезія – у 12 хворих. Решта 17 хворих цієї групи не мали порушень моторики жовчних шляхів.

Аналіз результатів ультразвукової холецистографії при розподілі хворих за стадіями ДКАН показав наступне. У хворих з початковою стадією ДКАН розміри жовчного міхура до та після жовчогінного сніданку, а також показники скорочення жовчного міхура не відрізнялися суттєво від даних хворих без автономної нейропатії, однак за формою дискінезій у цих хворих вже з'явилися незнайомі для попередньої групи порушення моторики: гіпокінетична-гіпертонічна дискінезія – у 2 та гіперкінетична-гіпертонічна – ще у 2 хворих. У пацієнтів з очевидною стадією ДКАН, на відміну від початкової, суттєво була послаблена скоротлива активність жовчного міхура на 15- і 30 хв після жовчогінного сніданку і зменшився індекс скоротливості (табл. 2). Також у цій групі, на відміну від попередньої, появилася гіпокінетична форма дискінезії жовчних шляхів (у 2 хворих) та збільшилася частка хворих з гіпокінетичною-гіпертонічною дискінезією (у 5 з 11). У хворих з тяжкою стадією ДКАН, на відміну від хворих з початковою ДКАН, були суттєво меншими скоротлива активність жовчного міхура не тільки на 15- і 30 хв після жовчогінного сніданку та індекс скоротливості, але й скоротлива активність на 40- і 60 хв. На відміну

Таблиця 1. Показники моторики жовчного міхура у хворих на цукровий діабет 1 типу з діабетичною кардіоваскулярною автономною нейропатією, без неї та у здорових осіб (M±m)

Група обстежених	n	Об'єм жовчного міхура натще, см ³	Залишковий об'єм жовчного міхура, см ³	Ступінь скорочення об'єму жовчного міхура після яєчних жовтків (в % до його об'єму натще) через			Індекс скоротливості	
				15 хв	30 хв	40 хв		60 хв
Здорові особи	20	12,7±1,1	3,7±0,4	15,6±5,1	47,4±5,0	59,3±3,6	70,2±2,3	3,90±0,28
Хворі без ДКАН	48	26,5±2,5 ^{аа}	6,3±0,7 ^{аа}	22,1±4,3	54,1±3,7	62,3±3,1	73,7±2,0	4,56±0,33
Хворі з ДКАН	55	24,0±2,1 ^{ааа}	13,2±1,9 ^{ааа, бб}	6,8±5,8 ^{бб}	21,3±6,0 ^{аа, ббб}	34,9±5,3 ^{ааа, ббб}	44,4±5,0 ^{ааа, ббб}	2,92±0,28 ^{а, ббб}

Примітка: ^а – P < 0,02, ^{аа} – P < 0,01, ^{ааа} – P < 0,001 – у порівнянні з показниками здорових осіб; ^б – P < 0,05, ^{бб} – P < 0,01, ^{ббб} – P < 0,001 – у порівнянні з показниками хворих без ДКАН.

Таблиця 2. Показники моторики жовчного міхура у хворих з різними стадіями діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії і без неї (M±m)

Група обстежених	n	Об'єм жовчного міхура натще, см ³	Залишковий об'єм жовчного міхура, см ³	Ступінь скорочення об'єму жовчного міхура після яєчних жовтків (в % до його об'єму натще) через			Індекс скоротливості	
				15 хв	30 хв	40 хв		60 хв
Хворі без ДКАН	48	26,5 ±2,5	6,3 ±0,7	22,1 ±4,3	54,1 ±3,7	62,3 ±3,1	73,7 ±2,0	4,56 ±0,33
Хворі з початковою ДКАН	11	22,5 ±3,1	6,1 ±1,3	30,1 ±9,5	58,6 ±9,0	60,2 ±9,9	65,2 ±8,9	4,88 ±0,79
Хворі з очевидною ДКАН	11	22,4 ±2,4	9,8 ±1,9	-5,3 ±13,0 ^{а, б}	22,7 ±12,0 ^{аа, б}	43,1 ±9,2	54,5 ±7,1 ^{аа}	2,60 ±0,41 ^{ааа, б}
Хворі з тяжкою ДКАН	33	25,0 ±3,2	16,8 ±2,8 ^{ааа, бб, в}	2,7 ±7,7 ^{а, б}	12,7 ±7,6 ^{ааа, ббб}	26,5 ±6,5 ^{ааа, бб}	34,2 ±7,0 ^{ааа, бб, в}	2,24 ±0,24 ^{ааа, бб}

Примітка: ^а – P < 0,02, ^{аа} – P < 0,01, ^{ааа} – P < 0,001 – у порівнянні з показниками хворих без ДКАН; ^б – P < 0,05, ^{бб} – P < 0,01, ^{ббб} – P < 0,001 – у порівнянні з показниками хворих з початковою ДКАН; ^в – P < 0,05 – у порівнянні з показниками хворих з очевидною ДКАН.

від хворих з очевидною ДКАН, у цій групі спостерігалось суттєве зниження залишкового об'єму жовчного міхура і послаблення скоротливої активності жовчного міхура на 60 хв у відповідь на жовчогінний сніданок. Серед порушень моторики жовчних шляхів у цій групі переважали гіпокінетична дискінезія – у 13 та гіпокінетична-гіпертонічна – у 10 хворих. У решти пацієнтів відмічалася гіперкінетична-гіпотонічна (11 хворих), гіперкінетична-гіпертонічна (8 хворих) та гіпертонічна-гіперкінетична (4 хворих) форми дискінезії.

Таким чином, при прогресуванні діабетичної автономної нейропатії відбувається суттєве збільшення залишкового об'єму жовчного міхура. Причиною цього збільшення є, по-перше, зниження скоротливої активності жовчного міхура, а по-друге, – підвищення тонуусу сфінктера Одді. За результатами проведених досліджень, з прогресуванням діабетичної автономної нейропатії у хворих набагато частіше реєструються такі форми дискінезії жовчних шляхів, які супроводжуються зменшенням скоротливої активності жовчного міхура і підвищенням тонуусу сфінктера Одді, у поєднанні або ізольовано, в першу чергу, гіпокінетична та гіпокінетична-гіпертонічна форми. Ці дискінезії виявлені у 2 з 11 пацієнтів з початковою ДКАН, у 7 з 11 – з очевидною ДКАН і у 23 з 33 хворих – з тяжкою ДКАН ($P < 0,01$ у порівнянні з початковою стадією), але були зовсім відсутні у хворих без нейропатії. Приймаючи до уваги фізіологічну роль автономної нервової системи у регулюванні моторики жовчного міхура та сфінктерів жовчних шляхів, отримані дані засвідчують, що саме погіршення стану автономної нервової системи у хворих на цукровий діабет 1 типу і, зокрема, прогресування ДКАН, зумовлює виразні порушення моторики позапечінокових жовчних шляхів, що призводить до суттєвих змін функції жовчовиділення.

Висновки

1. У хворих на цукровий діабет 1 типу спостерігається збільшення об'єму жовчного міхура натще та залишкового його об'єму після жовчогінного сніданку, при цьому у хворих з прогресуванням діабетичної автономної нейропатії відбувається подальше збільшення його залишкового об'єму.

2. У хворих на цукровий діабет 1 типу з очевидною та тяжкою стадіями ДКАН спостерігається зниження скоротливої активності жовчного міхура.

3. З наростанням ступеня тяжкості ДКАН збільшується частка хворих з формами дискінезії жовчних шляхів, які супроводжуються зменшенням скоротливої активності жовчного міхура і підвищенням тонуусу сфінктера Одді, у поєднанні або ізольовано, а саме – гіпокінетична і гіпокінетична-гіпертонічна форми.

Література

1. Pfeifer M.A., Jung S., Crain G., Schumer M. Autonomic neuropathy // *Diabetic Medicine*. 1993, 10, Supp. 2, 70S-73S.
2. Бурков С.Г., Гребенев А.Л. Факторы риска развития желчекаменной болезни. Статистические данные // *Клин. мед.* 1994, № 3, 59-62.
3. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В. Современный взгляд на патогенез желчекаменной болезни // *Клин. мед.* 1999, № 5, 8-12.
4. Nahm J.S., Park J.Y., Park K.G. et al. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography // *Am. J. Gastroenterol.* 1996, 91, 2391-2394.
5. Varkonyi T.T., Lengyel C., Madacsy L. et al. Gallbladder hypomotility in diabetic polyneuropathy // *Clin. Auton. Res.* 2001, 11, 377-381.
6. Ткач С.М., Найда Ю.М., Клименко О.П. Стан моторики жовчних шляхів у хворих на цукровий діабет 1 типу // *Ендокринологія*. 2002, 7, № 2, 162-166.
7. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Под ред. А.М.Вейна. М.: Медицинское информационное агенство, 1998. 752 с.

8. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis, and treatment // *Diabetes Metab. Rev.* 1994, 10, 339-383.
9. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetes care.* 2003, 26, 1553-1579.
10. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement) // *Diabetes.* 1988, 37, 1000-1004.
11. Ewing D.J., Boland O., Neilson J.M. et al. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients // *Diabetologia.* 1991, 34, 182-185.
12. Brugge W.R. Motor function of the gallbladder: measurement and clinical significance // *Semin. Roentgenol.* 1991, 26, 226-231.
13. Воробьев Л.П., Салова Л.М., Маев И.В., Пархатова С.Я. Роль различных методов исследования в диагностике функциональных расстройств в желчевыводящей системе // *Клин. мед.* 1996, № 9, 35-38.
14. Воробьев Л.П., Маев И.В., Салова Л.М. Количественная оценка состояния гепатобилиарной системы с помощью двухмерной эхографии у больных с дискинезиями желчевыводящих путей // *Мед. радиология.* 1993, № 3, 12-15.
15. Ткач С.М., Клименко О.П. Прискорення скоротливої активності жовчного міхура під впливом альфа-ліпоєвої кислоти у хворих з діабетичним холецистопарезом // *Ендокринологія.* 2001, 6, № 2, 152-159.
16. Клименко Е.Ф. Некоторые вопросы эхографической оценки кинетической способности стенок желчного пузыря и его сфинктерного аппарата // *Врач. дело.* 1995, № 5-6, 154-156.
17. Nahm J.S., Park J.Y., Park K.G. et al. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography // *Am. J. Gastroenterol.* 1996, 91, 2391-2394.
18. Амосова К.М., Скороходов Д.Ю., Лиховський О.І. Значення симпатичної активації в розвитку дискинезій жовчних шляхів та можливості її корекції// *Фармац. журн.-нал.* 1997, № 6, 80-83.
19. Антонов О.С., Ротанов О.П. Ультразвуковая диагностика дискинезий желчных путей // *Терап. архив.* 1986, № 2, 91-93.

Состояние моторики желчных путей у больных с диабетической автономной нейропатией

С.Н.Ткач, Ю.Н.Найда, Е.Ф.Клименко*

Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев; *Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, 04050 Киев, Украина

С целью изучения состояния моторики внепеченочных желчных путей при сахарном диабете 1 типа на разных стадиях развития автономной нейропатии обследовано 55 больных с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией (ДКАН) (11 пациентов с начальной, 11 – с явной и 33 – с тяжелой ДКАН), 48 больных без нейропатии и 20 здоровых лиц. Изучение моторики желчных путей осуществляли методом ультразвуковой холецистографии на основании анализа динамики сократимости желчного пузыря после стандартного желчного завтрака. Диагностика стадий ДКАН базировалась на результатах стандартных автономных кардиоваскулярных тестов, которые проводились всем больным. У больных с ДКАН и у больных без нейропатии наблюдалось увеличение объема желчного пузыря натощак – $24,0 \pm 2,1 \text{ см}^3$ и $26,5 \pm 2,5 \text{ см}^3$, соответственно, против $12,7 \pm 1,1 \text{ см}^3$ у здоровых лиц ($P < 0,001$). Остаточный объем желчного пузыря после желчного завтрака у всех больных был больше, чем у здоровых, однако более существенное увеличение наблюдалось при ДКАН ($13,2 \pm 1,9 \text{ см}^3$), чем у пациентов без нейропатии ($6,3 \pm 0,7 \text{ см}^3$, $P < 0,01$), против $3,7 \pm 0,4 \text{ см}^3$ у здоровых лиц ($P < 0,01-0,001$). Прогрессирование ДКАН приводило к увеличению остаточного его объема: $6,1 \pm 1,3 \text{ см}^3$, $9,8 \pm 1,9 \text{ см}^3$, $16,8 \pm 2,8 \text{ см}^3$ ($P < 0,05-0,01$), соответственно, при начальной, явной и тяжелой ДКАН. Снижение сократимости желчного пузыря наблюдалось у больных в стадиях явной и тяжелой ДКАН – индекс сократимости был соответственно $2,60 \pm 0,41$ и $2,24 \pm 0,24$, в отличие от больных с начальной ДКАН ($4,88 \pm 0,79$, $P < 0,05$) и пациентов без нейропатии ($4,56 \pm 0,33$, $P < 0,001$). При прогрессировании ДКАН увеличивалась доля больных с такими формами дискинезии, которые характеризуются уменьшением сократительной активности желчного пузыря, изолированно или в

сочетании с повышением тонуса сфинктера Одди: гипокинетическая форма и гипокинетическая-гипертоническая.

Ключевые слова: сахарный диабет, желчный пузырь, диабетическая автономная нейропатия.

State of biliary tract motility in patients with diabetic autonomic neuropathy

S.M.Tkach, Y.M.Naida, O.P.Klimenko*

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv;

** Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of AMS, 04050 Kyiv, Ukraine*

In order to study the state of extrahepatic biliary tract motility in type 1 diabetes mellitus at different stages of development of autonomic neuropathy, 55 patients with diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (DCAN) (11 with early DCAN, 11 with definite, and 33 subjects with severe DCAN), 48 patients without neuropathy, and 20 healthy subjects have been examined.

Biliary tract motility was studied using the method of ultrasound cholecystography based on an analysis of the dynamics of gall bladder contractility after a standard cholagogic breakfast. DCAN diagnosis was based on the results of standard autonomic cardiovascular tests that have been performed to all patients. In subjects with DCAN and in those without neuropathy an increase in gall bladder fasting volume of 24.0 ± 2.1 cm³ and 26.5 ± 2.5 cm³, respectively, was reported, vs 12.7 ± 1.1 cm³ in healthy subjects ($P < 0.001$). Gall bladder residual volume after cholagogic breakfast in all patients was higher than in healthy subjects, though a more significant increase was noted in case of DCAN (13.2 ± 1.9 cm³) compared to the cases without neuropathy (6.3 ± 0.7 cm³, $P < 0.01$), vs 3.7 ± 0.4 cm³ in healthy subjects ($P < 0.01-0.001$). Progressing DCAN led to an increase in gall bladder residual volume: 6.1 ± 1.3 cm³, 9.8 ± 1.9 cm³ and up to 16.8 ± 2.8 cm³, respectively, in case of early, definite, and severe DCAN. A decrease in gall bladder contractility was reported in patients at stages of definite and severe DCAN, with a contractility index equal to 2.60 ± 0.41 and 2.24 ± 0.24 , respectively, unlike subjects with early DCAN (4.88 ± 0.79 , $P < 0.05$) and without neuropathy (4.56 ± 0.33 , $P < 0.001$). In case of progressing DCAN, one notes an increasing percentage of patients with such forms of dyskinesia that are characterized by a decrease in gall bladder contractility, isolated or associated with an increasing Oddi sphincter tonus: hypokinetic and hypokinetic-hypertonic forms.

Key words: diabetes mellitus, gall bladder, diabetic autonomic neuropathy.

(Надійшла 22.01.2004)

ЗМІНИ В КОРОНАРНИХ ТА ЦЕРЕБРАЛЬНИХ СУДИНАХ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ: КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ

В.С. Вернигородський*

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, 21018
Вінниця, Україна

Зіставлені клініко-інструментальні дослідження церебральних судин у 56 хворих на цукровий діабет 2 типу та патоморфологічні дослідження церебральних та коронарних судин у 50 хворих з ЦД 2 типу. Результати, отримані за допомогою дуплексного сканування, свідчать про виразні зміни церебральних артерій, які проявлялися потовщенням комплексу інтима-медіа, зменшенням лінійної швидкості крові, атеросклеротичними бляшками та порушенням венозного кровотоку. Патогістологічні дослідження коронарних та церебральних судин свідчать про генералізований, множинний та специфічний характер ураження судин за ЦД 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, коронарні та церебральні судини, доплерографія, морфологічні зміни.

Цукровий діабет (ЦД) – найпоширеніша патологія серед осіб працездатного віку. При цьому число таких хворих постійно збільшується у всіх країнах, що дозволяє говорити про глобальну епідемію ЦД в сучасному світі [1-6]. В Україні виявлено понад 1 млн. хворих на ЦД, а на земній кулі кількість їх перевищила 150 млн. чоловік, причому більшість з них (85-90 %) хворіє на ЦД 2 типу. Численними дослідженнями виявлено, що в загальній структурі смертності хворих, які страждають ЦД, 75 % складає смертність від серцево-судинних захворювань, особливо це стосується ЦД 2 типу. Так, ризик інфаркту міокарда та ішемічного інсульту головного мозку у хворих на ЦД 2 типу підвищений у 2-3 рази порівняно з подібними показниками в осіб того ж віку без порушень вуглеводного обміну; при цьому перебіг таких захворювань у хворих на діабет характеризується гіршими наслідками, а показники інвалідазації та смертності є вищими [3, 5, 7, 8-10]. У віці від 30 до 55 років від ускладнень ішемічної хвороби серця (ІХС) помирають 35 % хворих на ЦД, в той час як в загальній популяції кардіоваскулярні ускладнення є причиною смерті 8 % чоловіків і 4 % жінок цієї ж вікової категорії [11].

Таким чином, можна вважати, що на даний час існує глобальна епідемія ЦД 2 типу і в майбутньому вона буде тісно пов'язана з епідемією ІХС [8]. У зв'язку з цим, S.Vassi et al. [12] підкреслили необхідність проведення ЕКГ-скринінгу прихованої ішемії у хворих на ЦД 2 типу. ЦД притаманні ураження усіх ділянок системи кровообігу, які проявляються специфічними дегенеративними змінами артерій і капілярів (мікроангіопатія) та неспецифічними – судин середнього і великого калібру: склероз Менкеберга, дифузний артеріофіброз, атеросклероз [3]. Найчастішою локалізацією атеросклерозу судин при ЦД (діабетична макроангіопатія) є серце, головний мозок, нижні кінцівки. Характерною особливістю коронарного атеросклерозу у хворих на ЦД є наявність декількох ділянок стенозу в одній коронарній артерії, як в дистальній, так і в проксимальній частині судини [4]. Множинні ураження коронарних

*Адреса для листування (Correspondence): Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. М.І.Пирогова, 56, 21018 Вінниця, Україна

артерій різного ступеня автори виявляли значно частіше у хворих на ЦД 2 типу, ніж без нього.

Як відомо, частота ішемічного інсульту при ЦД підвищується в 2-6 разів [5, 7]. Ризик виникнення атеротромботичного інсульту підвищується при ЦД внаслідок прискореного розвитку атеросклерозу дрібних парамедіальних пенетруючих артерій та утворення бляшок в сонних артеріях. Тому патоморфологічне дослідження судин мозку має велике практичне значення для розуміння патогенезу діабетичної енцефалопатії та цереброваскулярної недостатності у хворих на ЦД 2 типу. Вивчення екстракраніального відділу магістральних артерій голови у хворих на ЦД методом ультразвукової доплерографії [6] виявило значні зміни судин головного мозку.

Таким чином, незважаючи на широкий спектр досліджень особливостей змін структури кровоносних судин при ЦД 2 типу, причини їх розвитку остаточно не визначені і до кінця не з'ясовані. Відсутні також роботи, присвячені комплексній клініко-морфологічній характеристиці коронарних та церебральних судин, що і стало метою нашого дослідження.

Матеріали та методи

Проведено обстеження 56 хворих на ЦД 2 типу середньої тяжкості в стадії субкомпенсації у віці від 40 до 70 років, з тривалістю захворювання від 5 до 20 років. Дуплексне сканування (ДС) судин мозку виконувалось на апараті SonoAce-6000 С фірми "Medison" з використанням лінійного датчика з частотою 6-7,5 МГц в В-режимі, імпульсному і кольоровому доплерографічному, а також у режимі енергетичного доплера. Методом ДС вимірювали діаметр загальних сонних (ЗСА), внутрішніх сонних артерій (ВСА), яремних вен, товщину комплексу інтима-медія (ТІМ). Оцінювали частоту і характер патологічних змін хребцевих і сонних артерій, локалізацію та протяжність бляшок, ступінь стенозування сонних артерій в екстракраніальному відділі. При аналізі доплерограми визначали лінійні швидкості кровотоку (ЛШК): пікову систолічну (V_s), максимальну діастолічну (V_d) і середню (V_m) швидкості, систоло-діастолічне співвідношення, індекс резистентності (R_i) та індекс пульсації (PI).

Патоморфологічні дослідження коронарних і церебральних судин виконані у 50 померлих хворих на ЦД віком від 40 до 70 років з тривалістю захворювання від 1 до 20 років. Смерть хворих наступила від інфаркту міокарда (21), гострого порушення мозкового кровообігу (15), діабетичної нефропатії (8), гангрені нижніх кінцівок (6). Контрольну групу склали 17 померлих людей аналогічного віку, що не мали порушень вуглеводного обміну.

Судинну систему головного мозку вивчали з урахуванням анатомічного та функціонального поєднання артеріального і венозного русла голови та ший. Досліджувалися магістральні артерії голови, судини основи мозку, поверхневі та внутрішньомозкові артерії. При вивченні артерій в їх інтракраніальній ділянці відмічали товщину та еластичність стінки, зміни інтими, вміст судин. Стан внутрішньої сонної артерії досліджувався у ділянці печеристої паузи, хребтової артерії – уздовж її внутрішньочерепної ділянки, основну артерію, передню, середню та задню мозкові артерії – по всій довжині; крім того, враховували стенози більше 50 % та оклюзію судин. Основні субепікардіальні коронарні артерії відділяли від серця та досліджували макроскопічно на продовгуватих і поперечних зрізах з інтервалом 0,5 см. За допомогою візуальних настінних таблиць, запропонованих Г.Г.Автанділовим [13], оцінювали розповсюдженість атеросклеротичних змін в коронарних судинах та аорті, стан інтими, ступені атеросклеротичного процесу.

Для гістологічного дослідження шматочки тканин фіксували у 5 % розчині нейтрального формаліну протягом 24-48 год, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності та заливали в парафін, целоїдин. З парафінових та целоїдинових блоків були зроблені серійні зрізи завтовшки 5-8 мкм, які забарвлювали гематоксилін-еозином за ван Гізеном, толуїдиновим синім. Окремі гістологічні препарати фарбували суданом III, IV, орсеїном та імпрегнували азотнокислим сріблом за Футом і Гоморі, резорцин-фуксином – за Вейгертом.

Результати та їх обговорення

Наші дослідження показали, що у хворих на ЦД 2 типу діаметр ЗСА склав $7,6 \pm 0,3$ мм, ВСА – $5,8 \pm 0,2$ мм (в контролі відповідно – $5,4 \pm 0,1$ мм та $4,5 \pm 0,1$ мм, $P < 0,05$). У більшості хворих на ЦД 2 типу (92 %) відмічалось потовщення

комплексу інтима-медіа з дифузним рівномірним підвищенням його ехогенності, місцями втратою диференціювання на шари, що у середньому склало $-1,4 \pm 0,02$ мм (в контролі $-0,97 \pm 0,01$, $P < 0,05$). Середнє значення ступеня звуження мозкових артерій становило 48 %. Патологічна звивистість сонних артерій була виявлена у 18 % випадків, хребцевих – у 52 %. Важливим гемодинамічним показником, який характеризує церебральну гемодинаміку і може бути прогностичним в плані розвитку ішемічного інсульту, є ЛШК. У більшості хворих на ЦД 2 типу вона була зменшена ($P < 0,05$).

Індекс резистентності і пульсаційний індекс мали тенденцію до зниження ($R_i - 0,5-0,6$, $PI - 1,4-1,6$). У 25 % випадків на внутрішній сонній артерії та у 46,6 % – в ділянці біфуркації були виявлені різної будови атеросклеротичні бляшки: напівконцентричні, які стенозували судини на 25-30 %, та концентричні, що зменшували просвіт судин на 50 % і більше. По своїй структурі вони були гомогенні, тобто фіброзні на різних стадіях формування (частіше у хворих з тривалістю захворювання до 5 років), та гетерогенні – бляшки в стадії атероматозу і атерокальцинозу (у хворих з тривалістю захворювання більше 5 років). За розповсюдженням атеросклеротичні бляшки були локальні (від 1 до 1,5 см) та пролонговані (більше 1,5 см). При тривалості захворювання до 5 років відмічалось підвищення пульсації стінки загальної сонної артерії, при довготривалому перебігу діабету (більше 10 років), в стадії розвитку атеросклерозу – пульсація стінок знижувалась.

Виявлені атеросклеротичні бляшки частіше зустрічались у хворих на ЦД 2 типу у віці від 50 до 60 років, з тривалістю захворювання від 10 до 20 років, і носили двобічний характер. Разом з тим, в контрольній групі в тій же віковій категорії, ці зміни зустрічались набагато рідше ($P < 0,05$), що підтверджує думку вітчизняних та зарубіжних авторів про те, що ЦД є самостійним чинником ризику більш раннього розвитку атеросклерозу, який носить генералізований характер. При дослідженні внутрішніх яремних вен відмічалось збільшення їх діаметру, що супроводжувалось у більшості хворих (69,5%) зниженням швидкості параметрів кровотоку в них та явищами ускладненого венозного відтоку з порожнини черепа, що, як відомо, має істотний вплив на перебіг ішемічної хвороби мозку.

Виявлені нами клініко-інструментальні зміни церебральних судин підтверджувалися патоморфологічними дослідженнями судин у померлих хворих. Так, на всіх ділянках каротидного та вертебро-базиллярного басейнів виявлені прояви атеросклеротичного процесу у вигляді ліпосклеротичних та атероматозних бляшок, які значно перевищують за площею подібні зміни судин у контрольній групі. У хворих на ЦД з тривалістю захворювання більше 10 років збільшувалася частота кальцинозу як в екстра-, так і в інтракраніальних артеріях, причому переважно у функціонально обтяжених відділах судинного русла. Площа атеросклеротичних уражень інтракраніальних артерій була статистично вірогідно менша ($P < 0,05$), ніж в магістральних артеріях шиї. Вказані зміни характеризувалися розволокненням білково-ліпідних мас в їх стінці, звуженням та облітерацією просвіту, гіалінозом та склерозом стінки з проліферацією ендотелію. Стенозування екстракраніальних артерій виявлено у 59 % померлих, де виявлялися як критичні поодинокі (звуження просвіту судини $> 75\%$), так і тандемні варіанти стенозу (2 та більше атеросклеротичні бляшки підряд), частіше в системі внутрішніх сонних артерій. Звуження розміщувалися переважно в ділянці устя сонних артерій, а також середніх мозкових артерій. Частота виявлення стенозів артерій головного мозку у померлих хворих на ЦД 2 типу була в 3 рази вища, ніж в контрольній групі.

В стінках дрібних артерій переважали морфологічні зміни у вигляді зтоншення, сплюснення, випрямлення та руйнування внутрішньої еластичної мембрани на тлі різкого фіброзу інтими та медії, що супроводжувалось порушен-

ням адгезивних властивостей ендотелію і формуванням дрібних пристінкових тромбів і тромбоцитарних агрегатів. В цих же відділах значно частіше виявлявся артеріологіаліноз.

Таким чином, вивчаючи гістологічні зміни судин мозку при ЦД 2 типу, ми виявили, крім виразних атеросклеротичних змін екстракраніальних судин, своєрідні ураження артеріол, прекапілярів, капілярів і венул кори головного мозку, які можна розглядати як церебральну діабетичну мікроангіопатію.

Враховуючи значущі клініко-морфологічні зміни церебральних судин, ми також провели патоморфологічні дослідження коронарних артерій у померлих, хворих на ЦД. Коронарні артерії були звивистої форми, на поперечних розрізах просвіт їх на 50-90 % був перекритий атеросклеротичними бляшками. Особливістю атеросклеротичного процесу в коронарних артеріях у хворих з цукровим діабетом було множинне ураження як дистальних, так і проксимальних відділів коронарних артерій, тоді як в осіб без ЦД бляшки були переважно поодинокими, локалізувалися в місцях згинів вінцевих артерій та в проксимальних відділах.

При гістологічному дослідженні були виявлені різноманітні види атеросклеротичних змін у вигляді гіалінізованих, фіброзних, фіброзно-ліпідних, атероматозних бляшок. Серед останніх переважали гіалінізовані та фіброзно-ліпідні бляшки, які розповсюджувалися по довжині судини. Для гіалінізованих бляшок було характерним різке набухання та потовщення інтими. Внутрішня еластична мембрана в зоні бляшки була випрямлена та віддавлена у бік м'язового шару, який був зтоншений. В субендотеліальних відділах відмічали накопичення кислих мукополісахаридів, в середніх відділах інтими різко посилювалася аргірофілія та ШИК-реакція. Для фіброзних та фіброзно-ліпідних бляшок характерною була дифузна м'язово-еластична гіперплазія інтими, яка проявлялася потовщенням інтими за рахунок збільшення основної речовини, гладком'язових клітин, еластичних та колагенових волокон. Інколи товщина щільного сполучнотканинного шару, який розташовувався субендотеліально, перевищувала товщину медії у два рази.

Висновки

1. Проведені нами клініко-інструментальні і патоморфологічні дослідження церебральних і коронарних судин свідчать про генералізований, множинний та специфічний характер ураження їх при ЦД 2 типу.

2. Атеросклеротичні зміни при ЦД виникають набагато раніше, ніж у хворих без порушення вуглеводного обміну, і мають найбільше відображення у клінічній картині порушень мозкового кровообігу та ІХС.

3. Широке впровадження у клінічну практику ультразвукової доплерографії дозволить на ранніх стадіях діагностувати атеросклеротичні зміни в судинах і цим самим попереджувати такі тяжкі ускладнення ЦД як ішемічний інсульт та інфаркт міокарда.

Перспектива подальшого вивчення даної проблеми полягає у розкритті механізмів розвитку судинних змін при ЦД та розробки адекватних ефективних методів їх профілактики і лікування.

Література

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. М.: Универсум паблицинг, 2003. 455 с.
2. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
3. Ефимов А.С., Сергієнко О.О. Діабетичні макроангіопатії. К.: Видавництво Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 1994. 125 с.

4. Ефимов А.С., Соколова Л.К., Маньковский Б.Н., Соколов М.Ю. Особенности атеросклеротического поражения венечных артерий у больных сахарным диабетом // Укр. кардіол. журн. 2000, № 3, 10-12.
5. Маньковский Б.Н., Соколова Л.К. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете // Укр. медичний часопис. 1999, № 1(9), 5-15.
6. Михайличенко Т.Е., Осинская Л.Г., Максицкая Г.В. и др. Ультразвуковая доплерография экстракраниального отдела магистральных артерий головы у больных сахарным диабетом // Эндокринологія. 2000, 5, № 2, 157-162.
7. Передерий В.Г., Швец Н.И., Безюк Н.Н. Первичная профилактика ишемического инсульта. Современные подходы к профилактике первого инсульта // Укр. медичний часопис. 2001, № 2 (22), 5-15.
8. Abdella N.A. Controversies in management of diabetes in patients with coronary heart disease // Med. Princ. Pract. 2002, 11, Suppl. 2, 69-74.
9. Pajunen P., Neiminen M., Taskinen M. Angiographic characteristics of coronary artery disease in patients with type II diabetes // Diabetologia. 1997, 40, N 1, 458-459.
10. Wolfe M.L., Iqbal N., Gefter W. et al. Coronary artery calcification at electron beam computed tomography is increased in asymptomatic type 2 diabetics independent of traditional risk factors // J. Cardiovasc. Risk. 2002, 9, N 6, 369-376.
11. Stamler J., Vaccaro O., Neanon J.D. Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // Diabetes Care. 1993, 16, 434-444.
12. Bacci S., Vilella M., Vilella A. et al. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test // Eur. J. Endocrinol. 2002, 147, N 5, 649-654.
13. Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики: Руководство. М.: РМА-ПО, 1998. 505 с.

Изменения в церебральных и коронарных сосудах при сахарном диабете 2 типа: клиничко-морфологические параллели

В.С. Вернигородский

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 21018 Винница, Украина

Сопоставлены клиничко-инструментальные исследования церебральных сосудов у 56 больных сахарным диабетом 2 типа и патоморфологические исследования церебральных и коронарных сосудов у 50 больных СД 2 типа. Полученные с помощью дуплексного сканирования результаты свидетельствуют о выраженных изменениях в церебральных мозговых артериях, которые проявлялись утолщением комплекса интима-медиа, уменьшением линейной скорости кровотока, атеросклеротическими бляшками и нарушением венозного кровотока. Патогистологические исследования коронарных и церебральных сосудов свидетельствуют о генерализованном, множественном и специфическом характере поражения сосудов при сахарном диабете 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, коронарные и церебральные сосуды, доплерография, морфологические изменения.

Changes in cerebral and coronary vessels in patients with type 2 diabetes mellitus: clinicomorphological parallels

V.S.Vernyhorodsky

M. Pirogov Vinnitsa State Medical University, 21018 Vinnitsa, Ukraine

Clinical and instrumental studies of cerebral vessels in 56 patients with type 2 diabetes mellitus and pathomorphologic investigations of cerebral and coronary vessels in 50 diabetic patients were compared. Significant changes in cerebral vessels characterized by thickening of intima-media, disorders in linear speed of blood flow, atherosclerosis plaques and disturbed venous blood flow were found using duplex scanning. Significant histological changes proved multiple, generalized and specific characteristic injuries of cerebral and coronary vessels in type 2 diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, morphological changes, cerebral and coronary vessels, dopplerography.

(Надійшла 27.01.2004)

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН КИСЛОТНО-ЛУЖНОЇ РІВНОВАГИ ТА ГАЗОВОГО СКЛАДУ КРОВІ СЕРЦЯ НА ВВЕДЕННЯ ІНСУЛІНУ У ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Н.В.Охріменко*, О.П.Нещерет, І.В. Гончар, А.І.Хомазюк

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна

В досліджах на собаках з експериментальним цукровим діабетом *in vivo* виконані дослідження впливу інсуліну на кислотно-лужну рівновагу та газовий склад артеріальної та венозної крові серця. Через 1-2 місяці після одноразового внутрішньовенного введення алоксану (75 мг/кг маси 5%-го водного розчину) проводили катетеризацію та екстракорпоральну програмовану перфузію огинаючої гілки лівої вінцевої артерії, катетеризацію та постійний дренаж вінцевого синуса без розтину грудної порожнини. В пробах вінцевої венозної та артеріальної крові визначали показники кислотно-лужної рівноваги та газового складу (газоаналізатор "Corning-166"). Встановлено, що після внутрішньовенного введення інсуліну (1 МОД/кг маси) тваринам з алоксановим діабетом на тлі гіпоглікемії спостерігали значне послаблення змін кислотно-лужної рівноваги та поглинання кисню міокардом у порівнянні зі здоровими тваринами. Це обумовлено тим, що у тварин з алоксановим діабетом інсулін менше знижував поглинання вільних жирних кислот міокардом та скоротливу функцію серця. Виявлені розбіжності в дії інсуліну на показники кислотно-лужної рівноваги, газового складу крові та метаболізму міокарда здорових тварин та тварин з алоксановим діабетом пояснюються специфікою змін взаємодії інсуліну з ендотелійзалежними адренергічними та холінергічними механізмами регуляції функції серця.

Ключові слова: кислотно-лужна рівновага, газовий склад крові, інсулін, метаболізм серця, експериментальний цукровий діабет.

Хворі на цукровий діабет входять в групу підвищеного ризику виникнення захворювань серцево-судинної системи [1]. Порушення функції серцево-судинної системи є однією з основних причин інвалідизації та смерті хворих на цукровий діабет. В серці при цукровому діабеті мають місце зміни внутрішньоклітинного метаболізму вуглеводів, ліпідів, що призводить до ушкодження кардіоміоцитів. Клінічні дослідження свідчать про те, що розвиток "діабетичного серця" тісно пов'язаний як з пошкодженнями вуглеводного та ліпідного метаболізму серця, так і зі змінами в кардіоміоцитах на молекулярному рівні: зниженням АТФ-азної активності міозину, зменшенням здатності саркоплазматичного ретикулулу до захвату Ca^{2+} , пригніченням активності Na^+ , K^+ -АТФ-ази, Ca^{2+} -АТФ-ази [2-4]. Відомо також, що за цукрового діабету зростає ризик утворення в судинах тромбів, які патогенетично пов'язані з порушенням серцевої та судинної адренергічної реактивності [5, 6]. Також було досліджено, що при цукровому діабеті зменшується активність Na^+/K^+ -обміну в папілярних м'язах серця щурів та вміст Ca^{2+} в клітинах [7]. В міоцитах шлуночків серця у хворих на цукровий діабет також були виявлені зрушення Na^+/H^+ -обміну. Надмірне накопичення іонів водню у міжклітинній рідині призводить до зниження вмісту бікарбонатів у плазмі крові та до витіснення іонів K^+ з внутрішньоклітинного середовища: K^+ в клітині заміщається іонами Na^+ та

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, вул. Вишгородська,69, 04114 Київ, Україна

H⁺. Метаболічні порушення при цукровому діабеті призводять до зрушень кислотно-лужної рівноваги і розвитку метаболічного ацидозу [8].

Важливими показниками стану метаболічних процесів в серці при цукровому діабеті є параметри кислотно-лужної рівноваги (КЛР) та газового складу крові. Зміни цих показників обумовлені значними змінами енергетики та функції міокарда, вінцевого та системного кровообігу, системного та тканинного дихання [9]. Тому висвітлення можливої ролі цих чинників в патогенезі серцево-судинних порушень при цукровому діабеті є досить важливим і доцільним з науково-практичної точки зору.

Метою даної роботи було вивчення змін параметрів КЛР та газового складу артеріальної і венозної крові серця у собак з експериментальним цукровим діабетом (ЕЦД) при порівнянні з показниками КЛР та газового складу крові серця здорових тварин, а також вивчення особливостей змін цих показників після введення інсуліну.

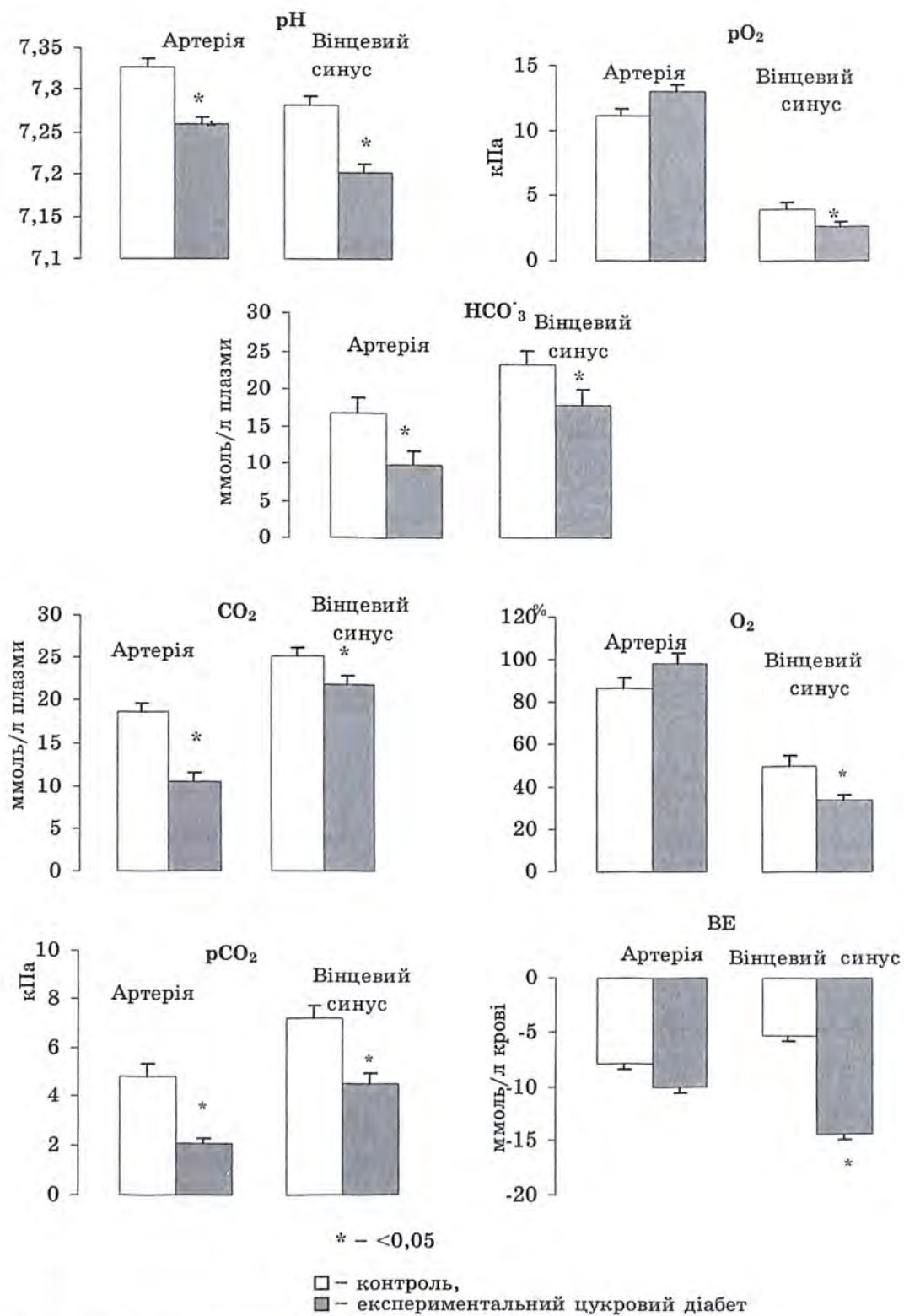
Матеріали та методи

Дослідження виконані на алоксановій моделі цукрового діабету у 14 собак через 1-2 міс після одноразового внутрішньовенного введення алоксану (75 мг/кг маси у вигляді 5%-го водного розчину). Для аналізу взяті тварини, в яких вміст глюкози в артеріальній крові становив $16,1 \pm 0,98$ ммоль/л. В якості контрольних величин слугували дані, які були отримані на 30 здорових тваринах. У наркотизованих тварин без розтину грудної порожнини виконували катетеризацію, екстракорпоральну перфузію та резистографію огинаючої гілки лівої вінцевої артерії, катетеризацію та постійний дренаж вінцевого синусу, а також реєстрацію показників кардіогемодинаміки за відомою методикою [10]. В пробах артеріальної та венозної крові серця, яка відтікала у вінцевий синус, визначали такі показники КЛР та газового складу, як рН, рO₂ (парціальний тиск кисню в кПа), рCO₂ (парціальний тиск вуглекислоти в кПа), HCO₃⁻ (концентрація бікарбонатів в ммоль/л плазми), CO₂ (концентрація в ммоль/л плазми) та ВЕ (дефіцит буферних основ в ммоль/л крові) до та після введення інсуліну фірми "Lilly" (1 МОД/кг маси, внутрішньовенно) за допомогою газоаналізатора "Corning-166" (Велика Британія). Насичення крові киснем у відсотках вираховували за номограмою. Концентрацію глюкози, лактату, пірувату та вільних жирних кислот (ВЖК) визначали за відомими методиками (11-13). Стан енергетичного обміну в міокарді, КЛР тощо оцінювали на підставі даних про вінцеву артеріо-венозну різницю (ВАВР) показників з використанням методів статистичної обробки матеріалів дослідження.

Результати та їх обговорення

Загальновідомо, що порушення КЛР, газового обміну та метаболізму вуглеводів патогенетично взаємозв'язані. Вони виникають, головним чином, у той період розвитку цукрового діабету, коли серцево-судинні порушення клінічно досить виражені. Було встановлено вірогідну зворотну залежність між вмістом глюкози та рН венозної крові [8].

В наших дослідках встановлено, що в артеріальній крові тварин з ЕЦД знижені величини показників рН, рCO₂, HCO₃⁻, CO₂ у порівнянні з величинами цих показників в контрольній групі тварин (мал.). В крові, що відтікала з вінцевого синусу також виявлено зменшення величин показників рН, рCO₂, HCO₃⁻, CO₂, насичення киснем та збільшення дефіциту буферних основ по відношенню до величини цих показників у здорових тварин. Як витікає з даних, представлених на малюнку, є суттєва різниця у величинах показників КЛР та газового складу крові, що відтікала від серця у тварин з ЕЦД по відношенню до величин цих показників у здорових тварин. При порівнянні направленості і вираженості змін КЛР та газового складу артеріальної крові і крові з вінцевого синусу при обчисленні ВАВР було виявлено, що у тварин з ЕЦД, як і у здорових собак, мала місце позитивна ВАВР за рН, рO₂ та насиченням киснем крові і від'ємна ВАВР – за рCO₂, HCO₃⁻, CO₂ та ВЕ (табл.). Проте при ЕЦД мало місце збільшення ВАВР за всіма показниками КЛР порівняно з ВАВР показ-



Малюнок. Порівняльна характеристика показників КЛР і газового складу артеріальної та вінцевої венозної крові серця здорових тварин та тварин з експериментальним цукровим діабетом

Таблиця. Зміни ВАВР показників КЛР та газового складу крові серця здорових тварин і тварин з експериментальним цукровим діабетом в реакціях кровообігу після введення інсуліну (1 МОД /кг маси)

Показник	Здорові тварини (n=30)			
	Вихідна величина	Величина змін після введення інсуліну		
		5 хв	15 хв	30 хв
pH	+0,045±0,004	+0,025±0,007	-0,045±0,015	-0,023±0,007
pO ₂ , кПа	+6,6±0,6	+1,4±0,3	-1,7±0,6	-2,0±0,4
pCO ₂ , кПа	-2,1±0,2	+0,9±0,2	+1,6±0,5	+1,3±0,3
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л плазми	-6,2±1,6	-2,5±0,6	+4,8±1,2	+2,4±0,3
CO ₂ , ммоль/л плазми	-6,7±1,7	-2,7±0,9	+5,4±1,3	+3,9±1,4
BE, ммоль/л крові	-3,5±0,3	+2,1±0,2	-3,1±0,8	-2,8±1,1
O ₂ , %	+35,9±6,3	+8,2±1,0	-7,3±1,2	-10,4±1,3
Тварини з експериментальним цукровим діабетом (n=14)				
pH	+0,056±0,003*	+0,022±0,008	+0,012±0,005*	+0,011±0,004*
pO ₂ , кПа	+9,9±0,8*	+0,8±0,3	+0,6±0,3*	+0,2±0,1*
pCO ₂ , кПа	-2,5±0,2	+0,5±0,2	+0,2±0,1*	-0,6±0,2*
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л плазми	-8,3±0,9	+0,7±0,3*	+1,4±0,4*	+0,5±0,2*
CO ₂ , ммоль/л плазми	-10,4±1,5	+1,4±0,3*	+0,8±0,2*	+0,7±0,2*
BE, ммоль/л крові	-4,6±0,4*	+0,3±0,1*	+0,4±0,1*	+0,7±0,3*
O ₂ , %	+56,6±3,5*	+3,1±0,9*	+6,9±1,4*	+4,1±1,4*

Примітка: * – вірогідність змін показників відносно контролю, P < 0,05.

ників КЛР та газового складу крові у здорових тварин. Зниження pH, HCO₃⁻, зростання дефіциту буферних основ BE, а також компенсаторне зменшення pCO₂ та CO₂ в артеріальній крові, яке супроводжувалось значним підвищенням рівня молочної (на 85,%) та піровиноградної (на 71,4%) кислот [14], вказують на розвиток метаболічного ацидозу у тварин з алоксановим діабетом. У виникненні його, поряд з порушеннями транспорту іонів, зокрема з порушенням Na⁺/H⁺-обміну [5], найважливішу роль відіграють порушення вуглеводного та ліпідного обмінів. Накопичення H⁺-іонів пов'язане, головним чином, з активацією гліколізу, але гальмування його на рівні піруват-дегідрогеназної реакції призводить до підвищення рівнів лактату та пірувату у крові. Дійсно, споживання цих субстратів міокардом діабетичних тварин значно нижче, а ВАВР з лактату та пірувату становить всього 0,12±0,04 ммоль/л та 26,1±7,3 мкмоль/л, відповідно, що на 71,5% та 70,8% нижче, ніж у здорових тварин [14].

Пригнічення окиснювального метаболізму вуглеводних субстратів в серці діабетичних тварин компенсувалось значним підвищенням споживання міокардом ВЖК – на 95% більше, ніж у здорових тварин. Значному входу ВЖК до кардіоміоцитів сприяв також високий вміст цього субстрату у крові, що притікала до серця. Посилення окиснення ліпідних субстратів потребує збільшення споживання кисню міокардом на утворення однієї макроергічної молекули [15, 16]. У зв'язку з цим значно зростала екстракція кисню міокардом та виділення кардіоміоцитами вуглекислоти: ВАВР за насиченням киснем крові та CO₂ становила 56,6±3,5% (в контролі – 35,9±6,3%) і -10,4±1,5 ммоль/л плазми (в контролі – -6,7±1,7 ммоль/л плазми), відповідно. Внаслідок чого збільшувалось закиснення крові, про що свідчило зростання ВАВР за pH (0,056±0,003

проти $0,045 \pm 0,004$ – в контролі) та ВЕ ($-4,6 \pm 0,4$ ммоль/л крові проти $-3,5 \pm 0,3$ ммоль/л крові – в контролі).

В комплексі лікувальних заходів інсулінотерапія є найефективнішим засобом боротьби з тяжкими зрушеннями обміну речовин, порушеннями серцево-судинної діяльності та іншими ускладненнями цукрового діабету, в тому числі й з патологічними змінами КЛР та газового складу крові. Встановлено, що найбільш вираженими метаболічними ефектами інсуліну є стимуляція транспорту глюкози через мембрани і включення амінокислот в білки печінки, міокарда та інших органів; зростання естерифікації неорганічного фосфату та активація процесів поглинання кисню [17-20]; збільшення транспорту протонів з внутрішньоклітинної рідини в позаклітинну *in vitro* [21, 22]. Механізми дії інсуліну на КЛР та газовий склад крові серця залишаються маловивченими. Досить давно було опубліковано декілька робіт про зміни внутрішньоклітинного рН під впливом інсуліну, але то були дослідження, зроблені *in vitro* [23-25]. У 1993 році канадськими дослідниками показано, що поряд з ефектами зниження вмісту глюкози, фосфатів, калію у плазмі крові, внутрішньовенне введення інсуліну здоровим собакам в дозі $1,5$ МОД/кг маси викликало зменшення HCO_3^- , pCO_2 та коливання рН артеріальної крові [26]. Ми вирішили дослідити вплив введення інсуліну собакам з ЕЦД у порівнянні зі здоровими тваринами на зрушення величин ВАВР за показниками КЛР та газового складу крові серця.

В наших експериментах на здорових тваринах через 30 хв після введення інсуліну в дозі 1 МОД/кг маси рівень глюкози в артеріальній крові знизився на $22,2\%$, а у тварин з ЕЦД – на $22,4\%$ [14]. Введення інсуліну здоровим тваринам викликало двофазні зміни ВАВР за рН. На 5 хв реакції на інсулін ВАВР за рН збільшилась, а починаючи з 15 хв реакції упала нижче вихідної величини. У тварин з ЕЦД ВАВР за рН також збільшувалась на 5 хв реакції на інсулін, але далі вона залишалась вищою від вихідного рівня (табл.). Різниця в зрушеннях цього показника у відповідь на введення інсуліну в обох групах тварин була в тому, що у тварин з ЕЦД зникла фаза зниження ВАВР за рН, тобто виділення іонів H^+ у тварин з ЕЦД залишалось близьким до вихідного рівня. У здорових тварин на 5 хв після введення інсуліну збільшилась ВАВР за pO_2 та за насиченням киснем крові, а починаючи з 15 хв реакції величина ВАВР за цими показниками упала нижче вихідного рівня. Інші закономірності мали місце в зрушеннях ВАВР за pO_2 та за насиченням киснем крові в реакції на інсулін у тварин з ЕЦД. Протягом перших 5 хв ВАВР за pO_2 та за насиченням киснем крові зросла і залишилась вищою від вихідного рівня до кінця спостереження. Тобто, у тварин з ЕЦД зникла і фаза зниження ВАВР за pO_2 та за насиченням киснем крові, яка мала місце у здорових тварин в реакції кровообігу на інсулін. Відсутність фази зменшення ВАВР за pO_2 та за насиченням киснем крові в дослідях на тваринах з ЕЦД після введення інсуліну зумовлена тим, що у цих тварин були посилені позитивні інотропні і послаблені від'ємні іно- та хронотропні впливи інсуліну на серце. Це супроводжувалось обмеженням чи повною відсутністю характерного для здорових тварин зменшення інсуліном поглинання кисню міокардом та збільшення насичення киснем крові з вінцевого синусу [27, 28]. Зростання ВАВР за рН, pO_2 та за насиченням киснем крові у тварин при ЕЦД свідчило про збільшення поглинання кисню кардіоміоцитами за умови посилення скорочувальної функції серця та підвищенні загального периферичного судинного опору у тварин з ЕЦД. Під впливом інсуліну у тварин з ЕЦД не так виразно, як у здорових тварин, зменшувалось виділення CO_2 кардіоміоцитами, показники дефіциту буферних основ та ВАВР за CO_2 та ВЕ (на $0,7 \pm 0,2$ ммоль/л плазми та на $0,7 \pm 0,3$ ммоль/л крові, відповідно). Вірогідно, це обумовлено тим, що у тварин з ЕЦД інсулін майже не зменшував поглинання ВЖК міокардом, як це мало місце у

здорових тварин. Поглинання ВЖК кардіоміоцитами здорових тварин більш ніж в два рази зменшилось по відношенню до вихідного рівня внаслідок інгібування їх окиснення в міокарді. Якщо в контролі через 30 хв після введення інсуліну ВАВР за ВЖК становила $0,8 \pm 0,03$ ммоль/л крові при величині вихідного рівня $0,20 \pm 0,03$ ммоль/л крові, то у тварин з ЕЦД величина ВАВР за ВЖК змінювалась незначно: $0,39 \pm 0,06$ ммоль/л крові – до введення та $0,35 \pm 0,09$ ммоль/л крові – у вихідному стані [14].

Такий характер змін величин ВАВР досліджуваних показників узгоджується з даними багатьох клінічних та експериментальних досліджень, які свідчать про те, що інсулін посилює скоротливу функцію міокарда при цукровому діабеті [29-31], тоді як за фізіологічних умов інсулін, навпаки, підвищує активність холінергічної системи, пригнічує адренергічну реактивність і послабляє скоротливу функцію серця [32]. Можливо, що підсилююча дія інсуліну на міокард при цукровому діабеті частково обумовлена поліпшенням процесів утилізації глюкози в міокарді, підвищенням трансмембранного транспорту іонів та нормалізацією ряду внутрішньоклітинних процесів [17-20]. Однак більш вірогідною є альтернативна гіпотеза, згідно з якою розбіжності в дії інсуліну на показники метаболізму міокарда, КЛР та газового стану крові у здорових тварин та тварин з ЕЦД обумовлені специфікою змін взаємодії інсуліну з ендотелійзалежними адренергічними та холінергічними механізмами регуляції функції серця, коронарного та системного кровообігу.

Література

1. Fumelli P., Romangoni F., Fumelli C., Boemi M. Diabetes mellitus and chronic heart failure // Arch. Geront. Geriatrics. 1996, 23, N 3, 277-281.
2. Rösen P. Diabetische Kardiopathie. Ein pathophysiologisches Konstrukt oder Wirklichkeit? // Nieren- und Hochdruckkrankh. 2000, 29, N 10, 477-487.
3. Gupta S., Sussman L., McArthur C. et al. Endothelium-dependent inhibition of Na^+ - K^+ -ATPase activity in rabbit aorta by hyperglycemia: possible role of endothelium-derived nitric oxide // Diabetes. 1992, 41, Suppl. N 1, C129.
4. Соколов Е.И., Зайчикова О.С. Диабетическое сердце: метаболические причины развития кардиомиопатии // Пробл. эндокринологии. 1996, № 6, 20-26.
5. Jandehit-Dahm K., Hannan K.M., Fareilly C.A. et al. Diabetes-induced vascular hypertrophy is accompanied by activation of Na^+/H^+ exchange and prevented by Na^+/H^+ exchange inhibition // J. Circ. Res. 2000, 87, N 12, 1133-1140.
6. Other D.J., Austin C.E., Williams R. Adrenergic receptor modulation of platelet aggregation in patients with insulin dependent diabetes mellitus // Diabetic medicine. 1995, 12, Suppl. 2, is. 10, p.S49.
7. Prigent K.L., Lagadic-Gossman D. Effects of pH and Ca^{2+} on Na^+ - K^+ exchange in diabetic rat ventricular myocytes // J. Mol. Cell. Cardiol. 1995, 27, N 6, A121.
8. Нещерет А.П., Яворский Л.А., Литвиненко В.В. и др. О патогенезе нарушенний кислотно-щелочного равновесия при экспериментальном диабете // Эндокринология. К.: Здоров'я, 1979, Вып. 9, 3-10.
9. Хомазюк А.И., Нещерет А.П., Глебова Л.Н. и др. Действие инсулина на функцию и метаболизм миокарда при экспериментальном сахарном диабете // Эндокринология. К.: Здоров'я, 1988, Вып. 18, 36-39.
10. Хомазюк А.И. Экстракорпоральная перфузия и резистография коронарных артерий у животных с интактной грудной клеткой // Пат. физиол. эксперим. терапия. 1986. № 2, 74-78.
11. Цюхно З.И., Славнов В.Н., Панченко Н.И. и др. Функциональные методы исследования в эндокринологии. К.: Здоров'я, 1981. 240 с.
12. Novac M. Colorimetric ultramicromethod of free fatty acids determination // J. Lipid Res. 1965, 6, N 3, 431-433.
13. Hogost H. L-lactate. Determination with lactic dehydrogenase and DPN // H.V. Bergmeyer (ed.) Methods of enzymatic analysis. New York-London: Acad. Press, 1963. 266-270.
14. Гончар И.В. Влияние инсулина на поглощение энергетических субстратов миокар-

- дом при экспериментальном сахарном диабете // Журн. АМН України. 2000, 6, №2, 382-390.
15. Kerr P.M., Suleiman M.S., Halestrap A.P. Reversal of permeability transition during recovery of hearts from ischemia and its enhancement by pyruvate // Amer. J. Physiol. – Heart and Circ. Physiol. 1999, 276, is. 2, H496-H502.
 16. Korvald C., Elvenes O.P., Myrmet T. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo // Amer. J. Physiol. – Heart and Circ. Physiol. 2000, 278, is.4, H1345-H1351.
 17. Жуплатов С.Б., Трусов В.В. Особенности кардиогемодинамики при сахарном диабете // Пробл. эндокринологии. 1995, 41, № 2, 6-8.
 18. Жалко-Титаренко В.Ф. Водно-электролитный обмен и кислотно-основное состояние в норме и при патологии. К.: Здоровье, 1989. 199 с.
 19. Czech N.P. Insulin action // Amer. J. Med. 1981, 70, N 1, 142-150.
 20. Sultan A.M.N., Khan Z.A. The impact of physiological insulin concentration and depletion on the metabolism of glucose, endogenous glycogen and triglycerides in the isolated perfused heart // Biochem. Cell. Biology. 1997, 75, N 3, 183-190.
 21. Moore R.D. Elevation of intracellular pH by insulin in frog skeletal muscle // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1979, 91, N 9, 900-904.
 22. Moore R.D. Stimulation of $\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchange by insulin // Biophys. J. 1981, 33, N 2, 203-210.
 23. Klip A., Ramlal T., Cragoe E.J.J. Insulin induced cytoplasmic alcalinization and glucose transport in muscle cells // Am. J. Physiol. 1986, 250, N 7, C720-C728.
 24. Moore R.D., Fidelman M.L., Seeholzer S.H. Corelation between insulin action upon glycolysis and change in intracellular pH // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1979, 91, N 1, 905-910.
 25. Moore R.D., Gupta R.K. Effects of insulin on intracellular pH as observed by ^{31}P NMR spectroscopy // J. Quantum Chem. 1980, N 7, 83-92.
 26. Goguen J.M., Halperin M. Can insulin administration cause acute metabolic acidosis in vivo! An experimental study in dogs // Diabetologia. 1993, 36, N 9, 813-816.
 27. Нещерет А.П. Изменения адренергических механизмов регуляции деятельности сердца и коронарного кровообращения при экспериментальном сахарном диабете // Кардиология. 1985, XXV, № 4, 94-98.
 28. Хомазюк А.І. Взаємодія інсуліну і контрінсулінових гормонів у регуляції кровопостачання, метаболізму та функції міокарда // Ендокринологія. 1996, 1, № 1, 33-40.
 29. Метревели Д.С., Магреладзе И.И, Орджоникидзе С.П., Саришвили М.И. Влияние компенсации сахарного диабета на сократительную функцию и массу левого желудочка по данным эхокардиографии // Терап. архив. 1982, 54, № 10, 18-21.
 30. Downing G.E., Lee I.C. Effect of insulin on ventricular function in diabetic lambs with acidosis // Am. J. Physiol. 1981, 241, N 3, 401-407.
 31. Fein F.S., Strobeck J.E., Malhotra A.R., Scheuer J.H. Reversibility of diabetic cardiomyopathy with insulin in rats // Circulat. Res. 1981, 249, N 6, 1251-1261.
 32. Хомазюк А.І., Нещерет О.П., Шепеленко І.В. Вплив інсуліну на діяльність серця, вінцевий та системний кровообіг // Фізіол. журн. 1994, 40, № 3-4, 3-9.

Особенности изменений кислотно-щелочного равновесия и газового состава крови сердца на введение инсулина у животных с экспериментальным сахарным диабетом
Н.В.Охрименко, А.П.Нещерет, И.В.Гончар, А.И.Хомазюк
Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

В опытах на собаках с экспериментальным сахарным диабетом *in vivo* выполнены исследования влияния инсулина на кислотно-щелочное равновесие и газовый состав артериальной и венозной крови сердца. Через 1-2 месяца после одноразового введения аллоксана (75 мг/кг массы 5% -го водного раствора) проводили катетеризацию и экстракорпоральную перфузию огибающей ветви левой коронарной артерии, катетеризацию и постоянный дренаж венозного синуса без открытия грудной полости. В пробах коронарной венозной и артериальной крови определяли показатели кислотно-щелочного равновесия и газового состава (газоанализатор "Corning-166"). Установлено, что после внутривенного введения инсулина (1 МЕ/кг массы) животным с аллоксановым диабетом на фоне гипогликемии наблюдали значительное ослабление изменений кислотно-щелочного равновесия и поглощения кислорода миокардом при сравнении со здоровыми животными. Это обусловлено тем, что у животных с аллоксановым диабетом инсулин в меньшей мере снижал поглощение свободных жирных кислот миокардом и сократительную функцию сердца. Выявленные различия в действии инсулина на показатели кислотно-щелочного равновесия, газового состава крови и метаболизма миокарда здоровых животных и животных с аллоксановым диабетом объясняются спецификой изменений взаимодействия инсулина с эндотелийзависимыми адренергическими и холинергическими механизмами регуляции функции сердца.

Ключевые слова: кислотно-щелочное равновесие, газовый состав крови, инсулин, метаболизм сердца, экспериментальный сахарный диабет.

Peculiarities of changes in acid-base balance and gases in heart blood on insulin injection in animals with experimental diabetes

N.V. Okhrimenko, A.P. Nescheret, I.V. Gonchar, A.I. Khomaziuk
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

The investigation of insulin effect on the acid-base balance and the gas contents in arterial and venous blood of the heart was carried in the experiments in dogs with alloxan diabetes *in vivo*. In 1-2 months after a single intravenous injection of alloxan (75 mg/kg weight, 5% sol.) the catheterization and extracorporeal perfusion of the circumflex branch of the left coronary artery, catheterization and continuous drainage of the coronary sinus with the close chest were performed. The components of acid-base balance and gas contents (pH/Blood Gas Analyser "Corning-166") were determined. A significant decrease in the changes of acid-base balance and myocardium oxygen uptake after intravenous insulin administration (1,0 IU/kg weight) were observed in animals with alloxan diabetes against the background of hypoglycemia in comparison with healthy dogs. It is caused by less insulin decrease of the myocardium uptake of free fatty acid and the heart contractility in animals with alloxan diabetes. The obtained differences in insulin effect on the acid-base balance, the blood gas structure and metabolism of the myocardium in healthy animals and those with alloxan diabetes are explained by specific endothelium-dependent adrenergic and cholinergic mechanisms regulating the heart functions.

Key words: acid-base balance, contents of gases in the blood, insulin, metabolism of the myocardium, experimental alloxan diabetes.

(Надійшла 11.09.2003)

ЕНДЕМІЯ ЗОБА СЕРЕД ДІТЕЙ ХАРКІВСЬКОЇ, ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ, ДОНЕЦЬКОЇ ОБЛАСТЕЙ ТА АВТОНОМНОЇ РЕСПУБЛІКИ КРИМ

І.А.Лузанчук*, В.І.Кравченко, В.І.Турчин

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна

Проведено епідеміологічне дослідження стану щитоподібної залози у дітей в трьох областях південного і південно-східного регіонів України та Автономної Республіки Крим, охоплено спостереженням 1234 учнів обох статей у віці 8-10 років. В школах міст Харків, Валки, Куп'янськ, Лозова Харківської області оглянуто 304 учні, в містах Дніпропетровськ, Павлоград, Нікополь, П'ятихатки Дніпропетровської області – 315 дітей, в містах Донецьк, Слав'янськ, Сніжне, Маріуполь Донецької області – 284 школяра та у містах Сімферополь, Джанкой, Бахчисарай, Ялта Автономної Республіки Крим – 331 дитину. Ступінь збільшення щитоподібної залози визначався пальпаторно і за допомогою ультразвукової діагностики. Йодна недостатність оцінювалась за рівнем екскреції йоду із сечею. Вимірювались антропометричні показники. Оцінка результатів обстеження здійснювалась відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я і Міжнародної ради з контролю за йододефіцитними захворюваннями. Виявлено, що захворюваність на ендемічний зоб серед дитячого населення в різних містах Харківської області, за даними ультразвукових досліджень, у середньому складає 14,1 %, але вона неоднорідна і коливається в різних населених пунктах від 5,5 % до 20,3 %. В Дніпропетровській області цей показник сягає 12,1 %, в Донецькій – 7,4 % та Автономній Республіці Крим – 15,2 %. Рівень екскреції йоду із сечею свідчить про те, що більшість населення – 52,7 % в Харківській області, 55,5 % – в Дніпропетровській, 62,7 % – в Донецькій області та 71,6 % – в Автономній Республіці Крим знаходиться у зоні слабкої і помірної йодної недостатності. Обстежені області можна віднести до місцевостей з недостатністю йоду в навколишньому середовищі.

Ключові слова: діти, щитоподібна залоза, йодна недостатність, ендемічний зоб, екскреція йоду із сечею.

Вивчення ступеня йодної недостатності (ЙН) та захворювань, що виникають внаслідок дефіциту йоду, і розробка методів їх профілактики продиктовані сучасним рівнем світових вимог. Ще у 1915 р. D. Marine зазначав, що "Ендемічному зобу легше запобігти ніж будь-якому іншому захворюванню". У всіх країнах проводяться дослідження вмісту йоду в навколишньому середовищі, зокрема у воді, харчових продуктах; екскреції йоду з сечею; вивчається захворюваність на ендемічний зоб та іншу патологію щитоподібної залози (ЩЗ); впроваджуються на державному рівні програми профілактики та ліквідації йододефіцитних захворювань (ЙДЗ). Основними координаторами цих програм є відповідні Національні комітети, координаційні Ради, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародний дитячий фонд, Міжнародна рада з контролю за захворюваннями, спричиненими йодною недостатністю (International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders – ICCIDD). У таких країнах як Швеція, Фінляндія, Норвегія, Австрія, Англія програми з профілактики ЙДЗ працюють досить успішно, в результаті чого захворюваність на ендемічний зоб у цих країнах мінімальна.

Дослідження, які виконувались нами раніше (більшою мірою в Північно-

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, вул. Вишгородська,69, 04114 Київ, Україна

му, Західному, частково в Центральному регіоні), показали наявність йодного дефіциту в різних областях України [9-12]. Йодне забезпечення населення південної та південно-східної частин України оцінюється вперше.

Матеріали і методи дослідження

Обстеження дітей до розгортання йодної профілактики (наприкінці 2000 року) проведено в трьох областях південної і південно-східної частин України та Автономної Республіки (АР) Крим. Дослідження здійснювались в організованих колективах (школах) виїзними експедиційними бригадами. Для обстеження відбирались діти віком 8-10 років – для виключення пубертатного впливу на розмір ЩЗ. Оглянуто 304 учні в школах міст Харків, Валки, Куп'янськ, Лозова Харківської області, 315 дітей – в містах Дніпропетровськ, Павлоград, Нікополь, П'ятихатки Дніпропетровської області, 284 школяра – в містах Донецьк, Слав'янськ, Сніжне, Маріуполь Донецької області та 331 учня – в містах Сімферополь, Джанкой, Бахчисарай, Ялта АР Крим. Загалом кількість обстежених складала 1234 дитини, їх розподіл по населених пунктах та відповідно до віку і статі наведено в табл 1.

Таблиця 1. Розподіл дітей за віком і статтю по населених пунктах

Населені пункти	Хлопчики, років			Дівчатка, років			Всього в містах
	8	9	10	8	9	10	
м. Харків	14	20	6	15	13	12	80
м. Валки	15	20	5	12	8	7	67
м. Куп'янськ	5	26	15	9	7	22	84
м. Лозова	10	13	14	11	12	13	73
Харківська область	44	79	40	47	40	54	304
м. Дніпропетровськ	8	12	6	7	26	8	67
м. Павлоград	12	10	19	7	10	28	86
м. Нікополь	5	18	15	13	17	18	86
м. П'ятихатки	11	9	13	15	18	10	76
Дніпропетровська область	36	49	53	42	71	64	315
м. Донецьк	6	6	21	4	9	18	64
м. Слав'янськ	9	22	7	6	15	14	73
м. Сніжне	10	7	4	25	17	7	70
м. Маріуполь	5	9	25	5	9	24	77
Донецька область	30	44	57	40	50	63	284
м. Сімферополь	12	19	7	10	20	9	77
м. Джанкой	7	32	17	7	21	16	100
м. Бахчисарай	9	13	11	7	21	16	78
м. Ялта	10	18	9	13	16	10	76
АР Крим	38	82	44	46	66	55	331
Всього	148	254	194	176	223	238	1234

Стан щитоподібної залози визначався відповідно до критеріїв Міжнародної класифікації захворювань Всесвітньої організації охорони здоров'я [1]. Ультразвукові обстеження виконували за допомогою апарата "KONTRON" із використанням лінійного датчика з частотою 7,5 MHz. Розміри залози визначали відповідно до рекомендацій J. Bruun et al. [2]. Вимірювали глибину (d), ширину (w) і довжину (l) кожної частки. Об'єм долі розраховували за формулою: $V(\text{cm}^3) = 0,479 \times d \times w \times l$ (cm), де 0,479 – коефіцієнт поправки на еліпсоїдність. Об'єм ЩЗ дорівнював сумі об'ємів двох долей. Вміст йоду в сечі визначався відповідно до реакції Sandell-Kolthoff [3] за методом Dunn et al. [4]. Вимірювали зріст та вагу тіла – як показники фізичного розвитку дітей. З'ясовували вживання ними препаратів, що містять йод, та морепродуктів.

Результати дослідження та їх обговорення

Зважаючи на простоту та доступність методу пальпаторного дослідження, останній рекомендований ВООЗ для широкого використання з метою оцінки

ступеня йодного дефіциту. Пальпаторне обстеження ЩЗ в Харківській області показало, що у дітей більшості населених пунктів, безперечно, є збільшення ЩЗ. Найбільша частота зоба (20 %) спостерігалася в місті Харкові серед хлопчиків та в м. Куп'янську серед дівчат (18 %). Жодного випадку зоба не виявлено серед дівчаток м. Валки. В Дніпропетровській області найменша частота зоба спостерігалась в м. Дніпропетровську – 4 % у хлопчиків та 5 % у дівчат. Найвища частота зоба виявлена в м. Нікополь – 16 % у хлопчиків та 21 % у дівчат, де також виявлено один випадок зоба II ступеня. При пальпаторному обстеженні ЩЗ дітей Донецької області у 93 % з них встановлені нормальні розміри залози, але згідно з висновками ВООЗ частота зоба більше 5 % може свідчити про наявність йодного дефіциту. Гірські ландшафти Криму наводять на думку про ендемічність регіону, з іншого боку, наявність моря та достатньої кількості морепродуктів, спростовують її. Збільшені розміри ЩЗ були в 11 % дітей всіх населених пунктів Криму, в деяких з них – Джанкой, Бахчисарай – виявлено збільшення ЩЗ у 16-18 % дітей (табл. 2).

Таблиця 2. Розподіл обстежених за ступенем пальпаторно виявленого збільшення щитоподібної залози

Регіон	Стать	Ступінь збільшення щитоподібної залози							
		0		1А		1Б		2	
		п	%	п	%	п	%	п	%
Харківська область	ч	149	91,41	11	6,75	3	1,84	0	0,00
	ж	127	90,07	9	6,38	5	3,55	0	0,00
	ч+ж	276	90,79	20	6,58	8	2,63	0	0,00
Дніпропетровська область	ч	122	88,41	13	9,42	3	2,17	0	0,00
	ж	158	89,27	14	7,91	4	2,26	1	0,56
	ч+ж	280	88,89	27	8,57	7	2,22	1	0,32
Донецька область	ч	125	95,42	5	3,82	1	0,76	0	0,00
	ж	140	91,5	8	5,23	4	2,61	1	0,65
	ч+ж	265	93,31	13	4,58	5	1,76	1	0,35
Автономна Республіка Крим	ч	145	88,41	18	10,98	1	0,61	0	0,00
	ж	150	89,82	12	7,19	4	2,40	1	0,60
	ч+ж	295	89,12	30	9,06	5	1,51	1	0,30

Для об'єктивізації спостережень після пальпаторних досліджень здійснювали вимірювання об'ємів ЩЗ за допомогою ультразвукової діагностики (УЗД). В усіх оглянутих дітей ЩЗ мала однорідну ехоструктуру, в середньому об'єми її були на 3-4 кубічних сантиметри менші від норми для даного віку дітей.

Міжнародною радою по боротьбі з йододефіцитними захворюваннями (ICCID) визначені граничні верхні розміри ЩЗ, перевищення яких свідчить про наявність зоба [7]. Ці норми встановлені в результаті багаточисельних досліджень в різних країнах Європи та закріплені за конкретним віком дитини, а також запропоновані нормативи для відповідної площі тіла. Раніше нами використовувались вікові норми. Враховуючи те, що об'єм ЩЗ залежить не тільки від віку дитини, але й більшою мірою від фізичного розвитку, тому розраховувався об'єм ЩЗ для індивідуальної площі поверхні тіла. Зіставлення індивідуальних розмірів ЩЗ з цими показниками дало змогу виявити поширення зоба серед обстежених. Частота збільшених об'ємів ЩЗ, які вищі за вікові норми та відповідні норми для поверхні тіла, наведені в табл. 3.

В цілому, за даними УЗД, частота зоба становила 7,0-27,1 % в Харківській області, 6,8-32,6 % – в Дніпропетровській, 5,2-13,9 % – в Донецькій області, 6,0-24,5 % –

Таблиця 3. Частота збільшених об'ємів щитоподібної залози, які вищі за норми ICCIDD (%)

Регіон	Стать	Частота збільшених об'ємів ЩЗ при зіставленні	
		з віковими показниками	з показниками для площі тіла
Харківська область	ч	20,37	27,16
	ж	7,09	14,89
	ч+ж	14,19	21,45
Дніпропетровська область	ч	18,84	32,61
	ж	6,86	17,14
	ч+ж	12,14	23,96
Донецька область	ч	8,53	13,95
	ж	6,58	5,26
	ч+ж	7,47	9,25
Автономна Республіка Крим	ч	24,54	22,70
	ж	6,06	10,91
	ч+ж	15,24	16,77

в АР Крим. Найвищий відсоток зоба спостерігався серед хлопчиків АР Крим та хлопчиків, що проживають в Харківській області. Збільшення паренхіми ЩЗ найчастіше відбувається при хронічній недостатності надходження йоду, як субстрату для синтезу тиреоїдних гормонів. Виходячи з наших спостережень, поширеність ендемічного зоба відповідає слабкому та помірному ЙД.

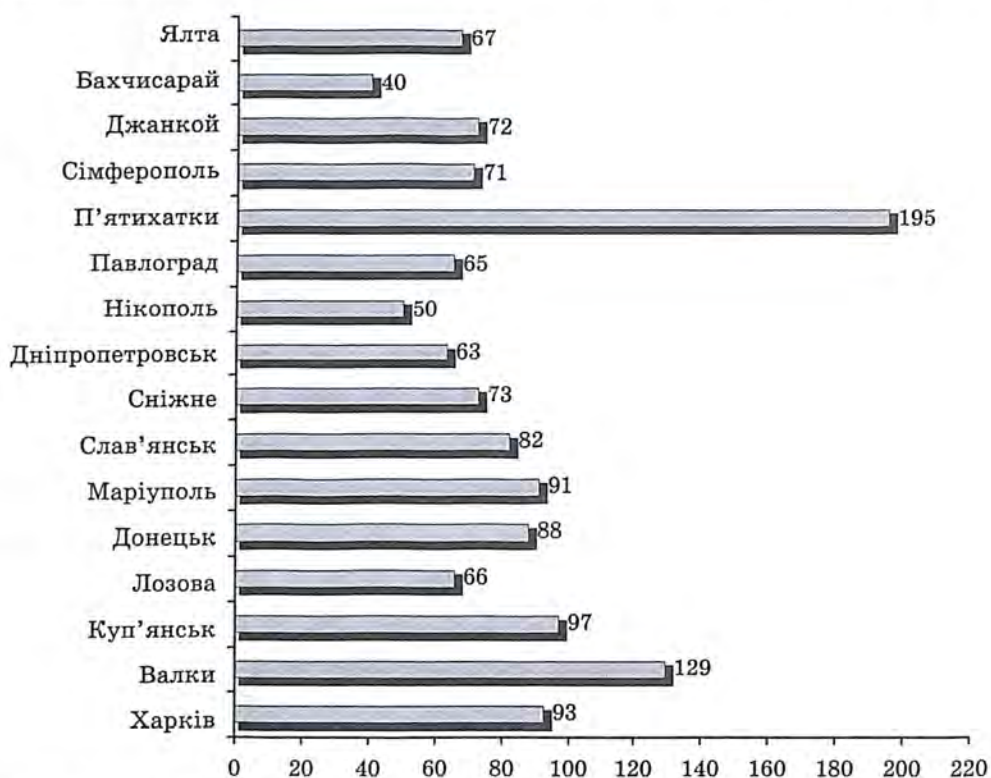
Кількість йоду, що надійшла в організм, відображається у показнику екскреції йоду із сечею. Відповідно до весвітніх критеріїв, йодурія менше 20 мкг/л відповідає тяжкій формі йододефіциту, 20-49 мкг/л – середній тяжкості, 50-99 – легкій формі. Рівень йоду в сечі, що перевищує 100 мкг/л, свідчить про нормальну концентрацію йоду в організмі і навколишньому середовищі. Були проаналізовані проби сечі дітей із усіх обстежуваних населених пунктів. Істотних відмінностей у показниках екскреції йоду із сечею в залежності від статі не виявлено. У різноманітних вікових категоріях іноді спостерігаються деякі розбіжності, що можуть бути пов'язані з відмінностями в харчуванні та інших чинниках (табл. 4).

Проведені лабораторні дослідження показали, що значна частина населення – біля 52,7 % в Харківській області, 55,5 % – в Дніпропетровській, 62,7 %

Таблиця 4. Вміст йоду в сечі обстежених дітей

Регіон	Стать	Рівень екскреції йоду з сечею, мкг/л							
		<20		20-50		50-100		>100	
		п	%	п	%	п	%	п	%
Харківська область	ч	3	1,92	17	10,90	51	32,69	85	54,49
	ж	2	1,45	34	24,64	53	38,41	49	35,51
	ч+ж	5	1,70	51	17,35	104	35,37	134	45,58
Дніпропетровська область	ч	14	11,57	26	21,49	43	35,54	38	31,40
	ж	16	10,00	32	20,00	55	34,38	57	35,63
	ч+ж	30	10,68	58	20,64	98	34,88	95	33,81
Донецька область	ч	0	0,00	16	13,11	60	49,18	46	37,70
	ж	1	0,75	25	18,80	59	44,36	48	36,09
	ч+ж	1	0,39	41	16,08	119	46,67	94	36,86
Автономна Республіка Крим	ч	7	4,29	45	27,61	75	46,01	36	22,09
	ж	13	8,07	48	29,81	64	39,75	36	22,36
	ч+ж	20	6,17	93	28,70	139	42,90	72	22,22

– в Донецькій області та 71,6 % – в АР Крим перебувають за умов слабкої і помірної йодної недостатності. Наявність ЙД слабого та помірнього ступеня підтвердив і розрахунок спеціального показника – медіани екскреції йоду із сечею (малюнок).



Малюнок. Медіана екскреції йоду із сечею (мкг/л).

Найнижчу величину визначено в м. Бахчисарай Автономної Республіки Крим, яка відповідає помірному ступеню ЙД. Медіана у всіх інших населених пунктах орієнтує на слабкий ЙД. Тільки в окремих поселеннях – м. Валки Харківської області та П'ятихатки Дніпропетровської області спостерігається достатнє надходження йоду в організм.

Таким чином, у дітей, які проживають в Харківській, Дніпропетровській, Донецькій області та Автономній Республіці Крим спостерігається недостатнє надходження йоду в організм. Вказані області можуть бути оцінені як місцевості з наявністю слабого та помірнього ступеня ЙД.

Література

1. WHO, UNISEF, ICCIDD. 1993. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programme. WHO\ NUT 93.1,1-33.
2. Brunn J., Blocjk U., Ruf J. et al. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels real-time-sonographie // Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1981, 106, 1338-1340.
3. Sandell E.B., Kolthoff I.M. Micro determination of iodine by a catalytic method // Microchemica Acta . 1937, 1, 9-25.
4. Dunn J.T., Grutchfield H.E., Gutekunst R., Dunn A.D. Methods for measuring iodine in urine // International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Netherlands, 1993. 71 p.
5. Delange F., Bastani S., Benmiloud M. et al. Definition of endemic goiter and cretinism.

Classification of goiter size and severity of endemias, and survey techniques // In: J.T.Dunn, E.A.Pretell, C.H.Daza, F.E.Vitery (eds.). Towards the Eradication of Endemic Goiter, Cretinism, and Iodine Deficiency. Washington: PAHO/WHO Scientific Publication, No. 502, 1986, p. 373.

6. Pardede L.V., Hardjowasito W., Gross R. et al. Urinary iodine excretion is the most appropriate outcome indicator for iodine deficiency at field conditions at district level // J. Nutr. 1998, 128, N 7, 1122-1126.
7. Delange F., Benker G., Caron Ph. et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standartization of values for assessment of iodine deficiency // Europ. J. Endocr. 1997, 136, 180-187.
8. Герасимов Г.А. Преодоление последствий дефицита йода: зарубежный опыт // Сб. статей. М., 1999, 7-20.
9. Тронько М.Д., Кравченко В.І., Турчин В.І. та ін. Йодний дефіцит і стан щитовидної залози у дітей північних регіонів Київської області, що постраждали внаслідок Чорнобильської аварії // Ендокринологія. 1999, 4, № 1, 4-10.
10. Тронько М.Д., Кравченко В.І., Бертоліні Р. та ін. Частота зоба та йодної недостатності у дітей і підлітків з радіаційно забруднених районів Житомирської області // Ендокринологія. 2002, 7, № 2, 154-161.
11. Тронько М.Д., Кравченко В.І., Бертоліні Р. та ін. Йодне забезпечення та ендемія зоба у дитячого населення північного регіону України // Журн. АМН України. 2003, 9, № 1. 52-61.
12. Кравченко В.І., Тронько М.Д., Мельниченко В.М. та ін. Вивчення йодної забезпеченості дітей м. Києва // Лікарська справа. 2002, № 8, 59-62.

Эндемия зоба среди детей Харьковской, Днепропетровской, Донецкой областей и Автономной Республики Крым

И.А.Лузанчук, В.И.Кравченко, В.И.Турчин

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

Проведено епидемиологическое исследование состояния щитовидной железы у детей из трех областей южного и юго-восточного регионов Украины и Автономной Республики Крым, охвачено наблюдением 1234 учеников в возрасте 8-10 лет. Осмотрено 304 ученика в школах городов Харьков, Валки, Купянск, Лозовая Харьковской области, 315 детей – в городах Днепропетровск, Павлоград, Никополь, Пятихатки Днепропетровской области; 284 школьника – в городах Донецк, Славянск, Снежное, Мариуполь Донецкой области и 331 ученика – в Симферополе, Джанкое, Бахчисарае, Ялте Автономной Республики Крым. Степень увеличения щитовидной железы определялась пальпаторно и с помощью ультразвуковой диагностики. Йодная недостаточность оценивалась по уровню экскреции йода с мочой. Проводились антропометрические исследования. Результаты оценивались в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Международного совета по контролю за йододефицитными заболеваниями (ICCIDD).

Установлено, что заболеваемость эндемическим зобом среди детского населения в разных городах Харьковской области, по данным ультразвуковых исследований, в среднем составляет 14,1 %, она неоднородна и имеет отличия в разных населенных пунктах от 5,5 % до 20,3 %. В Днепропетровской области этот показатель равен 12,1 %, в Донецкой – 7,4 % и в Автономной Республике Крым – 15,2 %. Уровень экскреции йода с мочой свидетельствует о том, что преобладающая часть населения – 52,7 % в Харьковской области, 55,5 % – в Днепропетровской, 62,7 % – в Донецкой области и 71,6 % – в Автономной Республике Крым проживает в условиях слабого и умеренного йодного дефицита. На основании клинического и лабораторного анализа сделан вывод, что в исследованных областях наблюдается недостаточность йода в окружающей среде. **Ключевые слова:** дети, щитовидная железа, йодная недостаточность, эндемический зоб, экскреция йода с мочой.

Goiter endemia among children of Kharkiv, Dnipropetrovsk, Donetsk regions, and Autonomous Republic of Crimea

I.A. Luzanchuk, V.I. Kravchenko, V.I. Turchyn

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

An epidemiological study of thyroid status has been conducted in children from three regions of Southern, South-Eastern territories of Ukraine, and Autonomous Republic of Crimea. 1234 schoolchildren aged 8 to 10 years were involved in a follow-up. The following number of pupils have been examined: 304 from schools of the towns of Kharkiv, Valky, Kupyansk, Lozova (Kharkiv region); 315 from the towns of Dnipropetrovsk, Pavlograd, Nikopil, Pyatikhatky (Dnipropetrovsk region); 284 from the towns of Donetsk, Slavyansk, Snizhne, and Mariupol (Donetsk region); and 331 pupils from Simferopol, Dzhankoy, Bakhchisarai, Yalta (Autonomous Republic of Crimea).

The degree of thyroid enlargement was determined by palpation and using ultrasound diagnosis. Iodine deficiency was assessed according to the level of urinary iodine excretion. Anthropometric investigations were carried out. Results assessment was made according to the recommendations of WHO and ICIDD (International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders).

It has been established that endemic goiter incidence in children population in different towns of Kharkiv region according to US data averaged 14.1 %; in general, the incidence was non-homogeneous and differed depending on the locality, being within the range 5.5 to 20.3%; the incidence was 12.1 % for Dnipropetrovsk region, 7.4 % for Donetsk region, and 15.2 % for the Autonomous Republic of Crimea. The level of urinary iodine excretion indicated that predominant part of population (52.7 % in Kharkiv region, 55.5 % in Dnipropetrovsk region, 62.7 % in Donetsk region, and 71.6 % in the Autonomous Republic of Crimea) are living under conditions of mild and moderate iodine deficiency. Basing on clinical and laboratory analysis the authors conclude that the regions under study are characterized by iodine deficiency in the environment.

Key words: children, thyroid gland, iodine deficiency, endemic goiter, urinary iodine excretion.

(Надійшла 26.11.2003)

СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ У ЮНИХ ВАГІТНИХ ЖІНОК

Л.П.Шелестова*

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України,
83003 Донецьк, Україна

Субклінічному гіпотиреозу в наш час приділяють особливу увагу. Його поширеність відчутно зростає, переважно в осіб жіночої статі у періоди гормональної перебудови організму на тлі підвищеної потреби в тиреоїдних гормонах – у пубертатний період і період гестації. Оскільки поєднання вагітності і субклінічного гіпотиреозу у підлітків є одним з найменш висвітлених питань медицини, метою нашого дослідження стало вивчення особливостей клінічного анамнезу у 105 юних вагітних із субклінічним гіпотиреозом і у 40 здорових юних першовагітних. Отримані нами дані, які збігаються з літературними, свідчать про те, що субклінічний гіпотиреоз у юних вагітних з несформованою нейроендокринною системою розвивається на тлі обтяженого інфекційно-соматичного, акушерсько-гінекологічного анамнезу, попередньої тиреоїдної і спадкової патології. Юний вік і вагітність є чинниками ризику щодо розвитку субклінічного гіпотиреозу.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз, вагітність, підлітки, клініка, анамнез.

За останнє десятиліття в Україні відзначається зростання числа захворювань щитоподібної залози більше ніж у 3 рази [1], причому найбільш розповсюдженим є дифузний нетоксичний зоб, що виявляється в період гормональної перебудови і підвищеної потреби в тиреоїдних гормонах, наприклад, у пубертатний період, у період вагітності і годівлі груддю [2-4]. Існує думка, що у людей з дифузним нетоксичним зобом відзначається гіпотиреоз різного ступеня виразності – від прихованого (субклінічного) до явного [4].

Субклінічному гіпотиреозу в даний час стали приділяти особливу увагу, тому що звичайно він виявляється під час вагітності [1, 5]. Так, на думку закордонних і вітчизняних авторів, субклінічний гіпотиреоз відноситься до чинників, що ускладнюють перебіг вагітності і пологів, збільшують ризик перинатальної патології [2, 3, 5-8].

Поєднання вагітності і субклінічного гіпотиреозу у підлітків є одним з найменш вивчених питань медицини, хоча доведено, що жінки в 10-17 разів частіше, ніж чоловіки, страждають від тиреоїдних порушень і значна частина цих змін досягає піка в пубертатному періоді [1, 3, 9, 10].

Метою даного дослідження було вивчення особливостей клінічного анамнезу у юних вагітних із субклінічним гіпотиреозом.

Матеріали та методи

Обстежено 145 юних вагітних 15-18 років, що знаходилися під спостереженням у жіночій консультації чи в акушерському стаціонарі, з них в основну групу увійшли 105 юних вагітних із субклінічним гіпотиреозом, контрольну групу склали 40 здорових юних вагітних.

Проведено клінічне, бактеріологічне, бактеріоскопічне обстеження цих жінок.

Для відображення ступеня збільшення щитоподібної залози тепер використовуються критерії, запропоновані ВООЗ [11]. Всім вагітним основної групи виконували

*Адреса для листування (Correspondence): Донецький державний медичний університет ім. М.Горького, просп. Ілліча, 16, 83003 Донецьк, Україна

ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози за допомогою апарата ALLOKA-SSD-550-7,5 МГц, за традиційною методикою J. Brunn et al. [12].

Діагноз субклінічного гіпотиреозу підтверджувався визначенням у сироватці крові рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) і вільних тиреоїдних гормонів – тироксину (vT_4) і трийодтироніну (vT_3) – імуноферментним методом за допомогою готових комерційних наборів фірми “Хема-Медика” (Москва) і “Тиронд ИФА-ТТГ” (Санкт-Петербург) за інструкціями, що додаються. Використовуючи отримані показники, розраховували інтегральний тиреоїдний індекс (ІТІ) – відношення вмісту гормонів щитоподібної залози до їхнього гіпофізарного регулятора, за формулою:

$$ІТІ = \frac{vT_3 + vT_4}{ТТГ}$$

В нормі ІТІ складає 7,04–27,21, зниження даного показника відображає навіть початкові стадії гіпотиреозу [13].

Для оцінки виразності аутоімунних реакцій при захворюваннях щитоподібної залози визначали аутоантитіла до тканини щитоподібної залози: тиреоглобуліну – за допомогою наборів фірми “ТирондИФА-атТГ” (Санкт-Петербург) і мікросомальної фракції – “EIAgen Anti-TMAb” (Італія).

З метою виявлення деяких чинників, що сприяють виникненню субклінічного гіпотиреозу у пацієток основної групи, ми вважали доцільним вивчити особливості соматичного, алергійного, акушерсько-гінекологічного анамнезу, проаналізувати характер менструальної функції, наявність спадкової схильності до тиреоїдної патології, а також оцінити роль вірусно-бактеріальних інфекцій у розвитку даного захворювання.

Проведено серологічну діагностику вірусних інфекцій шляхом виявлення у сироватці крові антитіл Ig M та Ig G до цитомегаловірусу (ЦМВ) і визначення антитіл до вірусу простого герпесу типу I/II за допомогою імуноферментних тест-систем фірми “BIO-RAD” (Франція), згідно інструкцій, що додаються.

Результати та їх обговорення

За віком юні вагітні розподілилися у такий спосіб: 15-16-літні в основній групі склали 11,4 % (12 пацієток), 17-18-літні – 88,6 % (93 пацієтки), у контрольній групі відповідно – 17,5 % і 82,5 % (7 і 33 вагітних). Істотних розходжень між групами не відзначено ($P > 0,05$).

З погляду роду занять встановлено, що серед обстежених вагітних як основної групи, так і контрольної, найчастіше зустрічалися домогосподарки, що відповідно склали 53,3 % і 47,5 %, практично в 2 рази рідше – працюючі – 13,3 % і 17,5 %, ще менше було учнів і студенток. Розходжень за соціальним станом між пацієтками основної і контрольної груп не спостерігалось ($P > 0,05$).

У структурі перенесених захворювань у пацієток із субклінічним гіпотиреозом переважали вогнища хронічної інфекції носоглотки, такі як хронічний тонзиліт, хронічний фарингіт, гайморит і захворювання дихальної системи – часті гострі респіраторні вірусні інфекції, запалення легень, бронхіти.

Необхідно відзначити, що пацієтки із субклінічним гіпотиреозом у дошкільному віці перенесли по 2–3 дитячі інфекції, причому найчастішими були: вітряна віспа (52,4 %), епідемічний паротит (29,5 %), кір (21,0 %), краснуха (16,2 %). У контрольній групі на наявність даних інфекцій вказували відповідно 22,5 %, 10,0 %, 7,5 % і 2,5 % вагітних.

На підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що пацієтки із субклінічним гіпотиреозом належать до групи людей, які часто хворіють, що, імовірно, свідчить про недостатність протівірусного і протимікробного імунітету у них. Варто звернути увагу на те, що у 22,9 % юних вагітних із субклінічним гіпотиреозом зареєстровані захворювання серцево-судинної системи, у тому числі й уроджені пороки серця. Також спостерігалися захворювання органів травлення, такі як гастродуоденіт (22,9 %), холецистит (12,4 %), гепатит (5,7 %). Інфекції сечовивідних шляхів мали місце в 15,2 % обстежених із субклінічним гіпотиреозом, міопія різного ступеня тяжкості й інші захворювання очей – у 13,3 %.

Висока схильність до алергійних реакцій була виявлена у 24,8 % юних вагітних із субклінічним гіпотиреозом, з них 15,2 % мали алергійні захворювання. На нашу думку, перелічені вище захворювання створюють тло для виникнення субклінічного гіпотиреозу.

Пацієнтки основної групи відзначали, що 2,9 % з них у дитячому віці мали захворювання щитоподібної залози, 16,2 % – у пре- і пубертатному віці – дифузне збільшення щитоподібної залози, 4,8 % – операцію на щитоподібній залозі. Практично кожна третя вагітна вказувала на обтяжений спадковий анамнез. Так, у 22,9 % юних вагітних у найближчих родичів спостерігалися різні захворювання органів ендокринної системи (цукровий діабет, ожиріння, захворювання наднирників), 14,3 % – успадкували захворювання щитоподібної залози від своїх матерів (гіпотиреоз, тиреотоксикоз, операції на щитоподібній залозі, дифузною-нетоксичний зоб). З огляду на те, що вагітність може спровокувати дисфункцію щитоподібної залози, пацієнок з генетичною схильністю до тиреоїдної патології, ювенільною струмою в анамнезі, перенесеними операціями на щитоподібній залозі віднесено до групи ризику щодо розвитку тиреоїдної патології.

Аналіз стану менструальної функції показав, що вік настання менархе у 10,5 % пацієнок основної групи був пізнім, у той час як у всіх обстежених контрольної групи це сталося у віці до 15 років. У 39,0 % обстежених із субклінічним гіпотиреозом спостерігалися порушення менструального циклу, причому найчастішою була альгодисменорея – у 28,6 %. Гіперменорея встановлена у 18,1 % обстежених, опсоменорея – у 14,3 %. Варто вказати на те, що поєднання альгодисменореї з гіперменореєю зафіксоване у 12,4 % обстежених, альгодисменореї з опсоменореєю – у 6,7 %, а гіперменореї з опсоменореєю – у 2,9 %. Нормальний менструальний цикл у пацієнок із субклінічним гіпотиреозом (61,0 %) спостерігався вірогідно рідше, ніж у контролі (92,5 %) ($P < 0,05$). Представлені дані підтверджують існуючу думку [1] про тісний взаємозв'язок тиреоїдної системи та менструальної функції.

У декількох юних вагітних основної групи відзначено обтяжений акушерський анамнез. Дана вагітність була повторною у 20,0 % пацієнок основної групи. Теперішній вагітності передували медичні аборти у 11,4 % випадків, з них у 1,9 % переривання було за медичними показаннями у зв'язку з вадами розвитку плода. Мимовільні аборти і завмерлі вагітності зафіксовані у 7,6 % пацієнок із субклінічним гіпотиреозом, передчасні пологи – у 1,0 %. Обтяжений акушерський анамнез у пацієнок із субклінічним гіпотиреозом дозволяє припустити, що провідна роль в генезі акушерської патології належить тиреоїдній дисфункції.

У структурі генітальної патології обстежених пацієнок переважали запальні процеси піхви і шийки матки. Сальпінгофорит зустрічався в 21,0 % вагітних основної групи і в 7,5 % – контрольної. У пацієнок із субклінічним гіпотиреозом у 1,9 % випадків відмічені операції на яєчниках, у 1,0 % – вузлувата фіброміома матки.

Усі пацієнтки як основної, так і контрольної групи перебували на обліку в жіночій консультації. Причому в I триместрі на облік стали 28,6 % вагітних основної групи і 30,0 % – контрольної групи, у II триместрі – 38,1 і 37,5 %, у III триместрі – 33,3 і 32,5 %, відповідно, тобто відмінностей у часі взяття на облік між групами не спостерігалось ($P > 0,05$).

Серед скарг юних вагітних із субклінічним гіпотиреозом найчастішими були загальна слабкість (68,6 %), швидка стомлюваність (60,0 %), млявість (41,9 %), сонливість (34,3 %). Практично кожна третя пацієнтка скаржилася на закрепи, кожна четверта – на ламкість нігтів, сухість шкіри, погіршення пам'яті, кожна п'ята – на легку пастозність повік та обличчя. Указували на випадання волосся, головний біль, запаморочення, а також мерзлякуватість. Ступінь виразності симптомів і їхніх поєднань у пацієнок були різними.

Варто зауважити, що ці симптоми могли бути проявом самої вагітності за відсутності зниження функції щитоподібної залози, на що вказує наявність їх у контрольній групі. Однак у контролі вони зустрічалися в 3 рази рідше, ніж в основній групі.

Особливу увагу звертаємо на те, що більшість пацієнок із субклінічним гіпотиреозом клінічні симптоми хвороби пов'язували з вагітністю. У зв'язку з цим ми провели цілеспрямований збір анамнезу, який показав, що кожна пацієнтка основної групи ще до настання вагітності відзначала наявність хоча б одного симптому, який характеризує зниження функції щитоподібної залози.

При взятті на облік за вагітністю всі юні пацієнтки були консультовані ендокринологом. При візуально-пальпаторній оцінці щитоподібної залози юних вагітних були отримані попередні дані про форму, розміри, консистенцію і рухливість залози. При клінічному дослідженні у переважаючої частини юних вагітних основної групи (92,4 %) збільшення щитоподібної залози пальпаторно було оцінено як збільшення 1-2-го ступеня. У 7,6 % випадків відзначено 3-й ступінь збільшення щитоподібної залози. У вагітних контрольної групи подібних змін цієї залози не відзначалось.

З метою уточнення стану анатомічної структури щитоподібної залози всім юним вагітним основної групи було зроблене ультразвукове дослідження, при якому діагностовано дифузне збільшення щитоподібної залози.

Відомо, що під час вагітності щитоподібна залоза жінки несе велике навантаження, збільшується функціональна активність залози, і часто саме вагітність може провокувати розвиток субклінічного гіпотиреозу [6, 13]. Імовірно, з цим пов'язано те, що вперше збільшення об'єму щитоподібної залози у 74,3 % юних пацієнок було виявлене саме під час вагітності.

Порівняльний аналіз вмісту гіпофізарно-тиреїдних гормонів показав, що у юних вагітних із субклінічним гіпотиреозом в усіх триместрах спостерігалось збільшення ТТГ і зниження тиреоїдних гормонів ($вТ_3$ і $вТ_4$) порівняно з вагітними контрольної групи (таб.).

Таблиця. Гормональні показники тиреоїдної системи у обстежених юних вагітних (M±m)

Групи	Триместри	ТТГ (мкМЕ/мл)	$вТ_3$ (пмоль/л)	$вТ_4$ (пмоль/л)	ІТІ
Основна	I (n=30)	3,49±0,11 *	5,84±0,24 *	13,00±0,48 *	5,44±0,25 *
	II (n=40)	3,78±0,13 *	5,69±0,30 *	12,02±0,33 *	4,73±0,20 *
	III (n=35)	3,89±0,06 *	5,71±0,14 *	11,67±0,16 *	4,47±0,10 *
Конт- рольна	I (n=12)	1,66±0,17	6,94±0,28	17,78±0,65	15,40±1,93
	II (n=15)	2,36±0,11	6,56±0,21	15,47±0,68	9,41±0,56
	III (n=13)	2,39±0,16	6,36±0,22	15,52±0,61	9,28±0,68

Примітка: * – вірогідна відмінність між показниками основної групи та контролем відповідно триместрам вагітності (P<0,05).

В нашій роботі вперше в якості діагностики субклінічного гіпотиреозу у юних вагітних було запропоновано використання ІТІ [14]. У всіх юних вагітних з субклінічним гіпотиреозом ІТІ знаходився в межах від 3,69 до 7,03 і його середні значення були більше, як в 2 рази нижчими, ніж в контролі. У жодної вагітної не було виявлено підвищення титру антитіл до тиреоглобуліну та до мікросомальної фракції щитоподібної залози.

Проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що вагітність у обстежених жінок протікала на тлі гіпофункції щитоподібної залози.

Електрокардіографічне дослідження показало, що в 36,2 % юних вагітних

із субклінічним гіпотиреозом були виявлені відхилення від норми, які виражалися в зниженні вольтажу, порушенні усіх видів провідності та ритму. Дані результати дозволяють погодитися з думкою дослідників [4, 15-17] про те, що серцево-судинна система є чутливою до дефіциту тиреоїдних гормонів.

Перебіг вагітності в юних обстежених супроводжувався рядом ускладнень, причому в основній групі вони зустрічалися частіше, ніж у контрольній. Серед ускладнень одне з перших місць займала анемія вагітних (основна група – 82,9 %, контроль – 35,0 %). У 68,6 % юних вагітних основної групи і 22,5 % – контрольної відзначалися клінічні прояви загрози переривання вагітності, що було підтверджено даними УЗД. Звертає на себе увагу те, що практично в кожній другій вагітній із субклінічним гіпотиреозом спостерігалася прееклампсія легкого чи середнього ступеня, у кожній третій – набряки вагітних, у кожній четвертій – гіпотонія. На блювоту вказували 13,3 % юних пацієнток основної групи і 2,5 % – контрольної. У 79,0 % обстежених основної групи й у 22,5 % – контрольної вагітність ускладнилася фетоплацентарною недостатністю.

При антенатальному обстеженні стану плода і фетоплацентарного комплексу за допомогою вивчення результатів кардіотокографії та сонографії хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода зі зниженням адаптаційно-приспосувальних можливостей фетоплацентарного комплексу зафіксовані у 40,0 % юних вагітних основної групи й у 17,5 % – контрольної. Внутрішньоутробна затримка розвитку плода (відставання в розмірах на 2–3 тижні гестації) зареєстрована у 5,7 % осіб основної групи.

Наші дослідження підтверджують дані літератури [3, 5, 6, 18] про те, що субклінічний гіпотиреоз негативно впливає на перебіг вагітності і розвиток плода.

Усім вагітним проводили бактеріологічне дослідження виділень з піхви і цервікального каналу на патогенну й умовно-патогенну мікрофлору.

У бактеріальному спектрі умовно-патогенних бактерій переважали різні види стафілококів. Так, *Staphylococcus aureus* був виявлений у 9,5 % пацієнток основної групи, *Staphylococcus epidermidis nonhaemolyticus* – у 30,5 %, *Staphylococcus epidermidis haemolyticus* – у 5,7 %. Відзначено, що *Streptococcus pyogenes* і *Enterococcus* виявлено відповідно в 7,6 і 23,8 % випадків. Частота реєстрації ентеробактерій склала: *Escherichia coli* – 20,0 %, *Klebsiella* – 9,5 %, *Proteus vulgaris* – 8,6 %, *Proteus mirabilis* – 9,5 %. Мікрофлора пологових шляхів здорових вагітних була мізерною.

При бактеріоскопічному дослідженні вмісту піхви лейкоцитоз спостерігався у 27,6 % пацієнток основної групи й у 15,0 % – контрольної.

Серед виділень збудників інфекцій у 60,0 % вагітних із субклінічним гіпотиреозом виявлялися гриби роду *Candida albicans*, що було в 4 рази частіше, ніж у контролі (15,0 %) ($P < 0,05$). Отримані нами результати збігаються з даними літератури [1], які показали, що наявність субклінічного гіпотиреозу є свідченням схильності до розвитку генітального кандидозу.

Частота діагностики гарднерельозу в основній групі досягла 15,2 %, у контролі – 10,0 %, трихомоніазу – 9,5 % і 2,5 %. Також у пацієнток із субклінічним гіпотиреозом (на відміну від контролю) зустрічалися хламідіоз і уреаплазмоз.

При вивченні мікробіоценозу зівя і носа в юних вагітних основної групи у порівнянні з контролем виявлено більш високе мікробне обсіменіння. Так, більше ніж у половини вагітних із субклінічним гіпотиреозом у зівя зустрічалися гриби роду *Candida albicans* – 60,0 %, рідше: *Diphtheroides* – 22,9 % вагітних, *Streptococcus faecium nonhaemolyticus* – 21,0 % і *Klebsiella* – 1,9 %. В той же час у вагітних контрольної групи такі мікроби виявлені не були. Бактеріологічне дослідження слизу з носа показало, що в 6,7 % вагітних основної групи й у 2,5 % – контрольної був виявлений *Staphylococcus aureus*, у 1,9 % основної групи – *Streptococcus pyogenes*.

Наявність вірусної інфекції в обстежених вагітних підтверджується виявленням антитіл Ig G до вірусу простого герпесу у 49,5 % пацієток основної групи, антитіл Ig M – у 29,5 %. У контролі частота реєстрації даних антитіл відповідно склала 25,0 % і 5,0 %. При цьому вірус простого герпесу як I, так і II типу зустрічався в однакового числа вагітних.

При обстеженні юних вагітних щодо ЦМВ, то антитіла Ig G до ЦМВ виявлені в 70,5 % випадків, а в контролі – у 37,5 %. Однак ні в основній, ні в контрольній групах обстежених вагітних не було виявлено антитіл Ig M до ЦМВ. При аналізі отриманих результатів відмічено, що в основній групі в 54,3 % випадків мало місце інфікування як вірусом простого герпесу, так і ЦМВ, тоді як у контролі частота випадків наявності поєднання цих інфекцій склала 20,0 % ($P < 0,05$).

Наші дослідження підтверджують дані інших авторів [1, 3, 6, 13] про поглиблення наявного імунодефіциту і сприяння появі інфекцій при розвитку гіпофункції щитоподібної залози в юних вагітних.

Отримані нами результати збігаються з даними літератури [6, 13, 19] і свідчать про те, що юний вік і вагітність є чинниками ризику розвитку субклінічного гіпотиреозу.

Висновок

У юних вагітних з обтяженим інфекційно-соматичним, акушерсько-гінекологічним анамнезом, попередньою тиреоїдною патологією і спадковою схильністю до неї є недосконалим пристосування тиреоїдної системи до вагітності, у зв'язку з чим, імовірно, у них розвивається субклінічний гіпотиреоз.

Література

1. Терещенко И.В. Патогенез, диагностика и лечение субклинического гипотиреоза // Клини. мед. 2000, 78, № 9, 8-12.
2. Левченко И.А., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз // Пробл. эндокринолог. 2002, 48, № 2, 13-22.
3. Татарчук Т.Ф., Мамонова Т.О., Мамонов О.В. Состояние щитовидной железы и репродуктивная система женщины // Журн. практ. врача. 1999, № 5, 32-37.
4. Чернова Т.О., Внотченко С.Л. Субклинический гипотиреоз // Новости науки и техники. 1999, № 4, 1-13.
5. Щербакова В.В., Новикова Е.А. Нарушение функции щитовидной железы и беременность // Междун. мед. журн. 2000, 32, № 2, 47-50.
6. Мельниченко Г.А., Клименченко Н.И., Малясова С.В. Заболевания щитовидной железы и беременность // Рос. мед. журн. 1999, 7, № 3, 145-150.
7. Glinoe D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? // Thyroid. 1999, 9, N 7, 631-635.
8. Lincoln S.R., Ke R.W., Kutteh W.H. Screening for hypothyroidism in infertile women // J. Reprod. Med. 1999, 44, 455-457.
9. Бойчук Е.Б., Ровда Ю.И., Тарасова О.Л. и др. Темпы полового созревания и особенности функционального состояния нервной системы подростков с диффузным увеличением щитовидной железы // Педиатрия. 2000, № 6, 56-61.
10. Петросян О.В. Функція щитоподібної залози у жінок із простим нетоксичним зобом у період вагітності // Одес. мед. журн. 2001, № 4, 44-46.
11. Болгов М.Ю., Комісаренко І.В., Олійник В.А. та ін. Рубрикація діагнозів щодо патології щитоподібної залози при автоматизації ведення медичної документації // Ендокринологія. 2002, 7, № 1, 55-61.
12. Brunn J., Bloclj U., Ruf J. et al. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels real-time-sonographie // Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1981, 106, 1338-1340.
13. Фадеев В.В. Щитовидная железа и беременность // Леч. врач. 1999, № 7, 17-24.
14. UA, Пат. 54079A, МПК⁷: А61К33/44, А61К35/80. Спосіб профілактики субклініч-

ного гіпотиреозу у юних вагітних / Чайка В.К., Дьоміна Т.М., Ракша-Слюсарєва О.А., Шелєстова Л.П. № 2002043661; Заявл. 30.04.2002; Опубл. 17.02.2003. Бюл. 2.

15. Кандрор В.И. Современные проблемы тиреодологии // Пробл. эндокринологии. 1999, 45, № 1, 3-8.
16. Fruhwald F.M., Ramschak-Schwarzes S., Pichler B. et al. Subclinical thyroid disorders in patients with dilated cardiomyopathy // Cardiology. 1997, 88, 156-159.
17. Паньків В.І., Сидорчук І.Й., Маслянюк В.А. та ін. Субклінічний гіпотиреоз: епідеміологія, клініко-біохімічні особливості та підходи до лікування (огляд літератури та власні дані) // Ендокринологія. 2000, 5, № 2, 207-212.
18. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Фадеева Л.В. Щитовидная железа и беременность // Рос. мед. журн. 1998, № 4, 25-26.
19. Макар Р.Д., Лукавєцький О.В. Субклінічні форми дисфункції щитоподібної залози // Львівський мед. часопис. 1997, 3, № 3-4, С. 81-86.

Субклинический гипотиреоз у юных беременных женщин

Л.П.Шелєстова

Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького МОЗ Украины, 83003 Донецк, Украина

Субклиническому гипотиреозу в настоящее время уделяют особое внимание, его развитие значительно увеличивается преимущественно у лиц женского пола в период гормональной перестройки организма на фоне повышенной потребности в тиреоидных гормонах: в пубертатный период и период гестации. Так как сочетание беременности и субклинического гипотиреоза у подростков является одним из наименее изученных вопросов медицины, целью нашего исследования стало изучение особенностей клинического анамнеза у 105 юных беременных с субклиническим гипотиреозом и 40 здоровых юных первобеременных. По нашему мнению, субклинический гипотиреоз у юных беременных с несформировавшейся нейроэндокринной системой развивается на фоне отягощенного инфекционно-соматического, акушерско-гинекологического анамнеза, предшествующей тиреоидной и наследственной патологии.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, беременность, подростки, клиника, анамнез.

Subclinical hypothyroidism in young pregnant women

L.P. Shelestova

M.Gorky Donetsk State Medical University of Ministry of Health of Ukraine, 83003 Donetsk, Ukraine

Subclinical hypothyroidism is paid much attention nowadays. Its development is substantially increased in women in the period of hormonal changes in the organism, namely: in the pubertal and gestation periods against the background of the increased requirements in thyroid hormones. Since the combination of pregnancy and clinical hypothyroidism in juveniles is poorly studied, the aim of our investigation was to study the peculiarities of the clinical anamnesis in 105 juvenile pregnant women with subclinical hypothyroidism and 40 healthy juvenile gravidas. In our opinion, subclinical hypothyroidism in young pregnant women with the unformed neuroendocrinal system is developed against the background of complicated, infectious somatic, obstetric gynecological history, prior thyroid and hereditary pathology.

Key words: subclinical hypothyroidism, pregnancy, teenagers, clinic, anamnesis.

(Надійшла 14.08.2003; надійшла в остаточній формі 20.10.2003)

ДІАГНОЗ ВОГНИЩЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В МЕДИЧНИХ ІНФОРМАЦІЙНИХ СИСТЕМАХ

М.Ю. Болгов*, О.В. Омельчук, Б.Б. Гуда

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна

Розглянуті питання збереження графі діагнозу в медичних інформаційних системах. Запропоновано для кожної нозологічної одиниці використовувати як дату встановлення, так і дату зняття діагнозу; діагноз доброякісної патології щитоподібної залози після успішної операції вважати знятим; після резекційних оперативних втручань на щитоподібній залозі пацієнтів спостерігати з діагнозом "Стан після резекції щитоподібної залози", аж до повного видужання, якщо таке настає; після тиреоїдектомії пацієнтів спостерігати з діагнозом "Стан після тиреоїдектомії", до якого у вигляді окремої рубрики додавати рубрику "Гіпотиреоз".

Ключові слова: вогнищева патологія щитоподібної залози, автоматизація медичної документації.

Автоматизація обліку та ведення медичної документації в хірургічній ендокринології, як наукова проблема, є предметом нашої уваги більше 8 років. Постійна практична комп'ютеризація все більш широкого кола даних про пацієнта змушує вирішувати безліч тактичних інформаційних задач, серед яких умовно можна виділити загальномедичні та вузькоспеціальні. Слід зазначити, що між ними не завжди легко і чітко визначити межу, тому що обговорення навіть загальних принципів можливе тільки на конкретних (профільних) прикладах. Навпаки, будь-яка конкретна проблема вимагає в рамках єдиної інформаційної системи універсального розв'язання, яке не пов'язане з будь-якою специфікою. Наприклад, якщо для збереження даних за кожною нозологічною одиницею доведеться розробляти окрему структуру, то тільки її формування за усіма видами патології виявиться майже неосяжним завданням.

У даному повідомленні підведені підсумки наших досліджень і практичної роботи з проблеми автоматизації збереження діагнозу на прикладі найбільш розповсюдженої хірургічної ендокринної патології – вогнищевого ураження щитоподібної залози. При цьому неможливо обійти деякі більш загальні проблеми, котрі тісно пов'язані із запропонованими шляхами вирішення, тому що однією з основних умов життєздатності будь-якої медичної інформаційної системи є її універсальність.

Серед безлічі даних про хворого, що вимагають збереження й аналізу, графа діагнозу є однією з головних. Фактично на діагноз припадає максимальна концентрація всієї іншої інформації на поточний момент. З невеликим перебільшенням можна сказати, що кожна зустріч лікаря з пацієнтом починається і закінчується діагнозом, який є водночас результатом (по відношенню до огляду) та служить як практичним, так і юридичним підґрунтям до призначення подальших діагностичних та лікувальних заходів.

Проблема збереження діагнозу, очевидно, є тільки часткою тактичних інформаційних завдань при автоматизації лікувально-діагностичного процесу.

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, вул. Вишгородська,69, 04114 Київ, Україна; E-mail: mikeanna@alfacom.net

Проте при більш детальному розгляді вона виявляється досить багатогранною, що змушує розділяти окремі її аспекти у випадках пошуку оптимальних рішень й обговоренні. Так, необхідність використання рубрики і доповнення її вже була розглянута нами у попередніх публікаціях. На етапі автоматизації ведення медичної документації в стаціонарі ця структура зарекомендувала себе як цілком адекватна і вичерпна. При переході до інформаційної системи з охопленням поліклінічного прийому (п'ята версія системи TherDep) назріла необхідність подальшого пошуку, тому що у такому масштабі діагноз не може зберігатися у вигляді складової частини даних про конкретну госпіталізацію (як було в четвертій версії), а є динамічним параметром пов'язаним з людиною. Кожного жителя регіону можна неодноразово консультувати і госпіталізувати. При цьому незмінний діагноз не повинен багаторазово дублюватися, що неприпустимо вже згідно з правилами нормалізації бази даних. Однак при цьому необхідно коректно відслідковувати всю динаміку зміни діагнозу в результаті обстеження і лікування.

Найбільш логічною є аналогія з амбулаторними картами пацієнтів у дільничній поліклініці, звідки, зазвичай, починається вирішення будь-якої проблеми порушення здоров'я і де збирається інформація про результати всього комплексу виконаних діагностичних та лікувальних заходів, у тому числі госпіталізацій, якщо такі мали місце.

Усім відомо, що на першій сторінці амбулаторної карти (після титульної сторінки) розташовується таблиця, призначена для запису встановлених (уточнених, остаточних) діагнозів, де необхідно вказувати дату, коли цей діагноз був виставлений. Дивлячись на такий список можна уявити загальну картину історії захворювань. При цьому лікар по контексту виділяє ті діагнози, що є тимчасовими станами і ті, котрі істотно впливають на наступний стан здоров'я обстежуваного. При кожному конкретному огляді ніколи не перелічуються всі діагнози, що мали місце. До того ж, загальноприйнятою в медицині є практика, коли вузькі фахівці у своєму висновку вказують тільки профільні нозологічні одиниці. При використанні амбулаторних карт у цьому немає ніякої проблеми: на першій сторінці зберігаються всі діагнози, а в кожному конкретному висновку – поточні та профільні. Але при спробі автоматизації виявляється необхідним механізм, що дозволяє забезпечити ту ж легкість одержання інформації, з якою лікар повертається як до першої сторінки, так і до останньої. Зазначимо, що за умов автоматизації немає необхідності заощаджувати час і місце для того, щоб вказати діагнози, які актуальні на даний час (встановлені іншими фахівцями), як при друкуванні документів, так і при виведенні інформації на екран. Таким чином, виникає завдання контекстного упорядкування всіх діагнозів пацієнта, яких у процесі багаторічного спостереження може бути не один десяток.

Як вирішення описаної проблеми пропонується додавання графі дати зняття діагнозу, що у даний час відсутня у затверджених медичних формах (призначених для паперової технології заповнення і збереження інформації). Тільки тоді з'являється можливість у рамках автоматизованої системи одержувати як послідовну історію захворювань, так і поточний діагноз на будь-який час. Крім того, діагноз, як відображення деякого стану, за всіма логічними міркуваннями повинен мати "час життя", що закінчується або видужанням, або зміною діагнозу в результаті більш точної діагностики чи зміни перебігу самого патологічного процесу. Однак у випадках практичного впровадження такої структури постають принципові питання, якими зазвичай лікарі не переймаються. Використання паперових носіїв інформації не змушує упорядковувати структуру всіх діагнозів, що мали місце, а при оформленні кожної конкретної консультації й історії хвороби найчастіше вказуються лише поточні і профільні нозологічні одиниці.

Один з аспектів розглянутої проблеми полягає в тому, що в медицині сформована практика виписувати пацієнта зі стаціонару із остаточним діагнозом, де вказується не поточний (дійсний) діагноз хворого, а той, з приводу якого він був направлений у стаціонар. Найчастіше цей діагноз на момент виписки вже не є актуальним. Наприклад, при виписці пацієнта, який був оперований з приводу доброякісного багатовузлового зоба, у графі остаточного діагнозу вказується цей же багатовузловий зоб, якого фактично вже немає! Якщо для онкологічної патології така ситуація є наслідком відношення до злоякісних пухлин, діагноз яких не знімається протягом всього подальшого життя хворого, то доброякісні ураження у наступному знімаються. Так, при повторному звертанні цього пацієнта з приводу гіпотиреозу, діагноз багатовузлового зоба (котрий було успішно видалено) не буде фігурувати, тобто вважається знятим. Але от відповідь на зовсім природне запитання "Коли?" не є очевидною. Якщо ми зберігаємо цей діагноз на момент виписки після операції та виключаємо при повторній госпіталізації (або амбулаторному огляді після операції), то він повинен зніматися десь у цьому проміжку. Але коли саме? Через день або тиждень після виписки? Або при закінченні лікарняного листа? А якщо хворий не працює? Зрозуміло, що вирішення цієї проблеми важко визнати задовільною у всіх варіантах на такому шляху.

Виходячи з логіки причинно-наслідкових зв'язків, найбільш логічним здається знімати діагноз доброякісної патології безпосередньо після операції, однак такий підхід ставить нові запитання. Традиційно, про що згадувалося раніше, як в історіях хвороби, так і в лікарняних листках після операції вказується патологія, із приводу якої пацієнт був госпіталізований і оперований. Який же діагноз буде фігурувати тепер у цих графах медичних документів? Ми пропонуємо звернути увагу на той факт, що тільки в лікарняному листі можна вказати лише діагноз. У всіх інших документах (виписки, епікризи, амбулаторні карти) може і повинна бути інформація про передопераційний діагноз і характер виконаного втручання. Звідси випливає, що залишення діагнозу до операції актуально тільки для листів непрацездатності, які фактично не використовуються лікарями як джерела медичних даних про хворого. До того ж, на прохання пацієнтів у лікарняні листи вписуються неповні або свідомо неточні формулювання, що відповідає інтересам хворого щодо збереження в таємниці інформації про свій стан здоров'я.

На амбулаторному етапі лікарі продовжують лікарняні листи, спостерігають і лікують хворих також не з приводу діагнозів, встановлених перед початком лікування у стаціонарі. Насамперед, ними береться до уваги обсяг операції (якщо така була) і поточний стан пацієнта. Таким чином, з позицій формування виписних документів, ситуацію можна визнати цілком адекватною: уся необхідна (і коректна) інформація з минулого буде в них збережена. Але є ще один аспект проблеми: як буде звучати діагноз у пацієнта, який недавно був оперований (наприклад, з приводу багатовузлового зоба) при наступному профільному спостереженні? За умови повного видалення щитоподібної залози такий пацієнт повинен отримати групу інвалідності, йому показаний постійний прийом тиреоїдних препаратів, контроль ТТГ та ін. Припустимо, що при видаленні всієї щитоподібної залози можна виставити діагноз післяопераційного гіпотиреозу та розглядати його як безпосереднє продовження "історії захворювання". Але слід зазначити, що на практиці констатація факту недостатності функції щитоподібної залози вимагає не менше місяця після операції, тому що тільки тоді з'являються клінічні та лабораторні ознаки гіпотиреозу. Якщо такого пацієнта направити на МСЕК у більш ранньому періоді, йому можуть просто відмовити в розгляді, хоча факт розвитку тяжкого гіпотиреозу після повного видалення щитоподібної залози є очевидним.

Для більш контрастного виділення проблеми розглянемо ситуацію після резекції щитоподібної залози. Після виконання гемітиреоедектомії з приводу

доброякісного вузлового зоба пацієнт фактично вважається здоровим, але безумовно вимагає спостереження, особливо в перший рік. Так з яким же діагнозом він буде звертатися до лікаря-ендокринолога? У нього немає гіпотиреозу і вже немає вузлового зоба. Зазвичай, інформація про попередній діагноз і факт виконання операції в медичних документах фігурує, але як буде корелювати на цьому етапі діагноз і обсяг обстежень та призначень? Ця проблема має місце і зараз, тому що хоча в остаточному діагнозі стаціонару і вказується фактично передопераційний діагноз, при післяопераційному спостереженні лікарі його вже не використовують. Так з'являються формулювання типу "Стан після гемітиреоїдектомії", що широко використовується у клінічній практиці. Однак слід зазначити, що такого діагнозу немає у Міжнародній класифікації хвороб. Незважаючи на це, "стани після..." дуже міцно увійшли в медичну лексику. Лікарі усвідомлюють, що такі формулювання "незаконні", але їм нічого не залишається робити, тому що написати в графі діагнозу "здоровий" і направити пацієнта на контроль УЗД щитоподібної залози та ТТГ крові зовсім некоректно, так само як і написати "вузловий зоб", якого вже немає!

Тут доречно згадати про те, як зароджувалася граматика в мовах. Первиною була жива мова, що формується великою кількістю людей, які розмовляють нею. Тільки потім з'явилася потреба в систематизації мовних понять, формуванні загальних правил, насамперед, для вироблення загальноприйнятих стандартів. Що ж лягало в їхню основу? Зрозуміло, найбільш широко розповсюджені прийоми (слова, зврати та ін.).

Аналогія з мовами наведена для обґрунтування аргументу на користь "узаконовання" діагнозів, що відображають лише сам факт стану після того чи іншого оперативного втручання на щитоподібній залозі, якщо сама практика доводить необхідність цього. Цікаво, що для деяких захворювань такі рубрики передбачені. Наприклад, "Постхолецистектомічний синдром" (рубрика K91.5 у МКХ-10) є прийнятною нозологічною одиницею. Всім іншим, у тому числі і хірургам-ендокринологам, залишається користуватися узагальнюючим поняттям "Інші уточнені післяхірургічні стани" (рубрика Z98.8). Очевидно, що для профільного спостереження пацієнтів, які були оперовані на щитоподібній залозі необхідні як мінімум дві самостійні нозологічні одиниці: "Стан після тиреоїдектомії" та "Стан після резекції щитоподібної залози". Відзначимо, що на перший погляд малоінформативна рубрика (що відтворює стан після тиреоїдектомії) дозволить завжди однозначно відрізнити інші форми гіпотиреозу, що не пов'язані з хірургічним видаленням щитоподібної залози. При цьому рубрика "гіпотиреоз" передбачає ступінь тяжкості. Якщо прийняти ці формулювання, то можна визначити коректну схему формування діагнозу на всіх етапах спостереження пацієнта:

Первинний огляд:	Лівобічний вузловий зоб
Консультація хірурга-ендокринолога (діагноз при направленні до стаціонару):	Лівобічний багатовузловий зоб
Діагноз після операції (при виписці)	Стан після лівобічної гемітиреоїдектомії
Діагноз через рік після операції	Здоровий

На закінчення необхідно відзначити, що запропонована нами принципова схема формування діагнозу хірургічної ендокринної патології не може мати сили офіційної рекомендації поки не будуть прийняті відповідні рішення на рівні керівництва охорони здоров'я. Проте хірурги-ендокринологи можуть виступити реальною рушійною силою у процесі розробки та впровадження коректних загальноприйнятих норм формування діагнозу у випадках тиреоїдної патології, зокрема вогнищевої, на всіх етапах спостереження і лікування пацієнтів.

Висновки

1. При автоматизації ведення медичної документації для кожної нозологічної одиниці необхідно використовувати як дату встановлення, так і дату зняття діагнозу.

2. Діагноз доброякісної патології щитоподібної залози після успішної операції варто вважати знятим.

3. Після резекційних оперативних втручань на щитоподібній залозі пацієнтів доцільно спостерігати з діагнозом "Стан після резекції щитоподібної залози" аж до повного видужання, якщо таке настає.

4. Після тиреоїдектомії пацієнтів доцільно спостерігати з діагнозом "Стан після тиреоїдектомії", до якого у вигляді окремої рубрики додавати рубрику "гіпотиреоз".

Діагноз очагової патології щитовидної залози в медичних інформаційних системах

М.Ю. Болгов, А.В. Омельчук, В.Б. Гуда

Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П.Комиссаренко АМН України, 04114 Київ, Україна

Рассмотрены вопросы автоматизации хранения графы диагноза в медицинских информационных системах. Предложено при автоматизации ведения медицинской документации для каждой нозологической единицы использовать как дату постановки, так и дату снятия диагноза; диагноз доброкачественной патологии щитовидной железы после успешной операции считать снятым; после резекционных операций на щитовидной железе пациентов наблюдать с диагнозом "Состояние после резекции щитовидной железы", вплоть до полного выздоровления, если таковое наступает; после тиреоидэктомии пациентов наблюдать с диагнозом "Состояние после тиреоидэктомии", к которому в виде отдельной рубрики добавляется "Гипотиреоз".

Ключевые слова: очаговая патология щитовидной железы, автоматизация медицинской документации.

Diagnosis of nodular thyroid pathology in the medical information systems

M.Yu.Bolgov, A.V.Omelchuk, V.B.Guda

V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

The issues of saving diagnoses in the medical information systems are discussed. Recommendations to be considered in the medical information systems: for all items of diagnoses use the date of checkin and the date of checkout; diagnosis of benign pathology of the thyroid gland after successful surgery should be cancelled; after resection surgery of the thyroid gland patients should be followed-up with a diagnosis "state after resection of the thyroid gland" till complete recovery, if any; after thyroidectomy follow-up diagnosis is "state after thyroidectomy" and aspecial heading "hypothyroidism" should be added.

Key words: nodular thyroid pathology, medical information systems.

(Надійшла 2.10.2003)

ВПЛИВ ЛІНЕКСУ ТА БІОСПОРИНУ НА ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНИЙ СТАН КРОВІ І ТКАНИН ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПЕРТИРЕОЗУ

А.А. Маковійчук*, І.Ф. Мецишен, Н.В. Пашковська

Буковинська державна медична академія, 58000 Чернівці, Україна

Досліджено вплив пробіотиків лінексу та біоспорину на про- та антиоксидантний стан крові і тканин шлунково-кишкового тракту за умов експериментального гіпертиреозу. Показано, що гіпертиреоз викликає оксидативний стрес, який проявляється підвищеним вмістом в плазмі крові і тканинах шлунково-кишкового тракту окисно-модифікованих білків. Введення на тлі експериментального гіпертиреозу лінексу і біоспорину впродовж 14 днів спричиняло виражену тенденцію до нормалізації показників про- та антиоксидантного захисту організму (малонового альдегіду, окисно-модифікованих білків, відновленого глутатіону, каталази), особливо у лінекса.

Ключові слова: експериментальний гіпертиреоз, про- та антиоксидантний захист, шлунково-кишковий тракт, лінекс, біоспорин.

Збільшення частоти патології щитоподібної залози, зокрема її гіперфункції, обґрунтовує доцільність проведення експериментальних досліджень для деталізації механізмів відповідних захворювань, а також аналізу їх з метою ранньої діагностики, визначення прогнозу захворювання та вибору адекватної терапії.

Токсична дія надлишку гормонів щитоподібної залози призводить до ураження практично всіх органів і систем, в тому числі і шлунково-кишкового тракту [1]. Загальновідомо, що будь-які патологічні зміни в системі травлення, як правило, призводять до порушення кишкового біоценозу, що потребує медикаментозної корекції. Одним із загальноприйнятих методів запобігання і лікування порушень кишкового біоценозу є використання пробіотиків – лікарських препаратів, що містять бактерії, які входять до складу нормальної мікрофлори кишечника чи сприяють її нормалізації. До них відносяться біфідумбактерин, лактобактерин, біфікол. Перші два містять по одному компоненту мікрофлори кишечника, а біфікол – два, але із одного відділу кишки [2]. Проте оптимальнішим є використання багатоконпонентних препаратів, які містять природну мікрофлору із різних відділів кишечника [3]. До таких препаратів відносяться лінекс ("Лек", Словенія) і біоспорин (Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К.Заболотного НАН України) [4].

Вільнорадикальне окиснення ненасичених вищих жирних кислот та окиснювальна модифікація білків і нуклеїнових кислот важливі як для нормальної життєдіяльності клітин, так і виникнення та перебігу багатьох, якщо не всіх, патологічних станів [5]. В даний час не викликає сумніву факт існування певного зв'язку між рівнем в організмі тиреоїдних гормонів і процесами вільнорадикального окиснення, хоча наявні дані часто неоднозначні і суперечливі [6].

Викладене вище і склало мету нашого дослідження — вивчити оксидантно-антиоксидантний стан організму за умов експериментального гіпертиреозу з метою розробки показань та протипоказань для використання еубіотиків лінексу і біоспорину при патології щитоподібної залози.

* Адреса для листування (Correspondence): Буковинська державна медична академія, Театральна площа, 2, 58000, Чернівці, Україна

Матеріал та методи

Експерименти виконані на 35 щурах-самцях, масою 180-200 г. Для моделювання гіпертиреозу тваринам впродовж 14 днів вводили перорально L-тироксин (L-Thyroxin "Berlin-Chemie") із розрахунку 200 мкг/кг маси тіла. Тварин розділяли на чотири групи: I – контроль (інтактні тварини), II – дослідна, що не лікувалась (внутрішньошлунково вводився фізіологічний розчин натрію хлориду із розрахунку 1 мл/100 г маси тіла), III – дослідна, що отримувала лінекс, і IV – дослідна, що отримувала біоспорин. Лінекс і біоспорин вводили внутрішньошлунково по одній дозі на 200 г маси тіла тварин впродовж двох тижнів. Під легким ефірним наркозом проводили евтаназію тварин. Кров стабілізували гепарином, центрифугували при 3000 об/хв протягом 15 хв і відокремлювали плазму від формених елементів. Еритроцити тричі відмивали холодним фізіологічним розчином натрію хлориду. У тварин забирали шлунок, тонку і товсту кишки, старанно промивали холодним фізіологічним розчином натрію хлориду, висушували фільтрувальним папером і готували гомогенати для аналізу.

В еритроцитах, плазмі крові, тканинах шлунково-кишкового тракту визначали вміст речовин, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, – малоновий альдегід (МА) [7], а також окиснювально-модифіковані білки (ОМБ) [8], відновлений глутатіон [9] та активність каталази [10].

Крім того, за загальноприйнятою методикою [11] вивчали видовий склад та популяційний рівень мукозної мікрофлори кишечника з метою подальшої адекватної корекції виявлених змін.

Обробку експериментальних даних здійснювали варіаційно-статистичним методом із використанням критерію t Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Ми вивчили стан колонізаційної резистентності слизової оболонки тонкої та товстої кишок за умов експериментального гіпертиреозу. Встановлено, що підвищення функції цитоподібної залози викликає зниження колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки та клубового відділу тонкої кишки за рахунок елімінації або дефіциту анаеробних біфідобактерій та лактобактерій, аеробних ентерококів. На тлі сформованого дисбактеріозу настає контамінація слизової оболонки кишечника умовно патогенними ентеробактеріями, стафілококами.

Експериментальний гіпертиреоз у щурів викликає підвищення в еритроцитах рівня МА на 52,3 % у порівнянні з контролем (табл.). Така ж направленість змін має місце з окисно-модифікованими білками – їх вміст у плазмі крові зростає на 51,7 %. Разом з тим, рівень МА в тканинах шлунково-кишкового тракту має неоднакову направленість – знижується в тканинах шлунка і тонкого кишечника (в середньому на 14,7 %) і підвищується в товстому кишечнику на 34,5 %. Що стосується вмісту ОМБ, то вони вірогідно підвищуються в тканинах всіх відділів кишечника у порівнянні з контролем – в шлунку на 70,3 %, тонкій і товстій кишці – в середньому на 25,3 %.

Таким чином, експериментальний гіпертиреоз викликає в організмі тварин оксидантний стрес, особливо за показниками окисно-модифікованих білків, що неодноразово відмічалось [12].

Відновлений глутатіон – основний компонент глутатіонової антиоксидантної системи [13]. За умов експериментального гіпертиреозу його рівень вірогідно, але незначно (на 9,2 %), знижувався в еритроцитах, не змінювався в тканинах шлунка і був підвищеним на 56,8 % і 44,5 % в тканинах тонкого і товстого кишечника, відповідно, у порівнянні з контролем.

Фермент каталаза знаходиться в "першому ешелоні" захисту від активних форм кисню, зокрема, пероксиду водню, з якого при одноелектронному відновленні може утворюватися найактивніший кисневий радикал – гідроксильний. За нашими даними, активність каталази в еритроцитах гіпертиреозних тварин підвищена у порівнянні з контролем на 87,2 %. В той же час, активність каталази в тканинах шлунка була пониженою на 54,2 % у порівнянні з контролем. Не знайдено вірогідних змін активності даного ферменту в тканинах тонкого і товстого кишечника.

Таблиця. Вплив лінексу та біоспорину на про- та антиоксидантний стан крові і тканин шлунково-кишкового тракту щурів за умов гіпертиреозу ($M \pm m$; $n=8-9$)

Об'єкт дослідження	Контроль	Гіпертиреоз	Корекція лінексом	Корекція біоспорином
Малоновий альдегід				
Еритроцити, мкмоль/л	13,2 ± 0,45	20,1 ± 0,70*	13,8 ± 0,58	11,7 ± 0,62*
Шлунок, мкмоль/г тканини	26,2 ± 0,43	22,3 ± 0,55*	25,4 ± 1,02	23,4 ± 0,63*
Тонкий кишечник, мкмоль/г тканини	20,9 ± 0,53	17,8 ± 0,84*	21,5 ± 0,35	21,0 ± 0,50
Товстий кишечник, мкмоль/г тканини	15,6 ± 0,39	21,0 ± 0,45*	20,6 ± 1,01*	17,3 ± 0,40*
Окисно-модифіковані білки				
Плазма крові, мкмоль/л	41,0 ± 1,37	62,2 ± 2,38*	42,0 ± 1,53	50,8 ± 1,07*
Шлунок, мкмоль/г тканини	155 ± 3,71	264 ± 3,50*	165 ± 4,80	187 ± 3,40*
Тонкий кишечник, мкмоль/г тканини	381 ± 4,08	477 ± 6,07*	396 ± 4,77	421 ± 5,25*
Товстий кишечник, мкмоль/г тканини	278 ± 5,80	349 ± 7,59*	286 ± 3,84	300 ± 8,31
Відновлений глутатіон				
Еритроцити, мкмоль/мл	2,07 ± 0,06	1,88 ± 0,08*	2,17 ± 0,07	2,15 ± 0,09
Шлунок, мкмоль/г тканини	6,08 ± 0,06	6,53 ± 0,34	6,26 ± 0,12	7,15 ± 0,18*
Тонкий кишечник, мкмоль/г тканини	4,05 ± 0,08	6,35 ± 0,29*	5,63 ± 0,36*	6,71 ± 0,26*
Товстий кишечник, мкмоль/г тканини	3,01 ± 0,09	4,35 ± 0,12*	3,68 ± 0,08*	4,68 ± 0,17*
Каталаза				
Еритроцити, мкмоль/хв · л	11,7 ± 0,17	21,9 ± 0,71*	15,1 ± 0,36*	17,8 ± 0,30*
Шлунок, нмоль/хв · г тканини	0,48 ± 0,04	0,22 ± 0,02*	0,35 ± 0,02*	0,33 ± 0,03*
Тонкий кишечник, нмоль/хв · г тканини	0,35 ± 0,04	0,28 ± 0,02	0,41 ± 0,06	0,48 ± 0,08
Товстий кишечник, нмоль/хв · г тканини	0,27 ± 0,02	0,34 ± 0,03	0,28 ± 0,02	0,32 ± 0,03

Примітка: * – вірогідні зміни у порівнянні з контролем ($P = 0,05$).

Отже, експериментальний гіпертиреоз викликає активацію антиоксидантного захисту за показником відновленого глутатіону – в тканинах кишечника, а за показником активності каталази – в еритроцитах.

Підвищення в тканинах кишечника рівня відновленого глутатіону можна вважати результатом як пониженого його використання в якості кофактора глутатіонпероксидази, активність якої різко понижена при дифузному токсичному зобі [14], так і наслідком підвищеного його синтезу за участю тироксину. При цьому не виключається дія обох чинників.

Використання для корекції виявлених змін показників оксидантного та антиоксидантного стану організму бактеріальних препаратів лінексу і біоспорину показало, що перший має переваги перед другим (табл.).

Так, лінекс на тлі експериментального гіпертиреозу викликає нормаліза-

цію або тенденцію до неї в еритроцитах, плазмі крові, тканинах шлунково-кишкового тракту рівня малонового альдегіду, окисно-модифікованих білків, відновленого глутатіону та активності каталази.

Деяко менш виражений вплив на корекцію вивчених показників проявляє біоспорин.

Отже, експериментальний гіпертиреоз викликає в тканинах шлунково-кишкового тракту оксидативний стрес, який проявляється підвищеним вмістом в плазмі крові та тканинах шлунково-кишкового тракту окисно-модифікованих білків. Введення на тлі експериментального гіпертиреозу еубіотиків лінексу і біоспорину впродовж 14 днів призводило до вираженої нормалізації про- та антиоксидантного захисту організму (малонового альдегіду, окисно-модифікованих білків, відновленого глутатіону, каталази), що особливо виражено у лінекса.

Література

1. Паньків В.І. Захворювання щитоподібної залози. Чернівці: БДМА, 2003. 258 с.
2. Сорокулова И.Б. Сравнительное изучение биологических свойств биоспорина и других коммерческих препаратов на основе бацилл // Микробиол. журн. 1997, 59, №6, 43-49.
3. Новый фармакотерапевтический подход к лечению и профилактике нарушенной биоценоза кишечника. Информация фирмы "Lek" (Словения) // Укр. мед. часопис. 1998, №2 (4), 30-32.
4. А.С. 1722502, А1А61К 39/02, 35/74. Препарат биоспорин для профилактики и лечения желудочно-кишечных заболеваний человека / Смирнов В.В., Резник С.Р., Сорокулова И.Б. и др. Опубл. 30.03.92. Бюл. №12.
5. Мещишен І.Ф., Польовий В.П. Механізм окиснювальної модифікації білків // Буковинський мед. вісник. 1999, 3, №1, 196-205.
6. Ром-Богуславская Е.С., Сомова Е.В., Овсянникова Т.Н. и др. Пероксидное окисление липидов в ткани щитовидной железы людей, больных диффузным токсическим зобом // Укр. биохим. журн. 1997, 69, №4, 111-114.
7. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977, 66-68.
8. Мещишен І.Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Буков. мед. вісник. 1998, 2, №1, 156-158.
9. Мещишен И.Ф., Петрова И.В. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония // Укр. биохим. журн., 1983, 55, №5, 571-573.
10. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988, №1, 16-19.
11. Микельсаар М.Э., Снигур У.Х., Ленцнер А.А. Оценка качественного состава микрофлоры фекалий // Лаб. дело. 1990, №3, 62-66.
12. Gredilla R., Barja G., Lopez-Torres M. Thyroid hormone-induced oxidative damage on lipids, glutathione and DNA in mouse heart // Free Radic. Res. 2001, 35, №4, 417-425.
13. Мещишен І.Ф. Глутатіонова система організму за умов норми та патології. Чернівці: Медакадемія, 1999. 26 с.
14. Родионова Т.М., Костенко М.А. Изменение перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности плазмы у больных с тяжелой формой диффузного токсического зоба // Пробл. эндокринологии. 2003, 49, №5, 42-45.

Влияние линекса и биоспорина на про- и антиоксидантный состав крови и тканей желудочно-кишечного тракта крыс при гипертиреозе
А.А. Маковийчук, И.Ф. Мещишен, Н.В. Пашковская
Буковинская государственная медицинская академия, 58000 Черновцы, Украина

Исследовано влияние пробиотиков линекса и биоспорина на про- и антиоксидантный состав крови и тканей желудочно-кишечного тракта при экспериментальном гипертиреозе. Показано, что гипертиреоз вызывает оксидативный стресс, который проявляется повышенным уровнем в плазме крови и тканях желудочно-кишечного тракта окислительно-модифицированных белков. Введение на фоне экспериментального гипертиреоза линекса и биоспорина на протяжении 14 дней приводило к выраженной тенденции к нормализации показателей про- и антиоксидантной защиты организма (малонового альдегида, окислительно-модифицированных белков, восстановленного глутатиона, каталазы), особенно у линекса.

Ключевые слова: экспериментальный гипертиреоз, про- и антиоксидантная защита, желудочно-кишечный тракт, линекс, биоспорин.

Linex and biosporin influence upon the pro- and antioxidant blood composition and gastric-intestinal tract of rats under hyperthyroidism
A.A. Makoviychuk, I.F. Meshchyshen, N.V. Pashkovska
Bukovinian State Medical Academy, 58000 Chernivtsy, Ukraine

The influence of Linex probiotics and Biosporin upon the proand antioxidant blood composition and tissues of the gastric-intestinal tract under experimental hyperthyroidism has been examined. Hyperthyroidism has been found to cause oxidative stress which is revealed by the increased content of oxidation-modified albumins in blood plasma and gastric-intestinal tract. Administration of Linex and Biosporin against the background of experimental hyperthyroidism during 14 days has led to expressed normalization of pro- and antioxidant defense indices of the body (malonic aldehyde, oxidation-modified albumins, reduced glutathione, catalase), especially with Linex introduction.

Key words: experimental hyperthyroidism, proand antioxidant defense, gastric-intestinal tract, Linex, Biosporin.

(Надійшла 24.11.2003)

ЦИРКАДІАННІ ВЗАЄМВІДНОСИНИ ФУНКЦІЙ ТИМУСА, ЕПІФІЗА ТА ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРКОВОЇ СИСТЕМИ У МОЛОДИХ ЛЮДЕЙ І ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ

І.Ф.Лабунець*, В.Б.Шатило, Л.В.Магдич

Інститут геронтології АМН України, 04114 Київ, Україна

Досліджено вікові особливості циркадіанних коливань титру тимічного сироваткового фактора (ТСФ), концентрації мелатоніну, АКТГ і кортизолу у молодих людей (20-29 років) та людей похилого віку (60-79 років). Встановлено, що у молодих людей титр ТСФ і концентрація мелатоніну суттєво зростали у нічний час доби порівняно із ранком ($P < 0,05$), тоді як концентрація кортизолу вранці була вищою, ніж вночі ($P < 0,05$). Коливання концентрації АКТГ протягом доби були менш виразними. У молодих людей коефіцієнт кореляційного відношення "η" титру ТСФ, з одного боку, і концентрації мелатоніну, АКТГ і кортизолу, з іншого, склав відповідно $0,86 \pm 0,06$, $0,70 \pm 0,10$, $0,65 \pm 0,12$ ($P < 0,05$); "η" концентрації мелатоніну і АКТГ, а також концентрації мелатоніну і кортизолу склав відповідно $0,70 \pm 0,12$ і $0,72 \pm 0,11$ ($P < 0,05$). У людей похилого віку, у яких нічна амплітуда концентрації мелатоніну збережена, титр ТСФ вночі також зростає, але при цьому залишався меншим, ніж у молодих людей ($P < 0,05$). У людей похилого віку із зниженою нічною амплітудою мелатоніну титр тимічного гормону вночі не змінювався. Кореляційне відношення між титром ТСФ і концентрацією мелатоніну у цих людей стає помірним ("η" = $0,48 \pm 0,10$, $P < 0,05$), а між концентрацією мелатоніну і кортизолу зникає.

Ключові слова: біоритми, вік, мелатонін, тимічний сироватковий фактор, АКТГ, кортизол.

Відомо, що ритмічність фізіологічних процесів у часі забезпечує адаптацію організму до змін навколишнього середовища, серед яких коливання освітлення і температури мають одне із основних значень [1, 2]. Разом з тим, властиві старому організму зміни параметрів ритмів багатьох фізіологічних систем, у тому числі імунної та ендокринної, призводять до зниження їх адаптаційних можливостей і можуть сприяти розвитку деяких форм вікової патології [2].

При вивченні механізмів вікових порушень ритмічних коливань функцій імунної та ендокринної систем особливий інтерес може викликати дослідження взаємозв'язків між внутрішньосистемними регуляторними органами тиму-сом і епіфізом. Це пояснюється тим, що в них при старінні формуються виражені морфофункціональні зміни, які передумовлюють вікові порушення функцій периферичної ланки імунної системи та ендокринних залоз [3, 4]. При цьому епіфіз свою модулюючу дію на імунну систему здійснює через ритмічний синтез і секрецію мелатоніну.

Ми встановили, що для старіючого організму характерно також порушення ритмічності ендокринної функції тиму-са [5, 6]. В той же час введення в старіючий організм індолних факторів епіфіза позитивно вплинуло на функцію тиму-са та імунної системи [7, 8]. Разом з тим, циркадіанні взаємовідносини функції тиму-са та епіфіза при старінні залишаються недостатньо дослідженими.

Епіфіз значну частину своїх впливів на імунну систему реалізує шляхом зміни функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи,

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут геронтології АМН України, вул. Вишгородська, 67, 04114 Київ, Україна; E-mail: admin@geront.kiev.ua

гормони якої відіграють важливу роль в адаптивних реакціях організму [3, 9]. З віком активність і циркадіанний ритм функціонування цієї системи змінюється, що може впливати на ритмічну активність тиміко-лімфатичної системи [5, 10].

Метою роботи стало дослідження взаємозв'язків циркадіанних ритмів ендокринної функції тимуса, мелатонінутворюючої функції епіфіза та функції гіпофізарно-надниркової системи у молодих людей і людей похилого віку, а також оцінка в останніх фізичної працездатності в залежності від стану мелатонінутворюючої функції епіфіза.

Матеріали та методи

Циркадіанні ритми показників вивчені у 9 здорових молодих чоловіків у віці 20-29 років та у 26 практично здорових чоловіків і жінок похилого віку (60-79 років). Обстеження молодих людей було проведено раніше в лабораторії імунології Інституту онкології АМН України при сприянні проф. Ю.А.Гриневича та проф. М.Ф.Гамалії [11]. Людей похилого віку обстежували в клініці Інституту геронтології АМН України. Від усіх обстежених була отримана згода на проведення відповідних досліджень.

Кров для досліджень брали із літкової вени: у молодих людей з інтервалом 4 год – о 9.00, 13.00, 17.00, 21.00, 1.00 і 5.00 год; у людей похилого віку – з інтервалом 6 год – о 9.00, 15.00, 21.00 і 3.00 год. У темний час доби кров брали при червоному освітленні. Період обстеження молодих людей і людей похилого віку – вересень-квітень. Плазму зберігали при -20°C не більше двох місяців.

Ендокринну функцію тимуса оцінювали за титром тимічного сироваткового фактора, який є одним із істинних гормонів залози [12, 13] і визначається рівною мірою як у сироватці, так і в плазмі [5]. Результати наводили у вигляді \log_2 титра ТСФ.

Концентрацію мелатоніну в плазмі визначали радіоімунним методом, використовуючи набори "Melatonin-125" фірм "DRG" і "DPC" (США).

Концентрацію кортизолу в плазмі вимірювали радіоімунним методом за допомогою стандартного тест-набору "CORTCTK-125" фірми "Cea-Ire-Sorin" (Франція-Італія), а також імуоферментним методом (набір фірми "Хема", Росія). Рівень АКТГ визначали також радіоімунним методом в наборах "ACTH" фірми "Cea-Ire-Sorin" (Франція-Італія).

Здатність до фізичної роботи вивчали методом велоергометрії. Дослідження здійснювали за наступною методикою. Сидячи, обстежувані виконували ступенево зростаючі навантаження (25 Вт, 40 Вт, 55 Вт, 70 Вт, 85 Вт, 100 Вт і т.д.) до розвитку загальноприйнятих критеріїв нестерпності навантаження або досягнення субмаксимального рівня частоти серцевих скорочень, що визначались різницею 200 мінус вік. Тривалість кожного ступеня складала 3 хв. При розвитку симптомів ішемічної хвороби серця під час навантаження (приступ стенокардії або безбольові еквіваленти стенокардії – задишка, недостача повітря, часта екстрасистоля, формування на ЕКГ горизонтальної або косо спрямованої вниз депресії сегмента ST, або негативного зубця T), навантажувальну пробу спиняли. Неішемічними критеріями зупинки велоергометрії були підвищення рівня АТ до 220/120 мм рт.ст. і розвиток вираженого стомлення.

Статистичну обробку результатів проводили відповідно до рекомендацій Г.Ф. Лакіна [14]. Взаємозв'язок показників вимірювали за допомогою коефіцієнта кореляційного відношення " η ", особливостями якого є можливість оцінити наявність будь-якої форми кореляційного зв'язку, її силу, а також відобразити нерівність взаємозв'язку показників. При встановленні ступеня зв'язку між значеннями показників керувались тим, що величина $0,3 < \eta < 0,5$ вказує на помірний зв'язок між показниками, $0,5 < \eta < 0,7$ – кореляція значна, $0,7 < \eta < 0,9$ – сильна.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень циркадіанних коливань титру ТСФ, концентрації мелатоніну і кортизолу у крові молодих людей наведені в табл.1. Встановлено, що у молодих людей титр ТСФ і концентрація мелатоніну суттєво зростали у темний час доби і мали найбільше значення в 1.00 год ночі. Рівень кортизолу, навпаки, вранці вищий ($P < 0,05$), ніж о 21.00 і 1.00 год. Близький до кортизолу має добовий ритм і концентрації АКТГ у плазмі крові молодих людей.

У людей похилого віку о 9.00, 15.00, 21.00 і 3.00 год титр ТСФ склав відповідно $4,0 \pm 0,4$, $4,2 \pm 0,4$, $4,4 \pm 0,4$ і $4,6 \pm 0,4$ ($P > 0,05$); концентрація мелато-

Таблиця 1. Титр ТСФ, концентрація мелатоніну, кортизолу і АКТГ у периферичній крові молодих людей в залежності від часу доби

Час обстеження, год	ТСФ, log ₂	Мелатонін, пмоль/л	Кортизол, нмоль/л	АКТГ, нг/л
9.00	4,3±0,3	112,2±32,7	856±45	24,3±5,6
13.00	3,3±0,5*	-	618±106	30,0±10,9
17.00	3,6±0,9*	169,4±33,1	-	-
21.00	6,9±0,7**	273,9±55,5**	491±65**	16,3±6,6
1.00	8,5±0,5**	553,4±162,9**#	630±88**	12,7±7,9
5.00	7,3±0,9**	348,3±129,8	800±127	19,8±8,4

Примітка: * – P<0,05 у порівнянні з 21.00, 1.00 і 5.00 год;

** – P<0,05 у порівнянні з 9.00 год; # – P<0,05 у порівнянні з 17.00 год.

ніну у ці години доби була відповідно 43,4±11,6 пмоль/л, 21,1±3,0 пмоль/л, 95,9±26,2 пмоль/л і 201,2±58,1 пмоль/л. При цьому о 21.00 і 3.00 год показник вищий, ніж о 15.00 год P<0,05, і крім того о 3.00 год вищий, ніж о 9.00 год (P<0,05). Хоча у людей похилого віку концентрація мелатоніну і зростає вночі порівняно з 9.00 год, але залишалась при цьому зниженою порівняно із молодими людьми в аналогічний час доби (P<0,05). Так, амплітуда ритму мелатоніну у людей похилого віку і молодих людей була відповідно 180,2±56,8 пмоль/л і 424,8±77,4 пмоль/л (P<0,05). У людей похилого віку о 9.00 і 21.00 год концентрація кортизолу не відрізнялась між собою (P>0,05).

При індивідуальному аналізі даних ми виділили 2 типи добових ритмів мелатонінотворюючої функції епіфіза: 1) низькоамплітудний (18 осіб із 26, 70 %), у яких нічний пік мелатоніну був менший 130 пмоль/л, 2) високоамплітудний (8 осіб із 26, 30 %), у яких нічний пік мелатоніну був вищий 170 пмоль/л [12]. Потім в цих групах людей похилого віку ми проаналізували показники титру ТСФ в залежності від часу доби. Результати наведені в табл. 2. Встановлено, що в групі людей із збереженою мелатонінотворюючою функцією епіфіза титр ТСФ зріс вночі (3.00) у 2 рази порівняно із його значенням у денний час доби (15.00), P<0,05. В той же час в групі людей із зниженою мелатонінотворюючою функцією епіфіза подібної різниці між цими показниками не знайдено.

Таблиця 2. Циркадіанні коливання концентрації мелатоніну і титру ТСФ у людей похилого віку із збереженою і зниженою мелатонінотворюючою функцією епіфіза

Гормони	Час обстеження, год				
	9.00	15.00	21.00	3.00	Зсув 15.00-3.00
Люди із збереженою мелатонінотворюючою функцією епіфіза (n=8)					
Мелатонін, пмоль/л	80,8 +39,9	27,9 +9,0	192,6 +92,4	466,6 +178,9	+(438,6±176,3) P<0,05
ТСФ, log ₂	4,2 +1,2	4,1 +1,0	4,5 +0,9	5,7 +1,2	+(1,6±0,7) P<0,05
Люди із зниженою мелатонінотворюючою функцією епіфіза (n=18)					
Мелатонін, пмоль/л	27,1 +6,9	17,6 +2,6	52,9 +10,3	75,7 +10,3	+(57,2±10,8) P<0,05
ТСФ, log ₂	3,7 +0,5	3,9 +0,4	3,9 +0,5	4,2 +0,5	+(0,5±0,5) P>0,05

Результати досліджень кореляційних зв'язків між концентрацією гормонів у молодих людей і людей похилого віку наведені в табл. 3. Ми встановили, що у молодих людей між рівнями всіх досліджуваних гормонів існує кореляційний

зв'язок. У людей похилого віку кореляція між титром ТСФ і концентрацією мелатоніну слабшає, а між титром ТСФ і концентрацією кортизолу зникає.

Таблиця 3. Значення коефіцієнта кореляційного відношення "r", який характеризує ступінь зв'язку рівня досліджуваних гормонів у крові молодих людей і людей похилого віку

Гормони	Мелатонін	АКТГ	Кортизол
Молоді люди			
ТСФ	0,86±0,06*	0,70±0,10*	0,65±0,12*
Мелатонін	-	0,70±0,12*	0,72±0,11*
АКТГ	-	-	0,35±0,17*
Люди похилого віку			
ТСФ	0,48±0,10*	-	0,38±0,20

Примітка: * – різниця між ознаками, що порівнюються, статистично вірогідна (P<0,05).

Таким чином, в результаті проведених нами досліджень встановлено, що властиві молодим людям циркадіанні коливання титру ТСФ, концентрації мелатоніну і кортизолу із віком порушуються. Основними проявами змін ритмів функцій досліджуваних ендокринних залоз є їх монотонність, зміна амплітуди і десинхронізація.

Відомо, що мелатонін в організмі виконує роль головного сигналу, який синхронізує функції ендокринних залоз із коливаннями освітлення навколишнього середовища [3,15]. Так, ми встановили, що у молодих людей між функцією епіфіза, тимуса та кори надниркових залоз складаються відповідні фазові відносини, які характеризуються співпаданням у часі акрофаз концентрації мелатоніну і титру ТСФ, зростання яких у нічний час доби відбувалось на тлі значного зниження концентрації кортизолу і передувало ранковому піку цього гормону. Кореляційний зв'язок між концентрацією цих гормонів сильний. Подібний характер взаємовідносин існує між циркадіанними коливаннями концентрації мелатоніну, кортизолу та іншого гормону тимуса – тимозину-альфа1 [10, 16]. При цьому мелатонін може впливати на тимус не тільки безпосередньо, але і опосередковано. Так, в епітеліальних клітинах тимуса знайдені високоафінні рецептори до мелатоніну, а зростання рівня тимічного гормону в супернатанті культивованої стромы тимусів мишей спостерігалось вже при додаванні до останньої фізіологічних концентрацій мелатоніну [7, 8].

Опосередкований шлях впливу епіфіза на тимус включає зміни функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [3, 15]. Хоча нам, як і іншим авторам [10], не вдалось встановити чітких циркадіанних коливань концентрації АКТГ у крові молодих людей, наявність кореляційного зв'язку як між концентрацією АКТГ і кортизолу, так і між цими гормонами і концентрацією мелатоніну, це не виключає можливості існування такого шляху. Оскільки мелатонін регулює експресію рецепторів до глюкокортикоїдів у клітинах тимуса [17], циклічністю їх експресії в останніх частково можна пояснити встановлену нами значну різницю величин титру ТСФ на тлі рівнозначних концентрацій кортизолу у молодих людей о 9.00 і 5.00 год.

У циркадіанних взаємовідносинах функції тимуса і кори надниркових залоз у молодому організмі, на наш погляд, можливо визначити й інший аспект, а саме: тимічний гормон, вміст якого в організмі різко зростає у нічний час доби, сприяє ранковому підвищенню концентрації кортизолу. Ця дія, мабуть, реалізується на рівні гіпоталамуса-гіпофіза, оскільки після введення деяких тимічних гормонів у гіпоталамус концентрація АКТГ і глюкокортикоїдів у крові значно зростала [18,

19]. Як ми встановили, у молодих людей зростання титру ТСФ вночі передувало підвищенню концентрації АКТГ вранці. Так, при зіставленні часової динаміки концентрації АКТГ і титру ТСФ виявлено, що у нічний час (об'єднані значення показників о 21.00 та 1.00 год) високим значенням останнього ($7,7 \pm 0,5$) відповідали низькі величини концентрації АКТГ ($14,5 \pm 4,4$ нг/л); о 5.00 год (табл. 1) при аналогічних показниках титру ТСФ спостерігалась тенденція до деякого зростання рівня гіпофізарного гормону, а о 9.00 год (табл. 1), коли у всіх обстежених титр ТСФ суттєво знизився ($P < 0,05$), концентрація АКТГ у крові продовжувала зростати. Крім того, між АКТГ і ТСФ існує сильний кореляційний зв'язок. Ці дані свідчать про адаптивне значення посилення ендокринної функції тимуса у нічний час доби. Узгодженість циркадіанних коливань функції залози та периферичної ланки імунної системи також може бути цьому підтвердженням [20, 21].

З віком у більшості обстежених людей (70 %) ритми мелатонінутворюючої функції епіфіза порушуються. Зменшення амплітуди нічного піку мелатоніну в залозі може бути пов'язане зі зниженням синтезу гормону у результаті зменшення активності його ключових ферментів та структурних змін в органі, зі зменшенням числа і/чи чутливості пінеальних β -адренорецепторів до стимуляції нор-адреналіном, зі зміною балансу нейромедiatorів у мозку [9, 10, 15]. Разом з тим, у частини людей похилого віку (30 %) нічний пік концентрації мелатоніну залишався таким же, як і у молодих людей. Подібні групи людей похилого віку із різною функцією епіфіза виявлені й іншими авторами [22]. Причому, на їх думку, збереження нічного піку концентрації мелатоніну у більшості обстежених людей похилого віку не може бути підтвердженням існуючої гіпотези про те, що вікове зменшення концентрації гормону є характерною рисою нормального старіння. Але численні дані літератури свідчать про таке зниження [3, 10, 15]. Не виключено, що неоднозначність результатів скоріше за все віддзеркалює гетерогенність когорти старіючих людей та різні темпи вікових змін показників [23].

Разом з тим, збереження мелатонінутворюючої функції епіфіза та ендокринної функції тимуса у частини людей похилого віку свідчать не тільки про важливе адаптивне значення функцій цих залоз і у старому організмі, але і про те, що вікове зниження нічного піку мелатоніну є основною патогенетичною ланкою порушень циркадіанного ритму ТСФ. Ми вважаємо, що у таких людей похилого віку можуть бути збережені також і циркадіанні ритми кори надниркових залоз, які із віком набувають рис монотонності [24]. Раніше ми встановили, що підвищення титру ТСФ після курсового прийому мелатоніну спостерігалось лише у тих людей похилого віку, у яких концентрація кортизолу знижувалась у цей час доби [24], хоча ступінь зв'язку між цими гормонами, судячи за значеннями "r", при старінні може змінитися.

Підтримка циркадіанних взаємовідносин функцій ендокринних залоз у людей похилого віку позитивно корелювала із збереженням у них адаптивних реакцій. Встановлено, що у людей похилого віку із збереженою мелатонінутворюючою функцією епіфіза фізична працездатність була значно вищою (табл. 4).

Отримані результати важливі у наступних аспектах. Врахування хронобіо-
Таблиця 4. Фізична працездатність у людей похилого віку із збереженою
і зниженою мелатонінутворюючою функцією епіфіза

Показники	Збережена функція епіфіза	Знижена функція епіфіза	P
Амплітуда добового ритму мелатоніну, пмоль/л	$438,6 \pm 120,4$	$66,7 \pm 10,8$	$< 0,05$
Співвідношення ніч/день	$16,6 \pm 2,3$	$4,7 \pm 0,8$	$< 0,01$
Потужність виконаного навантаження, Вт	$94,4 \pm 5,1$	$64,2 \pm 4,4$	$< 0,05$

логічних закономірностей функцій ендокринних залоз може бути корисним при діагностиці, розробці критеріїв прогнозу і виділенні чинників ризику розвитку вікової патології. Вони також можуть бути основою для призначення чинників епіфіза з метою корекції порушених ритмів функцій ендокринної та імунної систем. Використання епіфізарних чинників в експериментальних і клінічних умовах позитивно вплинуло на порушені ритми функцій тимуса, кори надниркових і статевих залоз старого організму [24, 25].

Висновки

1. У молодих людей мелатонінутворююча функція епіфіза, ендокринна функція тимуса і глюкокортикоїдна функція кори надниркових залоз підвладні циркадіанним ритмам і взаємозв'язані між собою.

2. У людей похилого віку ритми функцій досліджуваних ендокринних залоз порушені і характеризуються зменшенням амплітуди, монотонністю і десинхронізацією. Кореляційний зв'язок між деякими показниками слабне або зовсім зникає.

3. Порушення циркадіанного ритму мелатоніну – одна із основних патогенетичних ланок змін ритмічності функцій тимуса і кори наднирників при старінні.

Література

1. Ашофф Ю. (ред.). Биологические ритмы. Т. 1. М.: Мир, 1984, 12-22.
2. Комаров Ф.И., Раппопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000. 488 с.
3. Reiter R.J. The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and the data // *Exp. Gerontol.* 1995, 30, N 3-4, 199-212.
4. Бутенко Г.М. Старение иммунной системы // *Пробл. старения и долголетия.* 1998, 7, N 3, 100-108.
5. Labunets I.F. Age-related biorhythmical dysfunction of the pineal gland, thymus and hypophyseal-adrenal system in healthy subjects // *Aging: Immunology and infectious disease.* 1996, 6, N 3, 167-176.
6. Лабунец И.Ф. Возрастные особенности ритмических колебаний эндокринной функции тимуса у животных // *Журн. АМН України.* 2000, 6, N 4, 783-791.
7. Лабунец И.Ф., Бутенко Г.М. Влияние биологически активных факторов тимуса на функциональное состояние тимуса у стареющих животных // *Пробл. старения и долголетия.* 1992, 2, N 3, 280-285.
8. Pierpaoli W, Bulian D., Dall'Ara A. et al. Circadian melatonin and young-to-old pineal grafting postpone aging and maintain juvenile conditions of reproductive functions in mice and rats // *Exp. Gerontol.* 1997, 32, N 4/5, 587-602.
9. Фролькис В.В. (ред.) Старение мозга. Л.: Наука, 1992. 277 с.
10. Ferrari E., Magri M., Locatelli M. et al. Chrono-neuroendocrine markers of the aging brain // *Aging Clin. Exp. Res.* 1996, 8, N 5, 320-327.
11. Гриневич Ю.А., Лабунец И.Ф. Биоритмическая активность эндокринной и иммунной систем в норме и при злокачественных новообразованиях // *Взаимодействие нервной и эндокринной систем: Тез. докл. V Всесоюз. симп. Ленинград-Ростов н/Дону,* 1990, 124-125.
12. Bach J.F., Dardenne M., Bach M.A. Demonstration of a circulation thymic hormone in mouse and in man // *Transplant. Proc.* 1973, 1, N 1, 99-104.
13. Ярилин А. Коррекция эндогенной выработки гормонов тимуса. Обоснование нового подхода к иммуномодуляции и иммунореабилитации // *Int. J. Immunorehabilitation.* 1998, N 10, 8-17.
14. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1973. 343 с.
15. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance // *Exp. Gerontol.* 2001, 36, N 7, 1083-1100.
16. Molinero P., Soutto M., Benot S. et al. Melatonin is responsible for the nocturnal

- increase observed in serum and thymus of thymosin alpha 1 and thymulin concentrations in rats and in humans // *J. Neuroimmunol.* 2000, 103, N 2, 180-188.
17. Saintz R.M., Mayo J.C., Reiter R.J. et al. Melatonin regulates glucocorticoid receptor: an answer to its antiapoptotic action in thymus // *FASEB J.* 1999, 13, N 12, 1547-1556.
 18. Hadley A.J., Rantle C.M., Buckingham J.C. Thymulin stimulates corticotrophin release and cyclic nucleotide formation in the rat anterior pituitary gland // *Neuroimmunomodulation.* 1997, 4, N 1, 62-69.
 19. Savino W., Artz E., Dardenne M. Immuno-neuroendocrine connectivity: the paradigm of the thymus-hypothalamus-pituitary axis // *Neuroimmunomodulation.* 1999, N 6, 126-136.
 20. Mc Gillis J.P., Hall H.R., Goldstein A.L. Circadian rhythms of thymosin-alpha 1 in normal and thymectomized mice // *J. Immunol.* 1983, 131, N 1, 148-151.
 21. Лабунець І.Ф. Вікові зміни циркадних і циркануальних коливань величини імунної відповіді та числа клітин у лімфоїдних органах тварин: можливий зв'язок з факторами тимуса // *Фізіол. журн.* 2001, 47, N 5, 54-62.
 22. Zeitzer J.M., Daniels J.E., Duffy J.F. et al. Do plasma melatonin concentrations decline with age? // *Am. J. Med.* 1999, 107, 432-436.
 23. Бутенко Г.М., Войтенко В.П. Генетические и иммунологические механизмы возрастной патологии. К.: Здоров'я, 1983. 144 с.
 24. Лабунець І.Ф. Вплив факторів епіфіза на ритмічні коливання ендокринної функції тимуса при старінні // *Буков. мед. вісник.* 2002, 6, N 3-4, 168-171.
 25. Лабунець І.Ф., Магдич Л.В., Жеребицький В.О. Епіфіз і вікові порушення ритмічних коливань функції надниркових і статевих залоз у тварин // *Ендокринологія.* 2003, 8, N 1, 85-92.

Циркадианние взаимоотношения функций тимуса, эпифиза и гипофизарно-надпочечниковой системы у молодых и пожилых людей

И.Ф.Лабунец, В.Б. Шатило, Л.В. Магдич

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев, Украина

Исследованы возрастные особенности циркадианных колебаний титра тимического сывороточного фактора (ТСФ), концентрации мелатонина, АКТГ и кортизола у молодых (20-29 лет) и пожилых (60-79 лет) людей. Установлено, что у молодых людей титр ТСФ и концентрация мелатонина значительно увеличились в ночное время суток по сравнению с утренними данными ($P < 0,05$), тогда как концентрация кортизола утром выше, чем ночью ($P < 0,05$). Колебания концентрации АКТГ в течение суток были менее выраженными. У молодых людей коэффициент корреляционного отношения "η" титра ТСФ, с одной стороны, и концентрации мелатонина, АКТГ и кортизола, с другой, составил соответственно $0,86 \pm 0,06$, $0,70 \pm 0,10$, $0,65 \pm 0,12$ ($P < 0,05$); "η" концентрации мелатонина и АКТГ, а также концентрации мелатонина и кортизола составил соответственно $0,70 \pm 0,12$ и $0,72 \pm 0,11$ ($P < 0,05$). У пожилых людей, у которых ночная амплитуда концентрации мелатонина сохранена, титр ТСФ ночью также увеличился, но при этом оставался меньше, чем у молодых людей ($P < 0,05$). У пожилых людей со сниженной ночной амплитудой мелатонина титр тимического гормона ночью не изменился. Корреляционное отношение между титром ТСФ и концентрацией мелатонина у этих людей становится умеренным ("η" = $0,48 \pm 0,10$, $P < 0,05$), а между концентрацией мелатонина и кортизола исчезает.

Ключевые слова: биоритмы, возраст, мелатонин, тимический сывороточный фактор, АКТГ, кортизол.

The circadian interrelations of the functions of the thymus, pineal gland and hypophysial-adrenal system in young and old persons

I.F.Labunets, V.B.Shatilo, L.V.Magdich

Institute of Gerontology of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

The aging peculiarities of circadian fluctuations of thymic serum factor (TSF), concentration of melatonin, ACTH, and cortisol in young (20-29 years) and old (60-79 years) subjects were investigated. In young subjects we observed the peaks of TSF titer and melatonin concentration at night, the concentration of cortisol was higher in the morning than at night. The fluctuations of ACTH concentration were less manifested. In young subjects the correlation coefficient "η" between TSF titer, on the one side, and melatonin, ACTH and cortisol concentration, on the other side, were, respectively, $0,86 \pm 0,06$, $0,70 \pm 0,10$, $0,65 \pm 0,12$ ($P < 0,05$); "η" between the concentration of melatonin and ACTH, and also between the concentration of melatonin and cortisol were, respectively, $0,70 \pm 0,12$ and $0,72 \pm 0,11$ ($P < 0,05$). In old subjects with high night amplitude of melatonin the TSF titer also increased at night, but not to the level of young subjects ($P < 0,05$). In old patients with diminished night amplitude of melatonin the fluctuations of the TSF titer were insignificant. The correlation between the TSF titer and concentration of melatonin in these subjects became less strong ("η" = $0,48 \pm 0,10$, $P < 0,05$) and disappeared between concentration of melatonin and cortisol.

Key words: biorhythms, ageing, melatonin, thymic serum factor, ACTH, cortisol.

(Надійшла 20.10.2003)

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ГОРМОНИ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ТА ІНШІ БІОАКТИВНІ РЕЧОВИНИ ЯК ЧИННИКИ РОЗВИТКУ ПІДВИЩЕНОЇ МАСИ ТІЛА І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Є.В. Глоба*

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

В огляді літератури відображено сучасні уявлення про етіологію, патогенез цукрового діабету 2 типу, ожиріння. Наведені нові дані про роль таких гормонів, як лептин, амелін, грелін, резистин, адипонектин і кальцитоніноподібний пептид у патогенезі метаболічних розладів. Показано роль лептину в регуляції енергетичного обміну, виникненні ожиріння, кахексії, гіперінсулінемії, розладів менструального циклу та інших нейроендокринних процесів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ожиріння, інсулінорезистентність, оксидативний стрес, гормони ожиріння, лептин.

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу – захворювання, що характеризується порушенням секреції інсуліну і зниженням чутливості периферичних тканин до інсуліну (інсулінорезистентністю).

В етіології ЦД 2 типу найбільше значення надається генетичному чиннику. Порушенню секреції інсуліну і розвитку інсулінорезистентності (ІР) також сприяє надлишкове харчування й ожиріння.

Ожиріння, особливо вісцеральне, відіграє важливу роль у розвитку ІР і пов'язаних з нею метаболічних розладів, а також у патогенезі ЦД 2 типу. Так, на відміну від клітин підшкірної жирової основи (ПЖО), вісцеральні адипоцити характеризуються зниженою чутливістю до антиліполітичної дії інсуліну і підвищеною чутливістю – до ліполітичної дії катехоламінів [1, 2]. Дана обставина призводить до активізації ліполізу вісцерального жиру і надходженню великої кількості вільних жирних кислот (ВЖК) у портальну циркуляцію, а потім – у системний кровообіг. Висока концентрація жирних кислот у портальній вені може порушувати функцію печінки і, таким чином, викликати розвиток гіперглікемії, гіперінсулінемії і дисліпідемії [1-3]. Тривала циркуляція ВЖК призводить до розвитку ІР у скелетних м'язах і ендотелії судин, обумовлює виникнення ендотеліальної дисфункції, погіршує опосередковану інсуліном вазодилатацію [4].

ІР скелетних м'язів і переважна утилізація ними в стані спокою ВЖК зменшують засвоєння глюкози міоцитами, в ендотелії судин знижується виділення оксиду азоту. В результаті розвивається гіперглікемія і компенсаторна гіперінсулінемія. Крім того, ВЖК перешкоджають зв'язуванню інсуліну з гепатоцитами, що збільшує ІР печінки і пригнічує інгібуючий ефект гормону на печінковий глюконеогенез (ГНГ). При ожирінні порушена здатність інсуліну до регуляції активності ліпопротеїніпази і кліренсу тригліцеридів, внаслідок чого збільшується синтез і секреція ліпо-

* Адреса для листування (Correspondence): факс: (044) 4140688, E-mail: reshal@mail.ru

протеїдів дуже низької щільності, порушується їх елімінація. Якщо в нормі інсулін пригнічує вивільнення ВЖК з жирових депо, то за умов ІР цього не відбувається, що призводить до збільшення рівня ВЖК в постпрандіальний період. Отже, порушення ліпідного обміну, в свою чергу, посилює стан ІР.

Однак наявність ІР не є достатньою умовою для розвитку ЦД 2 типу. Цей факт знайшов своє підтвердження у низці досліджень, де не було виявлено діабету у пацієнтів з надлишковою масою тіла і супутньою ІР. У той же час зниження маси тіла у хворих на ЦД може супроводжуватися повним відновленням чутливості до інсуліну без абсолютного відновлення секреторної функції β -клітин [5-7].

У досліджах на мишах також продемонстрований взаємозв'язок недостатці жирової тканини і розвитку ІР та діабету [8-9]. При цьому було підтверджено накопичення тригліцеридів у скелетній мускулатурі, печінці і підшлунковій залозі, що призвело до створення концепції ліпотоксичності в патогенезі ЦД 2 типу [10].

В даний час також вивчається рецептор, що активується проліфератором пероксисом (PPAR γ). За його допомогою відбувається диференціація адипоцитів з преадипоцитів, а PPAR γ -2 ген, зокрема, реалізує ліпогенну активність [11]. PPAR γ -2 ген експресується в жировій тканині і його експресія наростає при збільшенні індексу маси тіла (ІМТ) у хворих з ожирінням та зменшується у них при втраті маси тіла в результаті застосування низькокалорійної дієти. Це дозволяє розглядати роль експресії PPAR γ -2 гена в патогенезі ожиріння і змінах кількості адипоцитів [12].

Важливі також дані про диференціацію адипоцитів і різницю в їхніх розмірах. Так, великі адипоцити менш чутливі до інсуліну [13], тому наявність великих адипоцитів у ПЖО розглядають як маркер розвитку ЦД 2 типу [14]. Застосування агоністів PPAR γ -рецепторів стимулює диференціацію адипоцитів у напрямку збільшення кількості дрібних адипоцитів, які більш активно адсорбують жирні кислоти в постпрандіальний період.

Відкриття, що адипоцити експресують і секретують велику кількість протеїнів та інших молекул, що включають гормон лептин, також змінило колишнє уявлення про жирову тканину.

На сьогодні відомий цілий ряд гормонів жирової тканини, які відіграють певну роль в патогенезі ЦД 2 типу. Йдеться, зокрема, про підвищення рівня амліну, лептину і кальцитоніноподібного пептиду у сироватці [15].

Пептиди, що беруть участь у патогенезі ЦД 2 типу

1. Амлін

Це пептид з 37 амінокислот, що синтезується β -клітинами і секретується разом з інсуліном. На ранніх стадіях ЦД 2 типу секреція амліну підсилюється (так само, як секреція інсуліну). Надлишок амліну відкладається в острівцях Лангерганса і порушує мікроциркуляцію, що призводить до дистрофії острівців, дегенерації β -клітин [16, 17]. Його вміст підвищений в осіб з ІР і артеріальною гіпертензією (АГ).

Крім того, амлін інгібує секрецію інсуліну за принципом зворотного зв'язку. З одного боку, відкладення амліоїду в острівцях призводить до інсулінової недостатності, з іншого боку – в результаті ІР і гіперглікемії підсилюється відкладення амліоїду [18]. Таким чином, амлін бере участь у розвитку відносного дефіциту інсуліну і є потенційним чинником у розвитку ЦД. З іншого боку, амлін має гіпоглікемічну дію (сповільнює всмоктування вуглеводів у кишечнику) [15].

Недавно проводилося дослідження ролі амліну у розвитку ЦД 2 типу на

мишах гомозиготної лінії ob/ob [18]. Показано зростання рівня острівцевого амیلіодного поліпептиду (IAPP), інсулінової недостатності і персистуючої гіперглікемії; рівень аміліну позитивно корелював з величиною глюкози в крові. Також IAPP спричиняє розвиток інсуліном, які гіперпродукують IAPP та інсулін [19].

В даний час вже проводяться багаточентрові дослідження ефективності аміліну як засобу лікування ЦД 1 типу.

2. Кальцитоніноподібний пептид (КП)

Він також складається з 37 амінокислот і по будові близький до аміліну. КП секретується закінченнями периферичних рухових нервів. Цей пептид активує АТФ-залежні калієві канали в мембранах β -клітин і тим самим пригнічує секрецію інсуліну. Крім того, КП пригнічує поглинання глюкози скелетними м'язами. Причини посилення секреції КП при ЦД 2 типу поки ще не з'ясовані. Припускають, що антагоністи КП можуть бути використані в лікуванні ЦД 2 типу.

3. Лептин

Цей білок складається з 167 амінокислот, секретується в адипоцитах. По своїй структурі він близький до першого класу цитокінів [20]. Синтез цього гормону контролюється ob-геном, геном ожиріння, що був відкритий при клонуванні з використанням моделі ожиріння в мишей гомозиготної лінії ob/ob [21].

Вміст лептину в загальній циркуляції крові коливається за добовим ритмом: з нічним підйомом (24.00-4.00) і ранковим спадом (8.00-12.00). Його секреція носить імпульсний характер [22].

Зміна концентрації сироваткового лептину залежить від рівня його синтезу, секреції і темпу розпаду. У дорослих із хронічною нирковою недостатністю (ХНН) вміст лептину вищий, ніж у здорових осіб з подібним ІМТ [23]. У дітей із ХНН високий рівень лептину корелює з низькою швидкістю клубочкової фільтрації [24]. Зменшення рівня лептину, що включає ранковий спад, може бути результатом зміни ниркового кліренсу. Стабілізація концентрації ранкового лептину інсуліном, імовірно, більшою мірою обумовлена ефектом нирок, ніж синтезом лептину адипоцитами [25].

Лептин – найважливіший регулятор енергетичного обміну. В нормі лептин пригнічує секрецію нейропептиду Y (NPY) в гіпоталамусі. NPY бере участь у формуванні почуття голоду і стимулює секрецію інсуліну. В осіб з ожирінням рівень лептину у сироватці підвищений. Надлишок лептину призводить до пригнічення секреції інсуліну і викликає інсулінорезистентність скелетних м'язів і жирової тканини.

Основні механізми дії лептину [20]:

- підвищення печінкового глюकोгенолізу і захвату глюкози скелетними м'язами;
- підвищення швидкості ліполізу і зменшення вмісту тригліцеридів у білій жировій тканині;
- посилення термогенезу;
- стимуляція ЦНС;
- зниження вмісту тригліцеридів у печінці, скелетних м'язах і підшлунковій залозі без підвищення рівня ВЖК у плазмі.

Більшість дослідників відводять лептину провідну роль у розвитку ожиріння. За сучасними уявленнями лептин подає сигнал у гіпоталамус через активацію специфічного лептинового рецептора, що проявляється зменшенням споживання їжі і збільшенням витрати енергії, підвищенням температури тіла. При цьому в результаті пригнічення синтезу NPY, це спричиняє зниження

апетиту, підвищення тонусу симпатичної нервової системи, витрату енергії, а також зміни обміну речовин у периферичних органах і тканинах [21, 26]. В результаті обмеження споживання їжі концентрація лептину у сироватці знижується [27]. На рівні гіпоталамуса лептин впливає на продукцію нейропептидів з аноректичною дією (меланоцитостимулюючий гормон, кортикотропін-рилізінг-гормон) і на рівень пептидів, що стимулюють споживання їжі. Зокрема, мутація гена рецептора меланокортину-4 асоціюється з більш низьким ІМТ, абдомінальними жировими запасами і концентрацією сироваткового лептину [28]. Встановлено, що лептиновий шлях регуляції енергетичного гомеостазу не залежить від серотонінового шляху, що активізується при прийомі таких лікарських засобів, як фенфлурамін і дексфенфлурамін [29]. У той же час ліки, що інгібують гліколіз чи транспорт глюкози, також пригнічують інсулін-залежну лептинову секрецію і зменшують кількість лептину, що міститься в адипоцитах [25].

Рецептори до лептину виявляються також у периферичних тканинах, включаючи легені, нирки, печінку, підшлункову залозу, наднирники, яєчники, стовбурові клітини гемопоєзу, скелетні м'язи. Така широка поширеність лептинових рецепторів в організмі може свідчити про те, що лептин регулює не тільки почуття насичення. Однак весь спектр його впливів, пов'язаний з активацією лептинових рецепторів, вивчений поки недостатньо. Також необхідні подальші дослідження з уточнення післярецепторних механізмів передачі лептинового сигналу для розробки методів лікування, що могли б сприяти збільшенню чутливості до лептину.

Як видно, лептинові рецептори, що знаходяться в ендотелії капілярів і судинних сплетень головного мозку, забезпечують транспорт лептину з крові в інтерстиціальну тканину головного мозку й у спинномозкову рідину через гематоенцефалічний бар'єр. При досягненні певної концентрації лептину у сироватці (25-30 нг/мл) подальше її підвищення не супроводжується паралельним збільшенням концентрації лептину в тканині мозку і спинномозковій рідині. Цей феномен може відігравати певну роль у розвитку резистентності до лептину й ожиріння [21, 30]. Рівень лептину у сироватці підвищується при збільшенні маси жирової тканини, причому його продукція в ПЖО вища, ніж у вісцеральних жирових депо. Недавно був виявлений взаємозв'язок між концентрацією лептину у плазмі і PPAR γ -2 геном [31]. Також проводилося дослідження з вивчення експресії генів, що кодують лептин і ліпогенний стимулянт PPAR γ -2 у ПЖО до і після інфузії інтраліпиду і гепарину. В результаті було отримано вірогідне збільшення концентрації ВЖК, лептину, і зростання рівня РНК PPAR γ -2 [11]. Автори припустили, що збільшення транскрипції лептину індукується і опосередковується раннім збільшенням експресії PPAR γ -2 гена.

ВЖК, можливо, діють через 2 гени:

1-ий, що кодує лептин, і

2-ий, що кодує PPAR γ -2, що у свою чергу, сприяє збільшенню диференціації жирових клітин і жирових запасів в адипоцитах.

Рівень лептину відображає не тільки кількість накопиченого жиру, але також порушення енергетичного обміну: при голодуванні він значно знижується, при переїданні – підвищується.

Склад споживаної їжі (особливо вміст у ній макро- і мікроелементів, наприклад цинку) і різні гормональні чинники також впливають на рівень лептину [21, 32]. Обмеження надходження цинку призводить до зменшення вмісту лептину, а амінокислоти і гуар-гум не впливають на нього [25].

У ряді досліджень було показано, що деякі цитокіни, наприклад, фактор некрозу пухлин (TNF α), інтерлейкін-1 та інтерлейкін-6 знижують рівень лептину [27]. Цікавий і такий факт, що рівень лептину в жінок виявився вищий,

ніж у чоловіків [21, 27, 32], що може бути пов'язано з різним характером розподілу жирової тканини, а також стимулюючою дією естрогенів і прогестерону на жирову тканину, з одного боку, і пригнічуючою дією андрогенів – з іншого.

Лептин збільшує темп ліполізу в білій жировій тканині, що призводить до зниження запасів тригліцеридів. Лептин також знижує вміст тригліцеридів у печінці, скелетних м'язах і підшлунковій залозі, перешкоджаючи їхньому утворенню з ВЖК. Було показано, що лептин має вплив на метаболізм глюкози, діючи через ЦНС, незалежно від аноректичного ефекту. Внутрішньовенне введення лептину збільшує продукцію глюкози і зменшує вміст глікогену в печінці. Також було припущено, що лептин має прямий вплив на метаболізм глюкози в печінці, але все ще невідомо, чи протилежний він дії інсуліну, чи аналогічний.

Нещодавно проведене дослідження на мишах (уведення лептину мишам лінії ob/ob, з дефіцитом лептину через наявність мутацій у гені) дозволило припустити, що в людини ожиріння теж може бути обумовлене дефіцитом цього гормону і введення екзогенного лептину може сприяти корекції даного стану. Було описано кілька випадків ожиріння крайнього ступеня з раннім початком, що були зв'язані з інактивуючими мутаціями гена лептину, але в ході декількох великомасштабних досліджень подібні мутації в загальній популяції не були виявлені [21, 33]. Таким чином, дефіцит лептину зовсім не є основною причиною розвитку ожиріння. Навпаки, в осіб, що страждають ожирінням, дуже часто відзначається підвищений рівень лептину, тобто в більшості випадків ожиріння обумовлене резистентністю до лептину. Однак не можна виключити можливість підвищення рівня лептину як регуляторної реакції організму, спрямованої на зниження маси жирової тканини.

Недавні дослідження дозволяють припустити, що лептин активує супресор 3-ї сигнальної системи цитокінів, який пригнічує сигнали лептину, сприяючи розвитку як лептинорезистентності, так і ожиріння [21]. На взаємозв'язок лептину з рецептором можуть впливати глюкокортикоїди, сприяючи розвитку резистентності до лептину на рівні центральної нервової системи. Резистентність може виникати і на рівні гематоенцефалічного бар'єра, що забезпечує транспорт лептину з крові в мозок. Часто ті самі дози лептину, що не чинять ніякої дії при периферичному введенні, ефективно знижують апетит при центральному введенні [34]. Недавно проведені експериментальні дослідження показали, що введення лептину викликає зниження маси тіла у ссавців. Причому на тлі введення лептину знижується тільки маса жирової тканини, у той час як при голодуванні знижується також маса інших тканин [34]. У більшості випадків при ожирінні відзначається високий рівень ендogenous лептину, що вказує на наявність резистентності до цього гормону, але зовсім не означає абсолютної резистентності до екзогенного лептину. Поки невідомо, чи можна перебороти резистентність до лептину і знизити масу тіла за допомогою високих доз лептину.

В даний час ведуться клінічні дослідження з вивчення дії екзогенного лептину. Пацієнтам з дефіцитом лептину підшкірно вводили лептин. За 9 місяців маса тіла знизилася на 14,7 кг і значно поліпшилися показники метаболізму [35]. Поєднання терапії лептином з низькокалорійною дієтою призводило до статистично значущого зниження маси тіла, через 1 місяць зниження маси тіла в середньому склало 1 кг, а через 6 місяців – 5,4 (0,7-7,1) кг [35].

Нещодавно була висунута гіпотеза про участь лептину в адаптації організму до голодування. Введення лептину голодуючим мишам сприяє корекції нейроендокринних порушень, зв'язаних зі зниженням рівня ендogenous лептину, при якому відбувається зменшення активності щитовидної і статевих залоз на тлі стимуляції наднирників. Цей ефект лептину також реалізується

через зміну секреції НPY. Саме низький рівень лептину лежить в основі метаболічних і нейроендокринних зрушень, характерних для нервової анорексії і лікувального голодування. Проте результати одного з досліджень дозволяють припустити, що при нервовій анорексії транспорт лептину через гематоенцефалічний бар'єр підвищений при більш низькій концентрації лептину. У таких хворих в міру відновлення маси жирової тканини рівень лептину у спинномозковій рідині починає знижуватися і досягає нормальних величин задовго до того, як нормалізується маса тіла. Крім того, у хворих з кахексією зниження рівня лептину тісно пов'язано з нейроендокринними порушеннями. Так, при низькому рівні лептину може розвинутися аменорея. Тому в жінок з кахексією для відновлення менструацій необхідний лептин. Відзначено, що на тлі посиленого харчування відбувається підвищення концентрації як лютропіну, так і лептину [21]. В осіб з дефіцитом лептину чи лептинового рецептора виявлено також порушення статевого дозрівання [25].

Базальний рівень лептину підвищений в осіб із ЦД 2 типу і строго корелює з ІМТ.

Збільшення секреції лептину за незрозумілими поки причинами супроводжується збільшенням секреції інсуліну підшлунковою залозою з подальшим розвитком інсулінорезистентності як компенсаторного механізму [36, 37]. Інфузія високих доз інсуліну спричиняла збільшення рівня лептину у сироватці, і чим вище була доза інсуліну, тим раніш збільшувався вміст лептину, і до більш високих концентрацій [38].

Імовірно, саме порушеною секрецією лептину можна пояснити наявність гіперінсулінемії без порушення толерантності до глюкози при гіноїдному типі ожиріння і гіперінсулінемії з інсулінорезистентністю при андроїдному типі ожиріння [39].

Функція лептину, можливо, полягає у своєчасному сигналі в ЦНС про можливий ризик голодування і смерті, і своєчасного включення при цьому механізмів, що перешкоджають розвитку станів, що загрожують життю. Голод призводить до зменшення маси жирової тканини, зниження рівня інсуліну і лептину, активізації вироблення НPY. Останній регулює харчову поведінку, викликаючи гіперфагію, збільшення маси тіла, збільшення жирових відкладень і зниження активності симпатичної нервової системи. Протягом нетривалого голодування концентрація лептину у плазмі зменшується більшою мірою, ніж втрата жирової тканини і маси тіла. Наприклад, в осіб з ожирінням і худих осіб, що голодували від 52 до 96 годин, втрата маси тіла склала 4%, а концентрація лептину зменшилася на 54 – 72% [40-42].

В осіб, що худли і підтримували досягнуту масу тіла, концентрація лептину була меншою в період втрати маси тіла, ніж у період збереження досягнутої ваги [43]. При голодуванні зменшення рівня лептину корелює зі зменшенням рівня глюкози і збільшенням вмісту β -гидроксибутирату.

Будь-який вид голодування супроводжується зниженням плідності, пригніченням швидкості основного обміну і секреції гормонів щитовидної залози, збільшенням конверсії тироксину в реверсивний чи зворотний трийодтиронін, позбавлений біологічної активності, і помірною активацією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, що забезпечує виживання організму. В таких ситуаціях спостерігається зниження секреції лептину, що свідчить про адаптивну роль лептину, тобто при нестачі енергії його секреція зменшується, а при переїданні й ожирінні – збільшується.

4. Грелін

В даний час в патогенезі ожиріння і ЦД 2 типу, крім лептину, певну роль відводять і іншим гормонам, зокрема таким, як грелін, резистин і адипонектин.

Доведено, що вага здорової людини залежить від балансу гормонів лептину і греліну. Грелін виробляється клітинами стінок шлунка і впливає на гіпоталамус, викликаючи почуття голоду. Торік британські дослідники з'ясували, що він відповідає за почуття голоду, стимулює споживання їжі. Можливо, бажання їсти виникає під впливом підвищеного рівня цього гормону.

В ряді досліджень доведено, що при ожирінні в плазмі відзначалися низькі концентрації циркулюючого греліну, а в худих суб'єктів – високі [44]. Рівень греліну обернено пропорційний ІМТ, збільшується при голодуванні і зменшується при споживанні їжі [45]. Також показано, що грелін відіграє певну роль в гомеостазі глюкози і регуляції кров'яного тиску. Низький рівень греліну може бути чинником ризику в розвитку ІР, ЦД 2 типу і АГ [46].

5. Резистин

Резистин/Fizz 3 (found in inflammatory zone) виробляється жировими клітинами і макрофагами, причому рівень його РНК більший у макрофагах, ніж в адипоцитах [47]. Він контролює чутливість клітин до інсуліну і захоплення глюкози адипоцитами та робить тканини людського організму резистентними до інсуліну. Таке порушене “керування інсуліном” може призвести до ожиріння і ІР у хворих на ЦД 2 типу. PPAR γ -агоністи інгібують резистинову експресію в адипоцитах тварин, також пояснюючи цим механізм дії інсулінових сенситизаторів.

Рівень РНК резистину у жировій тканині осіб з ожирінням виявився вищим, ніж у худих.

Тому визначення рівня резистину може служити маркером схильності до розвитку ЦД 2 типу й ожиріння, а вживання антагоністів резистину – застосовуватися для лікування захворювання.

6. Адипонектин

Крім усіх вищеописаних пептидів, що секретуються жировою тканиною, привертає увагу повідомлення про адипонектин (Acsp30, AdipQ), що модулює інсулінову чутливість [48]. При ожирінні в плазмі відзначалися низькі концентрації адипонектину, а в худих, інсулінчутливих суб'єктів – високі [49, 50]. Дуже низькі концентрації спостерігалися при ліподистрофії. Механізм дії адипонектину пояснюють стимуляцією окиснення жирних кислот у м'язах. Адипонектин зменшує вміст тригліцеридів у м'язах і печінці при ІР, покращує метаболізм глюкози за рахунок відновлення чутливості інсулінозалежних тканин, нормалізує печінковий глюконеогенез. Він також інгібує розвиток запального процесу в ендотелії судин і атерогенезу за рахунок пригнічення міграції моноцитів/макрофагів і їх трансформацію в пінисті клітини. Отже, гіпоадипонектинемія може бути пов'язана з розвитком ІР, атеросклерозу і ожиріння. Можливо, за допомогою адипонектину вирішиться парадокс виникнення ліподистрофії й ожиріння в розвитку ІР.

Підсумки

Таким чином, жирова тканина являє собою не просто депо жирових клітин. Також вона є важливим ендокринним органом, що контролює енергетичний, судинний гомеостаз, метаболізм глюкози і ліпідів, імунну відповідь і секретує різні біоактивні протеїни (адипоцитокіни) [51]. До них відносять лептин, резистин, адипонектин, TNF α , а також інгібітор активатора плазміногена типу 1, адипсин, ангіотензиноген, інсуліноподібний фактор росту 1 та ін.

Отже, під час постановки діагнозу і скринінгу цукрового діабету, крім змін стандартних показників, можна очікувати зміни рівнів лептину, греліну, резистину, адипонектину. Можна припустити, що в осіб з ЦД 2 типу і ожирін-

ням будуть підвищені показники лептину, резистину і знижені – адипонектину і греліну. Їхні показники також можна використовувати для виявлення генетичного дефекту в одній з ланок регулювання обміну глюкози і ризику розвитку ЦД 2 типу.

Генів ожиріння відкрито вже декілька, але це зовсім не означає, що до вирішення проблеми ожиріння при ЦД 2 типу залишився усього лише один крок. Існують й інші чинники патогенезу, що вимагають подальшого вивчення.

Незважаючи на те, що факт порушення ліпідного обміну з виникненням ожиріння й ІР у розвитку ЦД 2 типу є загально визнаним, залишаються недостатньо вивченими питання секреторної функції адипоцитів, взаємозв'язку PPAR γ -2 гена, лептину, амліну, греліну, резистину, адипонектину і кальцитоніноподібного пептиду. Необхідні подальші дослідження спектра і механізму дії лептину, патогенезу лептинорезистентності і шляху її подолання, впливу на зміну рівня інсуліну і глюкози крові. Перспективний також пошук препаратів-антагоністів резистину і агоністів адипонектину для подолання ожиріння і ІР.

„Проривом” в лікуванні ЦД 2 типу і ІР є впровадження в практику нового класу препаратів – глітазонів. На відміну від існуючих пероральних цукрознижуючих засобів, цей новий клас препаратів впливає безпосередньо на механізми розвитку резистентності до інсуліну і сприяє збереженню функції β -клітин.

Глітазони в Україні ще маловідомі, незважаючи на явні переваги для їх широкого застосування в терапії ЦД 2 типу. Виражений ефект глітазонів зумовлений активацією ядерних гормональних рецепторів PPAR γ , які знаходяться в клітинах-мішенях інсуліну: жировій тканині, скелетних м'язах, печінці. Ці препарати активують транскрипцію генів в клітинах-мішенях, впливають на їх експресію, відіграють важливу роль в метаболізмі вуглеводів і жирів, підвищують чутливість адипоцитів до інсуліну, їх здатність до захвату глюкози і зберігання ліпідів, гальмують ліполіз, знижують вміст ВЖК, сприяють вивільненню медіаторів ІР (адипоцитокінів). Агоністи PPAR γ збільшують захват глюкози м'язовими клітинами, гальмують глікогеноліз у печінці і, таким чином, забезпечують адекватний контроль рівня глікемії. Отже, глітазони поліпшують метаболічний контроль шляхом зниження рівня глюкози, циркулюючого інсуліну та вільних жирних кислот у крові за рахунок підвищення чутливості інсулінозалежних тканин, а саме, печінки, жирової тканини, м'язів та ендотелію судин.

Можна припустити, що глітазони покращують функцію β -клітин і зменшують ІР, в тому числі, впливаючи на секреторні продукти адипоцитів (зокрема, через TNF α і ВЖК) [52].

Отже, патогенез ЦД 2 типу являє собою складний, багаторівневий процес, у якому провідну роль відіграє порушення секреції інсуліну, ІР і хронічне підвищення продукції глюкози печінкою. Останнім часом певна увага надається гормонам жирової тканини та іншим біоактивним речовинам у розвитку підвищеної маси тіла та ЦД 2 типу. Тому при підборі терапії необхідно враховувати усі відомі на сьогоднішній день ланки патогенезу даного захворювання з метою досягнення компенсації ЦД 2 типу і, таким чином, профілактики його пізніх ускладнень.

Література

1. Arner P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues // *Ann. Med.* 1995, 27, 435-438.
2. Kissebah A., Krakower G. Regional adiposity and morbidity // *Physiol. Rev.* 1995, 74, 761-811.
3. Fisher R., Eriksson P., Hoffstedt J. et al. Fatty acid binding protein expression in

- different adipose tissue depots from lean and obese individuals // *Diabetologia*. 2001, 44, 1268-1273.
4. Steinberg H., Baron A. Vascular function, insulin resistance and fatty acid // *Diabetologia*. 2002, 45, 623-634.
 5. Bak J., Moller N., Schmitz O. et al. In vivo action and muscle glycogen synthase activity in type 2 (noninsulin dependent) diabetes mellitus: effects of diet treatment // *Diabetologia*. 1992, 35, 777-784.
 6. Beck-Nielsen H., Pedersen O., Lindskov H. Normalization of the insulin sensitivity and the cellular insulin binding during treatment of obese diabetics for one year // *Acta Endocrinol. (Copenhag)*. 1979, 90, 103-112.
 7. Freidenberg G., Reichart D., Olefsky J., Henry R. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of weight loss // *J. Clin. Invest.* 1988, 82, 1398-1406.
 8. Shimomura I., Hammer R., Richardson J. et al. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREB-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy // *Genes Dev.* 1998, 12, 3182-3194.
 9. Kim J., Gavrilova O., Chen Y. et al. Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/f-1 fatless mice // *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 8456-8460.
 10. Unger R. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications // *Diabetes*. 1995, 44, 863-870.
 11. Nisoli E., Vettor R., Tonello S. et al. Nutrient channeling-regulated peroxisome proliferator-activated receptor-g-2 (PPARg-2) and leptin gene expression in human subcutaneous fat // *Diabetologia*. 1999, 42, 495-497.
 12. Vidal-Puig A., Considine R., Jiminer-Linan M. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids // *J. Clin. Invest.* 1997, 99, N 10, 2416-2422.
 13. Karnieli E., Barzilai A., Rafaeloff R., Armoni M. Distribution of glucose transporters in membrane fractions isolated from human adipose cells. Relation to cell size // *J. Clin. Invest.* 1986, 78, 1051-1055.
 14. Weyer C., Foley J., Bogardus C. et al. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts Type 2 diabetes independent of insulin resistance // *Diabetologia*. 2000, 43, 1498-1506.
 15. Эйдельман С. Перспективы диагностики и лечения сахарного диабета. Эндокринология. Н. Лавин (ред.). М.: Практика 1999, 864-867.
 16. Clark A., Wells C., Buley I. et al. Islet amyloid, increased A cells, reduced B cells and exocrine fibrosis: quantitative changes in the pancreas in type 2 diabetes // *Diabetes Res.* 1988, 9, 151-159.
 17. Rocken C., Linke R., Saeger W. Immunohistology of islet amyloid polypeptide in diabetes mellitus: semi-quantitative studies in post-mortem series // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* 1992, 421, N 4, 339-344.
 18. Hoppener J., Oosterwijk C., Nieuwenhuis G. et al. Extensive islet amyloid formation is induced by development of type 2 diabetes mellitus and contributes to its progression: pathogenesis of diabetes in a mouse model // *Diabetologia*. 1999, 42, 427-434.
 19. Westermarck P., Grimelius L., Polak G. et al. Amyloid in polypeptide hormone-producing tumors // *Lab. Invest.* 1977, 37, 212-215.
 20. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Влияние лептина на регуляцию массы тела // Кафедра эндокринологии и диабетологии. РМАПО, М., 2002.
 21. Mantzoros C. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence // *Ann. Intern. Med.* 1999, 130, N 8, 671-680.
 22. Sinha M., Ohanessian J., Heiman M. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-dependent diabetes mellitus subjects // *J. Clin. Invest.* 1996, 97, N 5, 1344-1347.
 23. Heimbürger O., Lonnqvist F., Danielsson A. et al. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997, 8, 1423-1430.
 24. Daschner M., Tonshoff B., Blum W. et al. Inappropriate elevation of serum leptin levels in children with chronic renal failure. European Study Group For Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998, 9, 1074-1079.
 25. Coleman R., Herrmann T. Nutritional regulation of leptin in humans // *Diabetologia*. 1999, 42, 639-646.

26. Michael W., Schwartz M. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss // *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 1803-1811.
27. Jenkins A., Markovic T. Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans // *Diabetologia.* 1997, 40, N 3, 348-351.
28. Rosmond R., Chagnon M., Bouchard C., Bjorntop P. A missense mutation in the human melanocortin-4 receptor gene in relation to abdominal obesity and salivary cortisol // *Diabetologia.* 2001, 44, 1335-1338.
29. Flier J. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways // *Cell.* 1998, 92, N 4, 437-440.
30. Caro J., Kolaczynski J. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance // *Lancet.* 1996, 348, N 9021, 159-161.
31. Meirhaeghe A., Fajas L., Hebecque N. et al. A genetic polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gene influences plasma leptin levels in obese humans // *Hum. Mol. Genet.* 1998, 7, 435-440.
32. Caro J., Sinha M., Kolaczynski J. Leptin: the tale of an obesity gene // *Diabetes.* 1996, 45, N 11, 1455-1462.
33. Maffei M., Stoffel M., Barone M. Absence of mutations in the human OB gene in obese/diabetic subjects // *Diabetes.* 1996, 45, N 5, 679-682.
34. Friedman J. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight // *Nutr. Rev.* 1998, 56, N 2 Pt 2, 38-46; discussion, 54-75.
35. Farooki L., Jebb S. 8th Int. Congress on Obesity. Abstracts Book. Paris. 1998, Abstr. 7.
36. Панков Ю.А. Новые системы проведения сигналов в механизмах гормональной регуляции // *Пробл. эндокринологии.* 2000, 4, 3-8.
37. Silha J., Krsek M., Skrha J. et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance // *Eur. J. Endocrinol.* 2003, 149, N 4, 331-335.
38. Saad M., Khan A., Sharma A. et al. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin // *Diabetes.* 1998, 47, 544-549.
39. Светлаков А.В., Яманова М.В., Махалова Н.А., Филиппов О.С. Особенности гормонального статуса у женщин с абдоминально-висцеральным и глютеофеморальным ожирением // *Пробл. репродукции.* 2001, 3, 16-19.
40. Boden G., Chen X., Mozzoli M., Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, 82, 561-565.
41. Weigle D., Duell P., Connor W. et al. Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, 561-565.
42. Grispoon S., Askati H., Landt M. et al. Effects of fasting and glucose infusion on basal and overnight leptin concentrations in normal - weight women // *Am. J. Clin. Nutr.* 1997, 66, 1352-1356.
43. Rosenbaum M., Nicolson M., Hirsch J. et al. Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, 3647-3645.
44. Marzullo P., Verti B., Savia G. et al. The relationship between active ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, N 2, 936-939.
45. Tassone F., Broglio F., Destefanis S. et al. Neuroendocrine and metabolic effects of acute ghrelin administration in human obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, N 11, 5478-5483.
46. Poykko S., Kellokoski E., Horkko S. et al. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes // *Diabetes.* 2003, 52, N 10, 2546-2553.
47. Savage D., Sewter C., Klenk E. et al. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans // *Diabetes.* 2001, 50, N 5, 679-682.
48. Frayn K. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux // *Diabetologia.* 2002, 45, 1201-1210.
49. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Paradoxical decrease of an adipose specific protein, adiponectin, in obesity // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999, 257, 79-83.

50. Beltowski J. Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue // *Med. Sci. Monit.* 2003, 9, N 2, 55-61.
51. Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones // *J. Endocrinol. Invest.* 2002, 25, N 10, 855-861.
52. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones // *Trends Endocrinol. Metab.* 2003, 14, N 3, 137-145.

Современные представления о гормонах жировой ткани и других биоактивных веществах как факторах развития повышенной массы тела и сахарного диабета 2 типа

Е.В.Глоба

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

В обзоре литературы отображены современные представления об этиологии, патогенезе сахарного диабета 2 типа, ожирения. Представлены новые данные о роли таких гормонов, как лептин, амилин, грелин, резистин, адипонектин и кальцитониноподобный пептид в патогенезе метаболических расстройств. Показана роль лептина в регуляции энергетического обмена, возникновении ожирения, кахексии, гиперинсулинемии, расстройств менструального цикла и других нейроэндокринных процессов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, инсулинорезистентность, оксидативный стресс, гормоны жировой ткани, лептин.

Modern views on adipose tissue hormones and other bioactive substances as factors of development of increased body mass and type 2 diabetes mellitus

Y.V. Globa

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

Current views on etiology and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and obesity are presented in the review. The role of leptin, amylin, ghrelin, resistin, adiponectin and calcitonin gene-related peptide in pathogenesis of metabolic disorders is described. Leptin role in regulation of energy metabolism, development of obesity, cachexia, hyperinsulinemia, menstrual disorders and other neuroendocrine processes was shown.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, oxidative stress, hormones of adipose tissue, leptin.

(Надійшла 11.09.2003)

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНСУЛИНУ: СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И КОРРЕКЦИИ (РОЗИГЛИТАЗОН, МЕТФОРМИН)

Н.А.Зуева*

Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН
Украины, 04114 Киев, Украина

Инсулинорезистентность – это состояние, при котором циркулирующие уровни инсулина не оказывают биологического эффекта, в то время как у здоровых людей инсулин действует в меньших концентрациях. В последнее время в литературе уделяется много внимания синдрому инсулинорезистентности, который был описан Reaven в 1988 году. Лиц, у которых он констатирован, относят к группе высокого риска возникновения кардиоваскулярной патологии – гипертонической болезни, атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), а также сахарного диабета (СД) 2 типа. В основе этого синдрома лежит снижение чувствительности к инсулину с последующей гиперинсулинемией [1, 2]. Весьма важным является определение выраженности инсулинорезистентности и своевременная коррекция этого состояния для предотвращения соответствующих последствий.

В настоящее время существует несколько способов оценки инсулинорезистентности. Классическим или “золотым стандартом” принято считать *эугликемический-гиперинсулинемический “клемп”-метод* (от англ. clamp – держать в каких-либо пределах). Этот метод применяется для точной количественной оценки чувствительности к инсулину и заключается в одновременной непрерывной инфузии глюкозы и инсулина внутривенно с последующим определением поглощения глюкозы тканями (ПГТ). Скорость инфузии простого инсулина выбирают так, чтобы величина инсулинемии была достаточной для подавления продукции глюкозы печенью ($0,01 \text{ ЕД} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$). Скорость инфузии глюкозы, необходимая для поддержания нормогликемии, варьирует. Уровень глюкозы определяют каждые 5 мин. Инфузию инсулина в специальных растворах проводят в вену предплечья, катетер для непрерывного отбора крови с целью мониторинга гликемии устанавливают в вену кисти противоположной руки (расход крови за время исследования составляет 10-12 мл). Скорость инфузии глюкозы является количественным показателем чувствительности к инсулину, отражая инсулинзависимое ПГТ. Коэффициент ПГТ показывает количество глюкозы, метаболизируемой в состоянии динамического равновесия, на единицу массы тела в минуту. Он вычисляется как среднее из 80-100 дискретных значений скорости инфузии глюкозы в минуту, деленное на массу тела обследуемого. Эти значения регистрируются автоматически специальным аппаратом. Для расчета коэффициента ПГТ берут данные последних 2 ч эксперимента, так как стабилизация показателей наступает не ранее, чем через 2-2,5 ч после его начала. В норме этот показатель составляет примерно $7,2 \pm 0,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. Все исследование длится около 5 ч [3]. Метод очень трудоемок

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, вул. Вишгородська, 69, 04114 Київ, Україна

и мучителен для пациента. К тому же в Украине отсутствует оборудование для его проведения.

Индекс инсулиночувствительности, рассчитываемый с помощью так называемой минимальной модели. С этой целью натощак внутривенно вводят инсулин (0,03 ЕД/кг), а затем через 20 мин проводится внутривенный тест толерантности к глюкозе. Исследуют концентрации инсулина и глюкозы до и после введения глюкозы (0,3 г/кг) через равные промежутки времени (каждые 5 мин). Показатель вычисляется с помощью специальной программы [4].

Индекс НОМА (the Homeostasis Model Assessment) рассчитывается очень просто – это произведение значений уровней глюкозы (Гн, ммоль/л) и инсулина натощак (Ин, пмоль/л), деленное на коэффициент 22,5 [5]. Норма составляет $16,8 \pm 3,5$ отн. ед.

Индекс Legro (1998) – отношение содержания глюкозы к инсулину в крови натощак: глюкоза (мг/дл)/инсулин (мкЕ/мл). Норма ≥ 6 отн. ед. [6].

Индексы, характеризующие функциональное состояние β -клеток поджелудочной железы при проведении *перорального глюкозотолерантного теста*, с забором крови для определения уровней инсулина и глюкозы натощак и через 30, 60 и 90 мин после приема глюкозы (75 г сухого вещества глюкозы, растворенной в 250 мл воды) per os: показатель прироста инсулина (ППИ), скорость выброса инсулина (СВИ) [7] и площадь под кривой глюкозы (Sr) и инсулина (Si). При инсулинорезистентности все показатели выше, чем у здоровых лиц.

Таблица нормальных значений показателей инсулиночувствительности, определяемых различными методами

"Клэмп", мг. кг ⁻¹ · мин ⁻¹	НОМА, отн.ед.	Legro, отн. ед.	ППИ, пмоль/л	СВИ, пмоль/л	Si, пмоль/л
$7,2 \pm 0,5$	$16,8 \pm 3,5$	= 6	$110,2 \pm 21,5$	$12,8 \pm 1,8$	$29231,3 \pm 2643,5$

Для определения наличия инсулинорезистентности последних 3 метода являются вполне адекватными и удобными в исполнении. Их легко проводить для оценки терапии, направленной на повышение чувствительности к инсулину. В литературе описано снижение инсулинорезистентности под влиянием розиглитазона [8, 9], а также метформина [10, 11, 12], хотя в отношении способности повышать чувствительность к инсулину последним существуют противоречивые данные [13, 14].

Механизм действия розиглитазона, направленный на уменьшение проявлений инсулинорезистентности, связан с селективным взаимодействием с ядерными рецепторами, которые в норме активируются пролифератором пероксисом (PPAR gamma) [15]. Эти рецепторы преимущественно экспрессируются в жировой ткани. Их активаторы (розиглитазон) интерферируют с экспрессией и высвобождением медиаторов инсулинорезистентности – свободные жирные кислоты (СЖК), адипоцитокнины (TNF α , резистин, адипонектин). В результате происходит улучшение чувствительности к инсулину, в том числе мышц и печени [16]. Розиглитазон не стимулирует выработку инсулина и, поэтому, не приводит к гипогликемии. Этот препарат может широко использоваться не только при диабете, но и при других состояниях, сопровождаемых инсулинорезистентностью – при нарушении толерантности к глюкозе, синдроме поликистозных яичников, ВИЧ-липодистрофии [17].

Метформин прямо не влияет на концентрацию инсулина в крови, но изменяет его фармакокинетику за счёт повышения его свободной фракции. При этом метформин выступает в качестве антагониста инсулина на уровне ингибитора

активатора плазминогена-1. Последний активируется инсулином и угнетает фибринолиз, способствуя гиперкоагуляции. Препарат нормализует коагуляционные свойства крови. Метформин также уменьшает протерогенный потенциал инсулина, снижая уровни триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, образование СЖК – потенциальных субстратов для перекисного окисления с образованием токсичных продуктов перекисадиции, кетонных тел и активации цикла Рэндала. Важным в механизме действия метформина является стимуляция поглощения глюкозы мышцами за счёт увеличения связывания инсулина инсулиновыми рецепторами мышечной ткани ввиду уменьшения образования СЖК. Лёгкий анорексигенный эффект и снижение всасывания углеводов в тонком кишечнике помогают больным в достижении потери массы тела. Однако главным в механизме действия метформина является его способность угнетать глюконеогенез [18]. Единственным отрицательным моментом действия препарата является небольшая стимуляция анаэробного гликолиза, что при передозировке препарата, особенно в сочетании с большими дозами алкоголя, может приводить к накоплению молочной кислоты. При правильном применении препарата такие случаи не наблюдаются [19].

26-недельное сравнительное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование действия метформина и розиглитазона на ПГТ, на чувствительность к инсулину мышечной ткани в состоянии покоя и мышечной работы было проведено на пациентах с впервые выявленным СД 2 типа. Розиглитазон был назначен 14 лицам в дозировке 2 мг/сут с последующим (через 2 нед) увеличением дозы препарата до 4 мг/сут до конца исследования. Метформин получали 13 человек, первичная доза составляла 500 мг/сут, через две недели и до конца исследования – 1 г/сут. Исследовали мышечный кровоток, потребление кислорода мышцами, поглощение глюкозы мышечной тканью с помощью позитронной эмиссионной томографии, ПГТ – при проведении эугликемического инсулинемического клэмп-метода. Определяли также уровень HbA1c. Метформин и розиглитазон достоверно снижали концентрацию HbA1c. Потребление глюкозы мышечной тканью и ПГТ на фоне терапии розиглитазоном достоверно повышались на 38 % и 44 %, соответственно. На фоне лечения метформинном указанные показатели оставались без изменений. Авторы делают вывод о том, что розиглитазон, а не метформин, улучшает чувствительность мышечной ткани в состоянии покоя и увеличивает инсулинстимулированное поглощение глюкозы на фоне физической нагрузки у пациентов со 2 типом диабета. Результаты предполагают, что розиглитазон усиливает синергизм действия инсулина и физической нагрузки на поглощение глюкозы [13].

В другом аналогичном исследовании того же коллектива были изучены эффекты розиглитазона и метформина на распределение жировой клетчатки и ПГТ у пациентов со 2 типом диабета. Было показано, что лечение метформином приводит к улучшению гликемического контроля и снижению массы тела в среднем на 2 кг за период лечения (26 недель). В группе пациентов, принимавших розиглитазон, масса тела больных осталась без изменения, поглощение глюкозы абдоминальной жировой тканью увеличилось на 29 %, по сравнению с плацебо, в то время, как в группе, принимавших метформин, – на 17 %. Поскольку количество абдоминальной жировой ткани одновременно уменьшилось в обеих группах, изменений в общем поглощении глюкозы висцеральной тканью не отмечалось. Улучшение чувствительности к инсулину подкожной жировой ткани на фоне лечения розиглитазоном частично объясняют увеличением чувствительности к инсулину всего тела [14].

Таким образом, розиглитазон, а не метформин, непосредственно улучшает чувствительность мышечной ткани в состоянии покоя и усиливает синергизм действия инсулина и физической нагрузки на поглощение глюкозы. Метформин повышает чувствительность к инсулину не прямо, а через супрессию обра-

зования СЖК, что одновременно может улучшить чувствительность к инсулину мышечной и других тканей организма.

Литература

1. Reaven G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988, 37, 1595-1607.
2. Report of a WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva, WHO, Department of noncommunicable disease, 1999. 59 p.
3. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // *Am. J. Physiol.* 1979, 237, E214-E223.
4. Henkin L., Zaccaro D., Haffner S. et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *Ann. Epidemiol.* 1999, 9, 290-296.
5. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose concentrations in man // *Diabetologia*. 1985, 28, 412-419.
6. Legro R.S., Finegood B., Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, 2694-2698.
7. Славнов В.Н. Радиоиммунологический анализ в клинической эндокринологии. К.: Здоров'я, 1988. 200 с.
8. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs // *Diabet. Med.* 1999, 16, 179-192.
9. Balfour J.A., Plosker G.L. Rosiglitazone // *Drugs*. 1999, 57, 921-930.
10. Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G. et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1995, 333, 550-554.
11. Perriello G., Misericordia P., Volpi E. et al. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM: evidence for of lipid oxidation and hepatic glucose production // *Diabetes*. 1994, 43, 920-928.
12. Gaal L.F., De Leeuw I.H. Rational and options for combination therapy in the treatment of type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2003, 46 (Suppl. 1), 44-50.
13. Virtanen K.A., Hällsten K., Lönnqvist F. et al. Rosiglitazone but not metformin enhances insulin- and exercis-stimulated skeletal muscle glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes // *Diabetes*. 2002, 51, 3479-3485.
14. Virtanen K.A., Hällsten K., Parkkola R. et al. Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subjects // *Diabetes*. 2003, 52, 283-290.
15. Scheen A.J. Medication of the month. Rosiglitazone (Avandia) // *Rev. Med. Liege*. 2002, 57, N 4, 236-239.
16. Stumvoll M., Haring H.U. Glitazones: clinical effects and molecular mechanisms // *Ann. Med.* 2002, 34, N 3, 217-224.
17. Pittas A.G., Greenberg A.S. Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2002, 3, N 5, 529-540.
18. Зуева Н., Ефимов А. Сиофор и берлитион: перспективы совместного применения в лечении больных сахарным диабетом // *Ліки України*. 2002, № 6, 41-42.
19. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.

(Надійшла 20.01.2004)

ПСИХОСОМАТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІПОПАРАТИРЕОЗУ У ДІТЕЙ

А.А.Дерев'янюк*

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка, 04114 Київ, Україна

Численні спостереження і дослідження показують, що порушення психіки виникають не лише при психічних, але і при соматичних захворюваннях. Певні психічні зміни супроводжують різні хронічні захворювання. У зв'язку з цим потрібні дослідження, направлені на пошук закономірностей, які зумовлюють якісні зміни психіки при тих або інших соматичних захворюваннях.

Важке хронічне соматичне захворювання суттєво змінює соціальну ситуацію розвитку людини. Воно змінює рівень її психічних можливостей здійснення діяльності, призводить до зменшення контактів з оточуючими людьми, обмеження діяльності в цілому.

Особливе місце дослідженню психічних функцій відводиться в патопсихології, де вивчення їх змін відбувається в рамках тієї або іншої нозології. І тут ці дослідження отримують нову значимість, стикаючись з життєво важливими аспектами життя людини. Велике значення мають цілеспрямовані експериментально-психологічні дослідження когнітивних функцій хворих як з метою точнішої об'єктивної діагностики, так і з метою вивчення незворотності змін інтелектуально-мнестичної діяльності і компенсаторних механізмів.

Російський психолог В.В.Ніколаєва, досліджуючи пізнавальну діяльність людей із важкими соматичними захворюваннями, дійшла висновку, що внаслідок змін у пізнавальній діяльності створюється дефіцит можливостей психічного розвитку і розвитку особистості зокрема. Колишня смислова орієнтація діяльності уже не може бути реалізована повною мірою. У випадку інвалідності людина отримує підтвердження своєї неспроможності [1].

До числа соматичних захворювань, які можуть викликати зміни психіки, відноситься і гіпопаратиреоз. Гіпопаратиреоз – це ціла група захворювань, що зустрічаються доволі рідко і обумовлені недостатньою функцією прищитоподібних залоз. Тяжкий хронічний перебіг хвороби, напади судом, що повторюються, недостатня компенсація стану кальцієво-фосфорного обміну і часто тяжкий соматичний стан хворих на гіпопаратиреоз сприяють порушенню у них пізнавальних функцій різного ступеня вираженості. Через це сучасна терапія гіпопаратиреозу полягає не лише у тому, щоб добиватися максимальної компенсації біохімічних проявів захворювання, але й у нівелюванні психологічних порушень [2]. Лікування гіпопаратиреозу становить значну проблему для клініцистів через необхідність постійного контролю за показниками кальцієво-фосфорного обміну в динаміці лікування, необхідність тісної співпраці різних вузьких спеціалістів (ендокринологів, окулістів, невропатологів) при веденні таких хворих.

Метою даної роботи було вивчити зміни, які відбуваються в психосоматичному стані дітей, хворих на гіпопаратиреоз.

Відомо, що гіпопаратиреоз у стані субкомпенсації і декомпенсації може викликати, поруч з тетанічним синдромом, різноманітні нейропсихічні розла-

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, вул. Вишгородська, 69, 04114 Київ, Україна

ди, які залежать від частоти тетанічних нападів, ступеня порушення мінерального обміну і особливостей перебігу основного захворювання [3].

З приводу психіки хворих на гіпопаратиреоз існують суперечливі точки зору. Одні автори вважають, що вона зазвичай не міняється і лише в поодиноких випадках спостерігаються психози, які є супутніми до тетанії. Інші дослідники стверджують, що психічні порушення проявляються у вигляді нападів страху, відчуття наближення катастрофи; у поодиноких хворих відмічається депресія, а у тяжких випадках – депресивні психози із затьмаренням свідомості і деліріозним станом. Останнім часом подібні тяжкі прояви гіпопаратиреозу практично не описані, через це на перший план виступає сучасна діагностика і лікування інтелектуально-мнестичних порушень у дітей.

Вивчення пізнавальної сфери хворих було б неможливим без уявлення про психічну діяльність в цілому, і тут існують доволі різні підходи. Це може бути вивчення індивідуальних особливостей окремих процесів психіки (уваги, пам'яті, мислення) [4], або вивчення особливостей пізнавальної сфери, як формальних і змістовних процесів [5], або виділення так званого “когнітивного стилю” і вивчення процесів через призму різниць в обробці людиною інформації. Загальним для всіх цих напрямків є акцент на необхідність вивчення пізнавальних процесів в нерозривному зв'язку з особистістю. Відрив пізнавальних процесів від особистості – носія її потреб і мотивів, неправомірний, що неодноразово підкреслювалося [2,3].

Внаслідок змін у пізнавальній діяльності створюється дефіцит можливостей психічного розвитку і розвитку особистості зокрема. Колишня смислова орієнтація діяльності уже не може бути реалізована повною мірою. Оскільки дитячий вік є унікальним з точки зору закладення підвалин майбутньої особистості, особливого значення набуває питання про ступінь порушення пізнавальних функцій у дітей з гіпопаратиреозом.

Матеріали і методи

Були обстежені 10 хворих на гіпопаратиреоз (5 хлопчиків і 5 дівчаток) у віці від 9 до 19 років, які знаходилися на лікуванні у відділенні дитячої ендокринної патології в 2002-2003 роках. Невелика група пацієнтів зумовлена тим, що це рідкісне захворювання і до спостереження були включені всі хворі, які поступили у дитяче відділення за цей час. У 6 пацієнтів було діагностовано ідіопатичний гіпопаратиреоз, у 3 – псевдогіпопаратиреоз і у 1 – гіпопаратиреоз був частиною аутоімунного поліендокринного захворювання 1 типу. У всіх обстежених визначалися показники кальцієво-фосфорного обміну, проводилася антропометрія, ЕКГ, ЕЕГ, ЕхоЕГ, рентгенографія черепа в бічній проекції. Пацієнтів оглядали окуліст, невропатолог, дерматолог, стоматолог. У частини хворих визначали вміст паратиреоїдного гормону у крові, здійснювали ультразвукову денситометрію кісткової тканини, комп'ютерну томографію мозку, рентгенографію кистей рук.

Було проведено патопсихологічне дослідження. Умовно пацієнтів, які його пройшли, було розділено на дві групи: в першу увійшли діти без ознак загального психічного недорозвинення (7 осіб), в другу – з синдромом загального психічного недорозвинення (3 особи).

Процедура кожного патопсихологічного обстеження виконувалася в такій послідовності: розмова з пацієнтом, побудована на принципах патопсихологічного дослідження [3,6]; знайомство з історією хвороби; детальне вивчення даних анамнезу; оцінка результатів клініко-лабораторних досліджень (ЕЕГ, рентгенографія черепа в бічній проекції, ЕКГ, показники вмісту кальцію і фосфору у сироватці крові і сечі). Потім проводилися експериментальні завдання, направлені на вивчення стану основних пізнавальних процесів.

У відповідності із завданнями дослідження, а також з урахуванням функціонального стану даного контингенту хворих (частина дітей з різко вираженою інтелектуальною недостатністю), застосовувався комплекс психодіагностичних методик, який мав відповідати наступним вимогам [7, 8]. По-перше, виконання завдання мало бути доступним всім дітям, у тому числі і з незначною інтелектуальною недостатністю. По-друге, час, який витрачався дітьми на виконання всіх завдань, мав бути відносно невеликим. Методики, які ми вибрали, були направлені на вивчення пам'яті, мислення, уваги, темпу сенсомоторних реакцій.

Дослідження короткотермівової і довготермівової пам'яті проводилося за допомогою методики "Запам'ятовування десяти слів". Дослідження темпу сенсомоторних реакцій, функцій перемикання виконували за допомогою методики Шульте "Пошук чисел". Дослідження основних функцій уваги (об'єму, концентрації, перемикання), здійснювалося із застосуванням методики "рахування за Крепеліном". Для дослідження рівня процесів узагальнення і відволікання використовували методики класифікації об'єктів, виключення, визначення і порівняння понять.

Результати та їх обговорення

Пацієнти першої групи, в основному, були з ідіопатичним гіпаратиреозом (3 хлопчики і 3 дівчинки) і з гіпаратиреозом, як складовою частиною полігландулярного автоімунного захворювання 1 типу (один хлопчик). Із результатів клінічного обстеження звертає на себе увагу те, що незважаючи на проведенне лікування препаратами кальцію і вітаміну D, повної корекції показників кальцієво-фосфорного обміну досягнуто не було. Загальний кальцій сироватки становив $1,85 \pm 0,3$ ммоль/л (при нормі 2,3-2,75 ммоль/л), іонізований кальцій сироватки – $0,86 \pm 0,2$ ммоль/л (при нормі 1,15-1,35 ммоль/л), фосфор сироватки – $1,35 \pm 0,22$ ммоль/л (при нормі 1-2 ммоль/л).

Особливості інтелектуальної діяльності дітей першої групи характеризувалися уповільненням темпів мислення, а в окремих випадках – і порушенням його динаміки, нестійкістю уваги, уповільненням або нерівномірністю темпів сенсомоторних реакцій. Працездатність була без значних коливань. Разом з тим, діяльність не завжди носила цілеспрямований, мотивований характер, хворі були безініціативними, вимагали спрямування своєї діяльності з боку експериментатора, не завжди швидко осмислювали інструкцію. Словарний запас був небагатий, його реалізація відбувалася повільно. Також відмічалися окремі розлади праксису.

Пацієнти другої групи – зі значною інтелектуальною недостатністю – 3 дитини мали псевдогіпаратиреоз. Вони були у віці від 8 до 19 років. Терапія пацієнтів цієї групи, так само як і першої, здійснювалася із застосуванням препаратів вітаміну D і кальцію. І у цих пацієнтів повної корекції показників кальцієво-фосфорного обміну досягнуто не було. Загальний кальцій сироватки становив $1,80 \pm 0,31$ ммоль/л, іонізований кальцій сироватки – $0,85 \pm 0,2$ ммоль/л, фосфор сироватки $1,36 \pm 0,21$ ммоль/л.

Для хворих другої групи були характерні непродуктивність в контакті, непосидючість, нецілеспрямованість діяльності, порушення мови (моторна, сенсорна афазія), її погана граматична оформленість, несформованість, різке обмеження словникового запасу. Виконання низки експериментальних проб виявилось недоступним. Працездатність теж страждала через порушення реценційної здатності пам'яті і нестійкості активної уваги.

Таким чином, нам вдалося з'ясувати, що навіть пацієнти без виражених порушень інтелектуальної функції мали низку особливостей процесів мислення і, як наслідок, вимагають психотерапевтичної допомоги. Стосовно пацієнтів другої групи, слід зауважити наявність у них значного інтелектуального дефіциту, що вимагає індивідуальної розвиваючої програми занять.

Гостра і хронічна гіпокальціємія, які є основним проявом гіпаратиреозу, вражають майже всі органи і системи, але найбільших змін зазнає нервова система. Найважчий прояв захворювання – тетанічні судоми – у хворих обох груп проявлявся досить рідко. В позаприступний період у більшості хворих визначалися ознаки прихованої тетанії – позитивні симптоми Хвостека 1-3 ступеня, Труссо, Вейсса та інші. Виникнення судом проковувалося фізичним навантаженням, нервовим перенавантаженням, ін'єкціями. При обстеженні виявлялися характерні зміни з боку центральної нервової системи – підвищення сухожилкових рефлексів, зміни енцефалографічної кривої.

На момент встановлення діагнозу у всіх хворих спостерігалися виразні зміни енцефалографічної кривої. Характерними були зміни біотоків мозку у вигляді домінування високоамплітудної повільної активності, відсутності альфа-хвиль, що розцінювалося як судомна готовність головного мозку.

В динаміці спостереження у 2 хворих зберігалася подібна енцефалографічна картина, у 2 – спостерігався десинхронний тип ЕЕГ, що свідчить про зміни функціонального стану стовбурових структур мозку. У 8 хворих визначалися загально мозкові зміни біотоків мозку, виражені ознаки подразнення стовбурово-діенцефальних структур.

Виразеність цих змін залежала від ступеня компенсації і тривалості захворювання, і може розцінюватись і як прогностичний чинник виникнення судом. Серед характерних змін з боку мозку слід відзначити наявність кальцифікатів базальних гангліїв. При рентгенографії черепа в бічній проекції такі кальцифікати були виявлені у 4 хворих. Наявність численних кальцифікатів у одного з хворих підтверджена результатами комп'ютерної томографії мозку.

У 8 з наших хворих хронічний перебіг гіпопаратиреозу призводив до ряду ускладнень, пов'язаних з трофічними змінами ектодермальних утворень – нігтів, волосся, шкіри.

Найчастішим ускладненням гіпопаратиреозу є центральна або підкапсулярна катаракта. Характерною є двостороння катаракта, яка була виявлена у 5 хворих. Її ступінь коливався від поодиноких крапковидних помутнінь до дифузного затемнення кришталика.

Аналіз антропометричних даних показав, що більшість пацієнтів з псевдогіпопаратиреозом мають затримку росту, яка коливається в межах 1,5 - 3 сигмальних відхилень. З усіх видів гіпопаратиреозу саме для псевдогіпопаратиреозу характерна затримка росту. Затримка росту не супроводжувалася відставанням рентгенологічного віку, навпаки, у 2 хворих він на 1 рік випереджав паспортний.

Ріст пацієнтів з ідіопатичним гіпопаратиреозом був у межах від нижньої границі вікової норми до 1-2 сигмальних відхилень. Крім низького росту, для пацієнтів з псевдогіпопаратиреозом був характерний симптомокомплекс, описаний Олбрайтом: кремезна статура, кругле обличчя, дефекти розвитку кисті, як-то: вкорочення 4-ї метакарпальної кістки, підшкірні кальцифікати.

Висновок

Гіпопаратиреоз у дітей є важким соматичним захворюванням, яке вимагає пожиттєвої корекції метаболічних змін, своєчасної діагностики і лікування ускладнень. Відображення за допомогою методів психологічної діагностики індивідуально-особистісних та інтелектуально-мнестичних особливостей дітей, хворих на гіпопаратиреоз, є дуже важливою передумовою для розробки адекватної і доцільної системи психотерапевтичної допомоги дітям і їх сім'ям, умов для соціального пристосування даного контингенту хворих, особливо в складних життєвих обставинах.

Література

1. Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику. Психологическое исследование. М., 1987. 168 с.
2. Блейхер В.М., Крук И.В., Боков С.Н. Практическая патопсихология. Ростов на Дону, 1996. 445 с.
3. Любан-Плоц В., Пельингер В., Крёгер Ф. Психосоматические расстройства в общей медицинской практике. СПб., 2000. 286 с.
4. Либин А.В. Дифференциальная психология: на пересечении европейских, российских и американских традиций. М.: Смысл Per Se, 2000. 549 с.
5. Сандомирский М.Е., Белгородский Л.С., Еникеев Д.А. Периодизация психическо-

го розвитку с точки зрения онтогенеза функциональної асиметрії полушарий // *Современные проблемы физиологии и медицины*: Сб. науч. тр. Уфа: Башкирский гос. мед. ун-т, 1997, 44-63.

6. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методы патопсихологии и опыт применения их в клинике. М., 1970. 215 с.
7. Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Современные представления о мозговой организации высших психических функций и основные принципы нейропсихологической диагностики // *Хрестоматия по клинической психологии*. Под ред. Н.В.Тарабрина. СПб., 2000, 166-178.
8. Тодд Д., Богарт А.-К. Основы клинической и консультативной психологии. СПб., 2001. 761 с.

(Надійшла 15.01.2004)

Ендокринологія 2004, Т.9, № 1, с. 97-100

СТАН РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИТЕМИ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

*Т.О.Перцова, О.М.Кулікова**

Дніпропетровська державна медична академія, 49044 Дніпропетровськ, Україна

У зв'язку зі зростанням поширеності патології щитоподібної залози в Україні після аварії на ЧАЕС, проблема гіпотиреозу займає одне з провідних місць в ендокринології. Загальна поширеність маніфестного гіпотиреозу в популяції складає 0,2-2 %. Субклінічні його форми, за даними різних авторів, становлять 1,3-10,3 % із збільшенням в осіб літнього віку, переважно жінок, серед яких прихований гіпотиреоз при скринінгу виявляється у 0,71 % проти 0,2 % – у чоловіків [1].

Також незаперечною є велика поширеність серцево-судинної патології, насамперед артеріальної гіпертензії [2]. Тому останнім часом у пацієнтів, особливо у старших вікових групах, часто зустрічається поєднана кардіальна та тиреоїдна патологія, що іноді затруднює діагностику і стає причиною неадекватного лікування [3].

Підвищення артеріального тиску у хворих на гіпотиреоз, спостерігається у 10-50 % випадків [4-6]. Розвитку артеріальної гіпертензії при гіпофункції щитоподібної залози сприяють різноманітні чинники, зокрема, зміни активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Дані літератури щодо цих змін мають суперечливий характер. Більшість дослідників відзначають зниження активності реніну плазми крові та підвищення концентрації альдостерону; останнє пов'язують зі зниженням дофамінергічної активності та збільшенням секреції тиреоліберину з причини дефіциту тиреоїдних гормонів [7, 8]. Ф.М.Егарт та співавт. [9, 10] вважають, що концентрація альдостерону у плазмі крові та активність реніну у хворих на гіпотиреоз залишається у межах норми, а вплив тиреоїдних гормонів на біосинтез альдостерону відбувається без участі ренін-ангіотензинової системи.

* Адреса для листування (Correspondence): Дніпропетровська державна медична академія, вул. Дзержинського, 9, 49044 Дніпропетровськ, Україна

- го розвитку с точки зрення онтогенеза функціональної асиметрії полушарий // *Современные проблемы физиологии и медицины: Сб. науч. тр. Уфа: Башкирский гос. мед. ун-т, 1997, 44-63.*
6. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методы патопсихологии и опыт применения их в клинике. М., 1970. 215 с.
 7. Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Современные представления о мозговой организации высших психических функций и основные принципы нейропсихологической диагностики // *Хрестоматия по клинической психологии. Под ред. Н.В.Тарабрина. СПб., 2000, 166-178.*
 8. Тодд Д., Богарт А.-К. Основы клинической и консультативной психологии. СПб., 2001. 761 с.

(Надійшла 15.01.2004)

Ендокринологія 2004, Т.9, № 1, с. 97-100

СТАН РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИТЕМИ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

*Т.О.Перцова, О.М.Кулікова**

Дніпропетровська державна медична академія, 49044 Дніпропетровськ, Україна

У зв'язку зі зростанням поширеності патології щитоподібної залози в Україні після аварії на ЧАЕС, проблема гіпотиреозу займає одне з провідних місць в ендокринології. Загальна поширеність маніфестного гіпотиреозу в популяції складає 0,2-2 %. Субклінічні його форми, за даними різних авторів, становлять 1,3-10,3 % із збільшенням в осіб літнього віку, переважно жінок, серед яких прихований гіпотиреоз при скринінгу виявляється у 0,71 % проти 0,2 % – у чоловіків [1].

Також незаперечною є велика поширеність серцево-судинної патології, насамперед артеріальної гіпертензії [2]. Тому останнім часом у пацієнтів, особливо у старших вікових групах, часто зустрічається поєднана кардіальна та тиреоїдна патологія, що іноді затруднює діагностику і стає причиною неадекватного лікування [3].

Підвищення артеріального тиску у хворих на гіпотиреоз, спостерігається у 10-50 % випадків [4-6]. Розвитку артеріальної гіпертензії при гіпофункції щитоподібної залози сприяють різноманітні чинники, зокрема, зміни активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Дані літератури щодо цих змін мають суперечливий характер. Більшість дослідників відзначають зниження активності реніну плазми крові та підвищення концентрації альдостерону; останнє пов'язують зі зниженням дофамінергічної активності та збільшенням секреції тиреоліберину з причини дефіциту тиреоїдних гормонів [7, 8]. Ф.М.Егарт та співавт. [9, 10] вважають, що концентрація альдостерону у плазмі крові та активність реніну у хворих на гіпотиреоз залишається у межах норми, а вплив тиреоїдних гормонів на біосинтез альдостерону відбувається без участі ренін-ангіотензинової системи.

* Адреса для листування (Correspondence): Дніпропетровська державна медична академія, вул. Держинського, 9, 49044 Дніпропетровськ, Україна

Метою нашої роботи стало дослідження змін активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на гіпотиреоз залежно від ступеня тяжкості, стадії компенсації гіпотиреозу та наявності артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи

Обстежено 63 хворих на гіпотиреоз, віком від 40 до 60 років (середній вік – 50,7±1,87 років), які знаходились на стаціонарному чи амбулаторному лікуванні у міському ендокринологічному центрі 4-ї МКЛ м. Дніпропетровська. Контрольні групи склали 10 хворих на артеріальну гіпертензію без гіпотиреозу та 10 практично здорових осіб.

Всім обстеженим проводили загальний клінічний огляд, ультразвукове дослідження щитоподібної залози за допомогою апарата SONOLINE Versa Plus (фірми “Simens”, Німеччина) з датчиком 7,5 МГц. Визначення вмісту гормонів щитоподібної залози (Т₃, Т₄), тиреотропного гормону (ТТГ), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО) здійснювалося за допомогою радіоімунного аналізу (набір реактивів IMMUNOTESCH, Чехія).

У 60 (95,2 %) пацієнтів причиною гіпотиреозу був хронічний автоімунний тиреоїдит. 14 осіб (23,3 %) мали атрофічну форму, а 46 осіб (76,7 %) – гіпертрофічну форму хронічного автоімунного тиреоїдиту. У 3 (4,8 %) пацієнтів гіпотиреоз виник після операції з приводу дифузно-токсичного зоба. Рівень тиреотропіну у хворих на гіпотиреоз складав 47,4±11,1 мМЕ/л, що у 29,3 рази вище, ніж у практично здорових осіб (1,62±0,28 мМЕ/л). Рівень АТПО у пацієнтів з гіпотиреозом становив 1516,76±292,31 МЕ/мл проти 26,58±6,82 МЕ/мл у практично здорових осіб контрольної групи. У групі хворих на артеріальну гіпертензію без гіпотиреозу рівень ТТГ та АТПО практично не відрізнявся від групи здорових осіб і дорівнював 2,54±0,69 мМЕ/л та 31,68±7,34 МЕ/мл, відповідно.

Добове моніторування артеріального тиску виконували за допомогою рекордери артеріального тиску “TONOPORT HELIGE” 5.

Активність реніну та концентрацію альдостерону у плазмі крові визначали радіоімунним методом (набір реактивів IMMUNOTESCH, Чехія) до початку терапії та після компенсації гіпотиреозу. Статистична обробка даних проведена з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою MS Excel.

Результати та їх обговорення

Артеріальна гіпертензія спостерігалася у 25 хворих (39,6 %). Середній вік хворих з гіпертензією був вищий, ніж у хворих з нормальним артеріальним тиском. Активність реніну плазми крові до компенсації гіпотиреозу не відрізнялась від контрольної групи практично здорових осіб (норма – 0,14-0,52 нг/л/с), але була у 3 рази нижчою, ніж у хворих на артеріальну гіпертензію без гіпотиреозу (табл. 1). Таким чином, гіпертензія у хворих на гіпотиреоз носить гіпореніновий характер. Концентрація альдостерону у хворих на гіпотиреоз була у 1,8 рази вищою, ніж у групі практично здорових осіб (124,8-316 пмоль/л), але в 2,4 рази нижчою, ніж у хворих на артеріальну гіпертензію без гіпотиреозу (табл. 1).

При порівнянні показників активності реніну плазми крові у хворих на гіпотиреоз з різним ступенем тяжкості не встановлено суттєвих розбіжностей. Проте при дослідженні показників концентрації альдостерону відзначено, що

Таблиця 1. Показники активності реніну плазми крові та концентрації альдостерону у хворих на гіпотиреоз

Показники	Практично здорові, n=10	Гіпотиреоз, n=63	АГ без гіпотиреоз, n=10
Активність реніну, нг/л/с	0,20±0,03	0,22±0,08	0,62±0,06*
Концентрація альдостерону, пмоль/л	223,3±42,2	406,1±63,8	976,6±195,9#

Примітка: * – P<0,001 – вірогідність різниці при зіставленні показників хворих на АГ без гіпотиреозу з групами здорових і хворих на гіпотиреоз; # – P<0,01 – вірогідність різниці показників при зіставленні хворих на АГ без гіпотиреозу з хворими на гіпотиреоз.

у групи осіб з гіпотиреозом тяжкого ступеня вони були вірогідно нижчими (на 46 %, $P < 0,05$), ніж у хворих на гіпотиреоз середньої тяжкості (табл. 2). Протягом лікування гіпотиреозу спостерігалось вірогідне підвищення активності реніну плазми крові, і мали місце малопомітні зміни концентрації альдостерону. Очевидно, тиреоїдні гормони, збільшуючи рівень катехоламінів, сприяють підвищенню активності реніну.

Таблиця 2. Показники активності реніну та концентрації альдостерону у плазмі крові в залежності від ступеня тяжкості гіпотиреозу

Показники	Гіпотиреоз середньої тяжкості, n=39		Гіпотиреоз тяжкого ступеня, n=24	
	декомпенсація	компенсація	декомпенсація	компенсація
Активність реніну, нг/л/с	0,19±0,05	0,50±0,03*	0,25±0,05	0,41±0,08*
Концентрація альдостерону, пмоль/л	482,4±139,2	451,3±151,1	262,5±33,0#	389,46±109,0

Примітка: * – $P < 0,05$ – вірогідність відмінностей показників хворих у стані декомпенсації та компенсації захворювання; # – $P < 0,05$ – вірогідність відмінностей показників хворих з гіпотиреозом тяжкого і середнього ступеня тяжкості.

При зіставленні активності реніну плазми крові у хворих на гіпотиреоз з АГ і без неї суттєвої різниці не помічено – активність реніну плазми не залежала від наявності артеріальної гіпертензії (табл. 3). Компенсація гіпотиреозу однаковою мірою сприяла зростанню активності реніну у плазмі крові обох груп хворих.

Концентрація альдостерону плазми крові у хворих на гіпотиреоз з артеріальною гіпертензією була дещо вищою, ніж у хворих без гіпертензії, однак це не мало статистичного підтвердження. Після компенсації захворювання ми спостерігали незначне збільшення концентрації альдостерону. Можливо, що при замісній терапії тиреоїдними гормонами відбувається безпосередня стимуляція біосинтезу альдостерону в надниркових залозах, відновлюється його метаболічний кліренс, що призводить до підвищення його рівня у плазмі крові.

Таблиця 3. Показники активності реніну та концентрації альдостерону у плазмі крові в залежності від наявності артеріальної гіпертензії у хворих на гіпотиреоз

Показники	Гіпотиреоз з АГ, n=25		Гіпотиреоз без АГ, n=38	
	декомпенсація	компенсація	декомпенсація	компенсація
Активність реніну, нг/л/с	0,24±0,05	0,48±0,02*	0,19±0,02	0,42±0,11*
Концентрація альдостерону, пмоль/л	468,7±100,1	567,8±194,9	355,0±70,9	398,1±126,4

Примітка: * – $P < 0,001$ – вірогідність різниці при зіставленні показників у стані декомпенсації і компенсації захворювання.

Висновки

1. У хворих на гіпотиреоз та артеріальну гіпертензію спостерігається зниження активності реніну плазми крові та гіперальдостеронемія.

2. Компенсація гіпотиреозу спричиняє підвищення активності реніну плазми крові і призводить до незначного і невірогідного підвищення концентрації альдостерону.

3. При клініко-лабораторному аналізі не виявлено зв'язку між активністю реніну плазми крові та ступенем тяжкості гіпотиреозу, проте концентрація альдостерону у плазмі крові при гіпотиреозі тяжкого ступеня є низькою.

4. Концентрація альдостерону у хворих на гіпотиреоз та артеріальну гіпертензію вища, ніж у хворих без гіпертензії; активність реніну плазми крові не залежить від наявності артеріальної гіпертензії.

Література

1. Potesta P., Murolo R., Costantini S. et al. High prevalence of asymptomatic and hyperthyroidism in hospitalized elderly females // Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol. 1996, 18, N 3, 129-133.
2. Коваленко В.Н. (ред.). Артериальная гипертензия: Практическое руководство. К.: Морион, 2001. 528 с.
3. Эгарт Ф.М., Камалов К.Г., Васильева Е.В. и др. Нетипичные клинические варианты гипотиреоза // Пробл. эндокринолог. 1991, № 5, 4-7.
4. Зелінська Н.Б. Особливості клініки ураження серця при гіпотиреозі (огляд літератури і власні дані) // Ендокринологія. 2002, 7, № 2, 274-280.
5. Зелінська Н.Б. Артеріальна гіпертензія при гіпотиреозі // Укр. мед. часопис. 2002, № 6 (32), 114-116.
6. Калинин А.П., Измайлов Г.И. Клинические проявления гипотиреоза // Терап. архив. 1985, № 2, 97-102.
7. Панченкова Л.А., Трошина Е.А., Юркова Т.Е. и др. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система (обзор литературы) // Российские медицинские вести. 2000, № 1, 18-25.
8. Устинова С.Е., Мычка В.Б., Герасимов Г.А. Состояние гуморальной системы пролактин-альдостерон у больных с постоперационным гипотиреозом и артериальной гипертензией // Пробл. эндокринолог. 1994, № 3, 25-28.
9. Старкова Н.Т., Эгарт Ф.М., Атаманова Т.М., Назаров А.Н. О патогенезе и лечении артериальной гипертензии у больных гипотиреозом // Клини. мед. 1986, № 8, 27-30.
10. Эгарт Ф.М., Атаманова Т.М., Назаров А.Н. Содержание альдостерона и активность ренина плазмы больных гипотиреозом до и в процессе лечения тиреоидными препаратами // Пробл. эндокринолог. 1986, № 3, 35-37.

(Надійшла 29.10.2003; надійшла в остаточній формі 15.01.2004)

ЗМІНА ГІСТОФІЗІОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ВПЛИВОМ АДРЕНЕРГІЧНИХ ТА ХОЛІНЕРГІЧНИХ СИСТЕМ НА ТЛІ ГІПОТЕРМІЇ

Н.В. Олексієнко*, Л.М. Пазюк, Н.О. Бузинська,
М.Е. Держинський

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, 01033 Київ, Україна

Відомо, що у формуванні адаптивних реакцій організму на дію низьких температур провідна роль належить тиреоїдній системі [1-3]. При гіпотермії дослідники спостерігали різке зниження концентрації тироксину у плазмі крові, як результат утилізації гормону тканинами [4]. Водночас значно збільшувався об'єм фолікулярного епітелію та судинного русла, що також свідчить про посилення внутрішньоклітинних біосинтетичних процесів [5]. До того ж припускають, що до розвитку компенсаторно-приспосувальної реакції щитоподібної залози (ЩЗ) на тлі гіпотермії залучаються нонапептиди гіпоталамуса [6]. Але у літературі майже відсутні дані про участь в реакції холодової адаптації гіпоталамо-тиреоїдної системи інших екстрагіпоталамічних систем. Тому в даній роботі досліджувалася роль холінергічних, адренергічних систем та нонапептидів у реакції тиреоїдної системи на дію низьких температур.

Матеріали та методи

Експеримент проведено на одномісячних самцях птахів *Gallus domesticus* породи НуЛіне. Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні за умов одного віварію у режимі 14 год світла та 10 год темряви. Було проведено 6 серій досліду. У кожній серії досліду птахи були поділені на 3 групи по 7 піддослідних тварин. Птахів кожної серії охолоджували протягом 3, 7 та 14 днів, відповідно, по 2 год щоденно за температури -18°C у морозильній камері. На тлі охолодження піддослідним тваринам робили внутрішньом'язові ін'єкції по 1 мл фармакологічних препаратів, які були розраховані на 100 г маси тіла, а адренолітик празозин вводили перорально. Піддослідні тварини, яким вводили 0,9 % фізіологічний розчин (1 мл), слугували за контроль. Птахам другої серії вводили стимулятор холінорецепторів карбахолін у дозі 0,0015 мг; тваринам третьої серії вводили блокатор холінорецепторів атропін у дозі 0,0015 мг; четверта піддослідна серія отримувала стимулятор α -адренорецепторів мезатон у дозі 0,07 мг; птахам п'ятої серії вводили блокатор α -адренорецепторів празозин у дозі 0,03 мг; шостої серії – окситоцин у дозі 0,05 Од. Відразу після останнього охолодження птахів декапітували. ЩЗ фіксували у 10 % нейтральному формаліні, потім піддавали традиційній гістологічній обробці. Зрізи завтовшки 5 мкм забарвлювали гематоксилін-еозинном. Водночас за допомогою імуноферментного методу визначали рівень тироксину у плазмі крові набором "ООО Хема-Медик" (Росія).

Морфометричний аналіз ЩЗ робили на підставі вимірювання висоти тироцитів і діаметра фолікулів за допомогою окуляр-мікрометра та аналізували стан колоїду. Отримані дані були піддані статистичному аналізу за критерієм *t* Стьюдента на ПК за допомогою програми Statistiek 5.0.

Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень було з'ясовано, що у піддослідних тварин другої серії досліду після введення їм холінолітика карбахоліну вірогідно

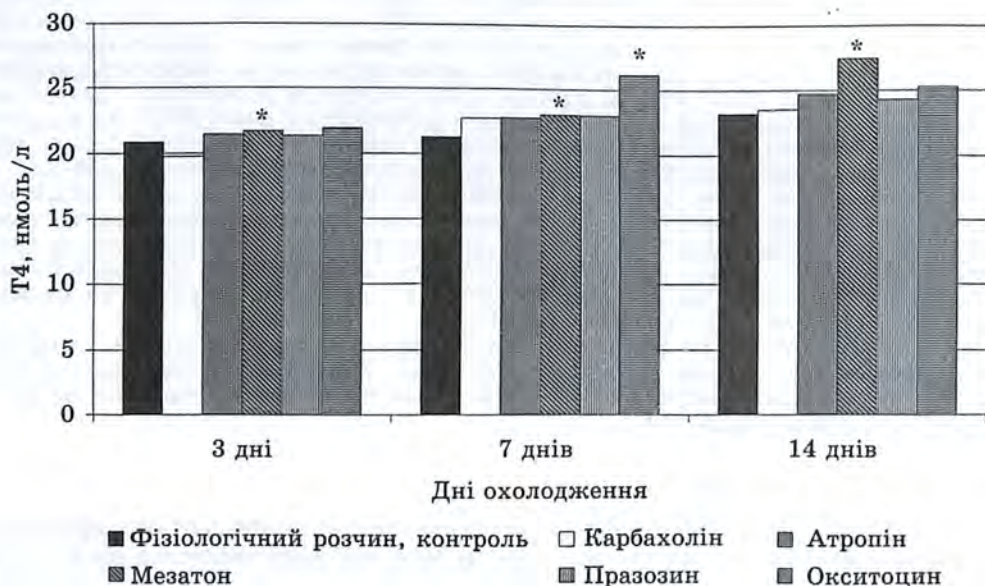
*Адреса для листування (Correspondence): Київський національний університет ім.Т.Шевченка, біологічний факультет, вул. Володимирська, 64, 01033 Київ, Україна

збільшилась висота тиреоїдного епітелію фолікулів ЩЗ у всіх групах і значно зменшився діаметр фолікулів порівняно з контролем. Тільки у птахів, яких охолоджували протягом 14 днів, зменшення діаметра фолікулів було невірогідним (табл.). Щитоподібна залоза цих тварин складалася з фолікулів великого та середнього розміру. Фолікули були заповнені гомогенним колоїдом, що резорбується. Тироцити мали переважно кубічну форму. У більшості птахів контрольної серії ЩЗ представлена фолікулами малого та середнього розмірів. Тиреоїдний епітелій, що вистилає фолікули, здебільшого був плоскої форми. Внутрішньофолікулярний колоїд гомогенний, іноді місцями досить щільний. У колоїді майже не можна побачити резорбційні вакуолі.

В той же час імуноферментний аналіз показав, що рівень тироксину у плазмі крові піддослідних тварин на 3, 7 та 14 день охолодження не відрізнявся від контрольних значень і становив відповідно $19,76 \pm 1,36$ нмоль/л, $22,75 \pm 0,45$ нмоль/л і $23,51 \pm 1,52$ нмоль/л, а в контрольних серіях – відповідно $20,85 \pm 0,10$ нмоль/л, $21,30 \pm 0,55$ нмоль/л і $23,20 \pm 0,40$ нмоль/л. Отже, при введенні карбахоліну змінюється конфігурація тироцитів і фолікулів на тлі незмінного рівня тироксину в плазмі крові.

У серії досліду із введенням птахам блокатора холінорецепторів атропіну спостерігали вірогідне зниження висоти тиреоїдного епітелію і діаметра фолікулів лише у групі тварин, яких охолоджували щоденно протягом 7 днів (табл.). У тварин, яких охолоджували 3 та 14 днів, ці дані майже не відрізнялися від контрольних значень (табл.). Фолікулярний епітелій ЩЗ був представлений тироцитами плоскої форми. Колоїд досить щільний. Вміст тироксину у плазмі крові під час всього періоду спостережень наближався до даних контрольних значень (мал.).

При введенні піддослідним тваринам адреноміметика мезатону, у птахів, яких охолоджували щоденно протягом 7 та 14 днів, виявлено вірогідне збільшення висоти епітелію тироцитів та зменшення діаметру фолікулів ЩЗ, тоді як у особин, яких охолоджували протягом 3 днів ці значення практично не



Малюнок. Зміна рівня тироксину в плазмі крові птахів місячного віку у різних серіях досліду.

* – Різниця між контрольною та піддослідними групами вірогідна при $P \leq 0,05$.

Таблиця. Зміна висоти епітелію та діаметра фолікулів щитоподібної залози (мкм) піддослідних тварин під дією відповідних фармакологічних препаратів (M±m)

Серії досліду	3 дні охолодження		7 днів охолодження		14 днів охолодження	
	Висота епітелію	Діаметр фолікулів	Висота епітелію	Діаметр фолікулів	Висота епітелію	Діаметр фолікулів
Фізіологічний розчин (контроль)	5,78±0,06	93,74±0,92	5,88±0,06	83,46±1,10	6,12±0,06	93,18±1,32
Карбахолін	6,16±0,07*	81,52±0,99*	7,74±0,08*	67,78±0,71*	6,70±0,07*	88,29±0,89
Атропін	5,88±0,07	91,14±1,05	5,44±0,06*	74,14±1,11*	6,26±0,08	94,28±0,79
Мезатон	5,80±0,05	90,18±1,26	6,58±0,09*	78,88±1,09	7,32±0,09*	80,80±0,99*
Празозин	5,24±0,06*	94,42±1,17	4,62±0,05*	85,34±1,03	5,94±0,67	88,90±0,95
Окситоцин	8,50±0,12*	82,48±1,21*	6,56±0,07*	71,38±0,94*	6,76±0,07*	80,46±0,89*

Примітка: * – різниця між контрольною та піддослідними групами вірогідна при $P \leq 0,05$.

відрізнялися від даних контрольної групи (табл.). На гістологічних зрізах ЩЗ тварин на 7 та 14 день гіпотермії виявлені фолікули великого та середнього розмірів. Тироцити, що вистилають фолікули, мали призматичну та кубічну форму. Колоїд, що заповнює фолікули, був однорідної консистенції та містив резорбційні вакуолі. При цьому імуноферментний аналіз також показав вірогідне збільшення рівня тироксину в плазмі крові як при охолодженні птахів протягом 3, 7, так і 14 днів. Вміст тироксину в групах дослідних тварин складав відповідно $21,72 \pm 0,28$ нмоль/л, $23,04 \pm 0,56$ нмоль/л, $27,45 \pm 0,15$ нмоль/л, а в контрольних групах – $20,85 \pm 0,10$ нмоль/л, $21,30 \pm 0,55$ нмоль/л, $23,20 \pm 0,40$ нмоль/л.

Коли ж птахам на тлі охолодження вводили адренолітик празозин, то спостерігали вірогідне зниження висоти епітелію у групах тварин, яких охолоджували протягом 3 та 7 днів, з нівелюванням цього впливу на 14 день охолодження. Діаметр фолікулів суттєво не змінювався (табл.). ЩЗ у цих групах була складена фолікулами середнього та малого розмірів, що вистелені плоскими тироцитами. Внутрішньофолікулярний колоїд щільний, але гомогенної консистенції. При визначенні тироксину в плазмі крові в цій серії досліду він залишався на рівні контрольних значень (мал.).

Таким чином, на підставі зіставлення результатів двох наведених вище серій експерименту можна припустити, що стимуляція α -адренорецепторів мезатоном посилює синтетичну активність ЩЗ, тоді як адренолітик празозин справляє короточасний і неглибокий вплив на тиреоїдну функцію.

В останній серії досліду з введенням піддослідним тваринам нонапептиду окситоцину виявлено, що вірогідно збільшується висота тиреоїдного епітелію та зменшується діаметр фолікулів ЩЗ у всіх експериментальних групах. Аналіз концентрації тироксину показав, що його рівень достеменно збільшився у групі, яку охолоджували протягом 7 днів ($26,17 \pm 1,13$ нмоль/л) порівняно з контрольною групою ($21,30 \pm 0,55$ нмоль/л). У ЩЗ виявлено фолікули переважно великого та середнього розмірів, які заповнені колоїдом із значною кількістю резорбційних вакуолей. Тиреоїдний епітелій складений тироцитами здебільшого призматичної форми. Це свідчить, що окситоцин здійснює стимулюючий вплив на адаптивну реакцію ЩЗ при хронічному охолодженні.

Отже, підсумовуючи результати всіх досліджень, можна дійти висновку, що адренергічна система організму разом із окситоцином залучається до компенсаторно-приспосувальних реакцій ЩЗ на дію низьких температур, здійснюючи переважно стимулюючий вплив.

Підсумок

Стимулятор холінорецепторів карбахолін посилює зміни гістоморфометричних показників, які характерні для відповіді на дію низьких температур, а блокатор холінорецепторів атропін послаблює реакцію щитоподібної залози на 7 день гіпотермії.

α -Адреноміметик мезатон викликає підсилення біосинтетичної реакції щитоподібної залози на охолодження, а блокатор α -адренорецепторів празозин гальмує гістоморфометричні відповіді щитоподібної залози на дію низьких температур.

Введення мезатону упродовж всього експерименту призводило до збільшення вмісту тироксину у плазмі крові піддослідних тварин. Це у поєднанні із гістофункціональними змінами може вказувати на участь α -адренергічних механізмів у формуванні відповіді організму на охолодження.

Окситоцин також посилює реакцію щитоподібної залози на дію низьких температур, найбільш виражено на 7 день гіпотермії.

Література

1. Божко А.П., Городецкая И.В. Значение тиреоидных гормонов в реализации защитных эффектов холодовой адаптации // Пат. физиол. 1994, № 4, 29-32.
2. Виноградов С.Ю. Связь структурно-пространственной архитектоники нервного аппарата щитовидной железы с ее функциональной активностью при развитии холодовой адаптации // Арх. анат. 1985, LXXXVIII, № 4, 25-28.
3. Fukuhara K., Kvetnansky R., Cizza G. et al. Interrelations between sympathoadrenal system and hypothalamo-pituitary-adrenocortical/thyroid systems in rats exposed to cold stress // J. Neuroendocrinol. 1996, 8, № 7, 533-541.
4. Бородин Ю.И., Селятицкая В.Г., Обухова Л.А и др. Влияние полифенольных соединений из манжетки обыкновенной на морфофункциональное состояние щитовидной железы крыс при действии низких температур // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1999, 127, № 6, 697-699.
5. Горбань Є.М, Небожина М.В., Іванова О.М. Реакція на іонізувальне опромінення щитовидної залози та системи вільнорадикального окислення щурів, підданих впливу хронічного холодового стресу // Український радіологічний журнал. 1998, 6, № 4, 449-452.
6. Гриневиц В.В., Красновская И.А., Поленов А.Л. Реакция нонапептидергических нейросекреторных групп гипоталамуса на холодовой и иммобилизационный стресс у крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1993, № 8, 201-203.

(Надійшла 20.01.2004)

ВИПАДКИ ЗНИКНЕННЯ ВОГНИЩЕВИХ НОВОУТВОРЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ТОНКОГОЛКОВОЇ АСПІРАЦІЙНОЇ ПУНКЦІЙНОЇ БІОПСІЇ

*В.М.Облазницький**

Сумська обласна дитяча клінічна лікарня, 40031 Суми, Україна

Некротичні зміни уздовж шляху проходження пункційної голки – звичайне явище при товстоголкової біопсії. Тонкогोलкову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) вважають менш травматичною процедурою, після якої не спостерігається ніяких ускладнень. Але в закордонній літературі вже описано немало випадків некрозу вузлів після проведення ТАПБ [1-9]. Найчисленніші дані наводить S. Kini. Вона надає опис 28 випадків розвитку інфаркту у вузлах щитоподібної залози (ЩЗ) після проведення ТАПБ [2]. У 15 випадках це були пухлини з клітин Ашкеназі-Гюртле, у 8 випадках – папілярні карциноми, у 5 – фолікулярні неоплазії. 27 випадків були підтверджені гістологічним дослідженням.

При гістологічному дослідженні в усіх випадках неоплазми були представлені тонким шаром уздовж капсули. Центральна частина новоутворення являла собою некротичні та геморагічні маси з певною кількістю фіброзної тканини. Автор підкреслює, що без знань попередніх цитологічних досліджень було б дуже важко встановити тип пухлини.

Інші автори теж наводять свої спостереження про випадки цитологічної діагностики новоутворень ЩЗ, які через певний термін зникали без будь-якого лікування. Слід зауважити, що подібні феномени спостерігаються не тільки при ТАПБ ЩЗ, але й інших органів. J.D.Davis сповіщає про випадок сегментарного інфаркту лімфатичного вузла після ТАПБ. Автор припускає можливість венозного тромбозу після процедури ТАПБ [10]. R.G. Pinto та ін. [3] наводять подібні факти після пункцій однієї плеоморфної аденоми слинної залози та двох фіброаденом молочної залози.

Всього в доступних джерелах інформації вдалось знайти 38 випадків інволюційних змін новоутворень ЩЗ після проведення ТАПБ. Безумовно, що не всі випадки стали предметом опису на сторінках наукових журналів, а ще більше, за різними причинами, не звернули на себе увагу.

Враховуючи рідкісність та незвичайність подібних феноменів, а також відсутність описів у вітчизняній літературі, наводжу свої спостереження.

1. Дівчині 12 років 28.03.2000 було проведено ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЖ. Розмір залози не виходив за межі вікової норми (права доля 5 мл, ліва – 4,7 мл). Загальна ехогенність – в межах норми. У правій долі візуалізувалось гіпоехогенне новоутворення однорідної структури, з чіткими контурами, розміром 13x10x10 мм. Інша частина залози – без змін, однорідна. Периферичні лімфатичні вузли не візуалізувались. При проведенні ТАПБ виконано 3 діагностичних пункції. Матеріал в усіх пункціях був однаковий.

*Адреса для листування (Correspondence): Сумська обласна дитяча клінічна лікарня, 40031 Суми, Україна; E-mail: 7779992003@ukr.net

На цитологічних препаратах, пофарбованих стандартним методом MGG, знайдено невеликі групи та поодинокі епітеліальні клітини розміром 15-27 мкм. Клітини мали полігональну або овальну форму та чіткі контури добре збереженої цитоплазми. Звертав на себе увагу певний поліморфізм клітин. Цитоплазма мала характерний світло-рожевий колір, на тлі якого була помітна тонка присипка базofilного матеріалу. Ядра круглої форми розташовувались в клітинах ексцентрично. Частина клітин містила по два ядра. Хроматин глибчато-зернистий. У ядрах були помітні ядерця. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення мале. За даними цитологічного дослідження зроблено висновок про наявність пухлини з клітин Ашкеназі-Гюртле з виразним поліморфізмом клітин. Цей висновок було підтверджено в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка (м. Київ).

Батьки дівчини відмовились від рекомендованого хірургічного лікування та обрали тактику спостереження. Через 5 місяців при УЗД розміри вузла становили 5x5x4 мм. Ще через 3 місяці новоутворення зникло взагалі. При обстеженні через три роки ніяких патологічних змін в ЩЗ не знайдено.

2. Чоловікові 62 років 18.10.2001 зроблено УЗД ЩЗ. На тлі незміненої залози (загальний об'єм залози 9 мл) в правій долі було знайдено гіпоехогенний солітарний вузол розміром 10x8x7 мм. Незважаючи на невеликі розміри утворення, звертала на себе увагу неоднорідна солідна структура вузла. Межі вузла були нечіткі, розмиті. При проведенні ТАПБ виконано 3 пункції. На цитологічних препаратах були пласти, групи та поодинокі епітеліальні клітини з явищами атипії. Клітини збільшені за розмірами, з добре окресленими межами та збереженою цитоплазмою. Форма клітин – неправильна полігональна, цитоплазма – базofilна. В деяких клітинах помітна базofilна макула. Вуглуватої форми ядра містили типовий для папілярних карцином пиловидний хроматин. Ряд клітин мали псевдовключення цитоплазми у ядро, з характерною внутрішньою будовою. Крім атипівних епітеліальних клітин, на препаратах знаходилися різних розмірів багатоядерні макрофаги. Після цитологічного дослідження зроблено висновок про наявність папілярної карциноми ЩЗ. Було рекомендовано експрес-гістологічне дослідження під час операції. Але хворий відмовився від хірургічного лікування. Натомість, пацієнт лікувався “народними методами” (голодування, прикладання синьої глини та ін.). Через 11 місяців при наступному УЗД ніяких патологічних змін в ЩЗ знайдено не було.

На нашу думку, в цих випадках ми маємо казуїстичні приклади інфаркту або некрозу новоутворень після ТАПБ. В літературі зараз немає чітких пояснень цього феномена через рідкісність таких спостережень. Тому, посилюючись на відомі патофізіологічні механізми, спробуємо висловити свої припущення про причини розвитку даного процесу.

З патофізіології відомо, що некротичні зміни виникають в результаті ішемічних процесів в біологічній тканині [11]. Ішемія буває ангіоспастичною, компресійною та обтураційною [12]. Найчастіше ішемію викликає ангіогенний чинник. Зменшення кровообігу може відбуватись внаслідок механічного закриття судини або функціональної недостатності кровопостачання [11].

Механічне закриття може виникати завдяки тромбозу або емболії. Відомо, що механічне пошкодження ендотелію судини (наприклад, пункційною голкою), викликає активацію згортальної системи крові з утворенням згустків. За умови попадання тромбів в одну із головних судин, що живить вузол, виникає місцеве порушення кровообігу, яке в свою чергу запускає ішемічні процеси [13].

Функціональне порушення кровообігу може бути обумовлено спазмами артерій або артеріол, з подальшим погіршенням мікроциркуляції, розвитком гіпоксії та ішемії. На початку 60-х років вже були описані ангіоспастичні некрози органів. Мова йде про некротичні зміни в цілих органах при збережених про-світах артерій і відсутності змін в стінках судин. Наприклад, введення 1 %

розчину адреналіну в клітковину воріт нирок, печінки та підшлункової залози викликає спазм магістральних артерій, внаслідок чого виникають осередки некрозу в цих органах. Автори досліджень вважають, що рефлекторні спазми артерій можуть виникати також при операційних втручаннях. Ці ангіоспастичні некрози не розпізнаються в клініці і, як правило, стають секційною знахідкою, наприклад у 1,6 % хворих з хірургічної клініки [14].

В наших випадках механічне пошкодження теж може викликати спазм артеріол вузлів. Крім того, ми маємо справу з пухлиною з клітин Ашкеназі-Гюртле та папілярною карциною. Ці утворення мають добре сформовану капсулу [15]. Механічне пошкодження завжди викликає місцевий набряк та геморагії. Відомо, що три і більше пункцій одного й того ж місця спричиняють значний набряк навколишніх тканин (пацієнти завжди скаржаться на тривалий біль у шиї) [16-18]. Це, безумовно, призводить до порушення трофіки вузла. Не виключено, що за умов, коли вузол стиснутий щільною капсулою, дистрофічні та некротичні зміни розгортатимуться інтенсивніше.

Скоріше за все, реальні механізми некрозів новоутворень після пункції криються у випадковому пошкодженні системи кровообігу пухлин. Кровообіг новоутворень значно гірший, ніж в оточуючих нормальних тканинах. Мікроциркуляційне русло пухлин за своєю архітектонікою принципово відрізняється як від вузлових зобів, так і від нормальної паренхіми. Будова його значно примітивніша, що проявляється в розвинутій капілярній мережі без достатньої кількості магістральних судин. Кількість та діаметр живлячих пухлину кровеносних судин має значні коливання, але нерідко це лише одна судина. Магістральні судини під капсулою пухлини відразу розгалужуються на рясну мережу капілярів [19].

Про погане кровопостачання новоутворень свідчить також малий об'єм судин по відношенню до клітинної маси пухлини, наявність численних лакун та спрощеність будови стінок кровеносних судин. Елементи судинних стінок недорозвинуті, тому морфологічно та функціонально є неповноцінними [20]. Заслужують уваги факти значно меншої швидкості кровообігу в пухлинах у порівнянні з нормальними тканинами. Однією з особливостей системи кровопостачання пухлин є значні коливання в щільності кровеносної мережі та діаметра судин в різних ділянках паренхіми [21]. Ці анатомічні особливості спричиняють гіпоксичні умови існування пухлинних клітин. Дійсно, якщо в нормі в тканинах людини парціальний тиск перевищує 20 мм рт. ст., то концентрація кисню в пухлинах завжди нижча. В деяких ділянках цей показник досягає нульових значень, що призводить до некротичних змін пухлинної тканини, які виявляються на гістологічних препаратах [22, 23]. Якщо припустити, що під час пункції пошкоджується одна з магістральних судин, особливо коли в пухлині вона лише одна, то подальший перебіг подій легко передбачити.

За гіпотезою J. Folkman [24], ріст солідних пухлин *in vivo* має дві фази: початкову аваскулярну, коли розвиток пухлини повільний через те, що транспорт живильних речовин йде шляхом дифузії, і наступну – васкулярну, коли йде швидке збільшення пухлини. Не виключно, що незначні пошкодження слабо розвиненої судинної системи невеликих за розмірами пухлин призводять до катастрофічних змін в гомеостазі пухлин і некрозу новоутворень.

Наведені міркування є лише спробою гіпотетично зрозуміти даний феномен. Крім того, некроз пухлин після пункції може бути причиною деяких “помилково позитивних” цитологічних висновків, які мають місце в практичній роботі будь-якої лабораторії. Особливо, коли хірургічне лікування проводиться через тривалий час після ТАПБ, оскільки, за даними літератури, післяпункційні некрози спостерігаються через 7-90 діб після виконання цієї процедури [2]. Отже, пункція може справити, хоча і вкрай рідко, лікувальну дію. Хоча G. Jayaram [7] вважає, що позитивний цитологічний висновок, незважаючи на регресію неоплазми, є показником для обов'язкового хірургічного втручання.

Повідомлень про спричинені ТАПБ дегенеративні зміни в доброякісних утвореннях в літературі знайти не вдалося, але виключати таку можливість не можна.

Література

1. Pandit A.A., Vaideeswar P., Mohite J.D. Infarction of a thyroid nodule after fine needle aspiration biopsy // *Acta cytologica*. 1998, 42, N 5, 1307-1309.
2. Kini S.R. Post-fine-needle biopsy infarction of thyroid neoplasms: a review of 28 cases // *Diagnostic cytopathology*. 1996, 15, N 3, 211-220.
3. Pinto R.G., Couto F., Mandreker S. Infarction after fine needle aspiration. A report of four cases // *Acta cytologica*. 1996, 40, N 4, 739-741.
4. Ramp U., Pfitzer P., Gabbert H.E. Fine needle aspiration [FNA]-induced necrosis of tumours of the thyroid // *Cytopathology*. 1995, 6, N 4, 248-254.
5. Alejo M., Matias-Cruix X., de las Heras Duran P. Infarction of a papillary thyroid carcinoma after fine needle aspiration // *Acta cytologica*. 1991, 35, N 4, 478-479.
6. Keyhani-Rofagha S., Kooner D.S., Keyhani M., O'Toole R.V. Necrosis of a Hurthle cell tumor of the thyroid following fine needle aspiration. Case report and literature review // *Acta cytologica*. 1990, 34, N 6, 805-808.
7. Infarction of thyroid nodule: a rare complication following fine needle aspiration // *Acta cytologica*. 1989, 33, N 6, 940-941.
8. Sudcha R. Kini. Thyroid. Guides to clinical aspiration biopsy. Jgaku-Shoin: New-York-Tokyo, 1989, 334-339.
9. Jones J.D., Pittman D.L., Sanders L.R. Necrosis of thyroid nodules after fine needle aspiration // *Acta cytologica*. 1985, 29, N 1, 29-32.
10. Davis J.D., Webb A.J. Segmented lymph node infarction after fine needle aspiration // *J. Clin. Pathol*. 1982, 35, 855-857.
11. Лушников Е.Ф., Загребин В.М. Некроз. Аутолиз. // *Итоги науки и техники. Патологическая анатомия*, Т. 3. М.: ВИНТИ, 1981, 163 с.
12. Зайко Н.Н. (ред.) *Патологическая физиология*. К.: Вища школа, 1985. 576 с.
13. Володина А.В., Гурко Н.С., Поздняков О.М. Посттравматические микроангиопатии // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 1991, 62, № 7, 103-106.
14. Попов Е.А. Ангиоспастические некрозы органов // *Вестник хирургии им. И.К.Грекова*. 1960, №3, 58-66.
15. Бомаш Н. Ю. Морфологическая диагностика щитовидной железы. М.: Медицина, 1981. 176 с.
16. La Rosa G.L., Belfiore A., Giuffrida D. et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy (FNAB) in the preoperative selection of "cold" thyroid nodules // *Cancer*. 1991, 67, 2137-2141.
17. Gharib H., Goellner J.R., Johnson D.A. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11 000 biopsies // *Clin. Lab. Med*. 1993, 13, 699-709.
18. Ravetto C., Colombo L., Dottorini M.E. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37 895 patients // *Cancer*. 2000, 90, 357-363.
19. Прокопчук В.С. Патологическая морфология микроциркуляторного русла в аденомах щитовидной железы // *Морфология*. Вып. 1. К.: Здоров'я, 1974, 138-145.
20. Крылова Н.В. Кровеносные сосуды опухолей. М.: Университет дружбы народов им. П.Лумумбы, 1974. 315 с.
21. Жданов Д.А. (ред.). *Анатомия сосудов опухолей*. Душанбе: ИРФОН, 1974. 190 с.
22. Ярмоненко С.П., Вейнсон А.А. Биологические основы лучевой терапии опухолей. М.: Медицина, 1976. 378 с.
23. Ярмоненко С.П. (ред.). *Кислородный эффект и лучевая терапия опухолей*. М.: Медицина, 1980. 256 с.
24. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications // *N. Engl. J. Med*. 1971, 285, 1182-1186.

(Надійшла 27.10.2003)

ЧИ СПРАВДІ ЗМЕНШУЄТЬСЯ ДІАБЕТ ВАГІТНИХ В УКРАЇНІ ?

Г.І.Нікберг

Почесний член Української діабетичної федерації та Діабетичної Асоціації Австралії, член Українського лікарського товариства в Австралії, Сідней, Австралія

Перебуваючи в далекій Австралії, мав можливість ознайомитись з № 1 за 2003 рік одного з провідних наукових медичних видань України – журналом “Ендокринологія”. Як фахівця з питань профілактичної медицини, серед багатьох інших матеріалів цього числа журналу, особливу мою зацікавленість викликала стаття В.І.Медведя “Цукровий діабет у вагітних: особливості проблеми в Україні”.

Добре відомо, що як тяжка супутня екстрагенітальна патологія, цукровий діабет є одним з найвагоміших чинників ризику перебігу та наслідків вагітності. Тому проблема ця небезпідставно привертає увагу спеціалістів-медиків. Тим більше, що розглядається вона на тлі загрозливих епідеміологічних показників захворюваності та поширеності цукрового діабету і прогнозу їх подальшого зростання, що мають глобальний характер. Однією з тенденцій цього зростання є збільшення питомої ваги осіб дітородного віку в загальній популяції хворих на діабет. Все це зумовлює актуальність відповідних наукових досліджень та необхідність підвищення ефективності медичної допомоги жінкам, хворим на цукровий діабет, які планують мати дітей або вже вагітні.

До числа таких досліджень відноситься і стаття В.І.Медведя. Предметом дослідження автора були статистичні особливості поширеності цукрового діабету серед вагітних та роділля у різних регіонах України, які самі по собі мають великий науковий і практичний інтерес.

Однак вважаю необхідним підкреслити, що виконуючи це дослідження автор продемонстрував не тільки загальний науково-медичний кругозір і здібності аналітика, які заслуговують схвальної оцінки і заохочення. Публікація цієї статті є проявом і свідченням тенденції, притаманній сучасному етапові історичного розвитку медицини – зближення наукових інтересів та практичних завдань лікувальної та профілактичної медицини, поєднання їх зусиль у вирішенні загальних спільних проблем охорони здоров'я населення. Найбільш показова ця тенденція в сфері проблем профілактики та лікування найпоширеніших захворювань, до числа яких відноситься і цукровий діабет.

Автор досить переконливо констатує, що поширеність цукрового діабету серед вагітних в Україні істотно нижча за таку у більшості країн світу, що спостерігається тенденція до зменшення цього показника, погано виявляється та враховується гестаційний діабет, існують суттєві розбіжності показників поширеності діабету серед вагітних та роділля у різних регіонах України тощо.

Висловлюючи свої думки стосовно причин такої ситуації, автор закликає всіх зацікавлених до її обговорення. Зрозуміло, що для кваліфікованих і вагомо обґрунтованих висновків стосовно епідеміологічних показників поширеності цукрового діабету серед вагітних, зокрема гестаційного діабету, потрібні подальші цілеспрямовані поглиблені статистичні та клінічні дослідження, з охоплен-

ням більших періодів і контингентів спостереження. Однак результати сучасних загальних досліджень з епідеміології цукрового діабету дають певні підстави для міркувань і стосовно деяких “чому?”, сформульованих автором статті.

На нашу думку, однією з вагомих причин ситуації, яку характеризує автор, є недостатньо задовільний загальний стан виявлення і статистичного обліку цукрового діабету, особливо у випадках його “прихованого” перебігу. Стосовно України на це вже звертали увагу попередні дослідники (М.Д.Тронько, В.І.Кравченко, Ю.С. Литовченко, А.Д.Чорнобров та ін.). Слід зазначити, що з подібними проблемами зустрічаються і в багатьох інших країнах. Так, наприклад, відповідні епідеміологічні дослідження в Австралії показали, що фактичний рівень поширеності цукрового діабету принаймні на 30 % менший за офіційно зареєстрований.

Не виключено, що певним чином на особливості поширеності діабету серед вагітних в Україні впливають загальновідомі соціально-економічні та побутові проблеми, а також недоліки в сфері доступності та рівня медичного обслуговування населення, зокрема жінок дітородного віку. З огляду на причини зменшення народжуваності у загальній популяції населення, слід враховувати наявність і особливу вагомість цих причин і як можливого чинника, який впливає на рівень вагітності і народжуваності в популяції хворих на діабет. Вельми вірогідно також, що багато випадків гестаційного діабету просто не діагностуються внаслідок недостатньо повного і уважного медичного спостереження вагітних і відсутності настороженості стосовно цієї екстрагенітальної патології у вагітних.

Хоча причини констатованих автором особливостей статистичних показників цукрового діабету в Україні потребують подальших поглиблених досліджень, вже на цьому етапі доцільно і необхідно здійснювати наступне:

1. Необхідні організаційно-методичні заходи, спрямовані на підвищення скринінгу цукрового діабету як у загальній популяції населення, так, особливо, серед жінок дітородного віку і вагітних. Слід вважати обов'язковим скринінговий стандартний тест на глюкозотолерантність якщо не всім вагітним, то принаймні тим, які можуть бути віднесені до групи ризику (підвищена маса тіла, попередні народження дітей з підвищеною вагою тіла, наявність близьких родичів, хворих на діабет, обтяжлива спадковість з цього захворювання, наявність інших супутніх захворювань та несприятливих для здоров'я станів). Формування відповідних груп ризику повинно здійснюватися як обов'язкова складова медичного спостереження за вагітними, а також в консультативній роботі з питань планування сім'ї.

2. Важливим є посилення цілеспрямованої пропаганди відповідних медичних знань стосовно цукрового діабету серед осіб дітородного віку. Батьки, які планують народження дітей, повинні мати базові знання про це захворювання, його причини, чинники ризику виникнення і перебігу, можливі прояви, необхідність профілактичного обстеження. Доцільно розповсюджувати серед відповідного контингенту спеціально розробленої опитувальної анкети (яка, зокрема, сприятиме формуванню груп ризику). У будь-якому випадку, посилення уваги до проблем цукрового діабету, як важливої екстрагенітальної патології, безумовно є актуальним завданням медичної науки і практики охорони здоров'я населення.

КОМІСАРЕНКО ІГОР ВАСИЛЬОВИЧ

(до 70-річчя від дня народження)



15 грудня 2003 р. виповнилося 70 років з дня народження і 45 років науково-практичної діяльності одного з провідних українських хірургів-ендокринологів чл.-кор. АМН України, Заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державних премій України, керівника хірургічного відділу Інституту ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, доктора медичних наук, професора Комісаренка Ігоря Васильовича.

І.В.Комісаренко народився у Харкові в сім'ї видатного вченого-ендокринолога, засновника Інституту ендокринології та обміну речовин у Києві – Василя Павловича Комісаренка. Свій творчий шлях після закінчення Київського медінституту він почав лікарем-хірургом у Радомишльській районній лікарні Житомирської області, а потім на кафедрі загальної хірургії, якою керував видатний хірург М.І.Коломийченко. Там І.В.Комісаренко захистив кандидатську дисертацію на тему “Изменения функ-

ционального состояния коры надпочечников при различных заболеваниях щитовидной железы”. Уже в ці роки сформувався основний напрям його науково-практичної діяльності – ендокринна хірургія. Навчання і спілкування з М.І.Коломийченком сприяли розвитку у нього високого професіоналізму, почуття відповідальності, відданості лікарському обов'язку.

Найяскравіше здібності І.В.Комісаренка проявилися в Інституті ендокринології та обміну речовин, де він очолює хірургічний відділ і залишається його керівником донині. І.В.Комісаренко є засновником першої в Україні спеціалізованої хірургічної ендокринологічної клініки, де надається допомога хворим з різними видами ендокринної патології. Однак стержневим напрямком роботи клініки стала хірургія наднирників. Ще працюючи на базі міської клінічної лікарні №14 (колишня Жовтнева), І.В.Комісаренко створив передумови для комплексної діагностики і лікування хвороби Іценка-Кушинга, гормонально-активних пухлин наднирників та захворювань інших ендокринних залоз. Там був впроваджений у практику перший вітчизняний інгібітор адренкортикальної секреції – хлодитан, синтезований в Інституті ендокринології та обміну речовин. Ці дослідження лягли у фундамент докторської дисертації І.В.Комісаренка, захищеної у 1977 р., і були відмічені Державною премією УРСР у 1976 р. У 80-ті роки І.В.Комісаренко успішно розробляв у клініці питання трансплантації тканинних і клітинних культур залоз внутрішньої секреції. У клініці виконано кілька тисяч пересадок культур клітин острівців підшлункової залози, наднирників, щитоподібної, прищитоподібних і статевих залоз, що ефективно компенсували відповідні види патології. У 1988 р. разом з групою вчених йому була присуджена друга Державна премія УРСР за досягнення в хірургічному лікуванні захворювань ендокринних залоз. Після аварії на Чорнобильській АЕС під керівництвом І.В.Комісаренка у клініці були розроблені ефективні методи діагностики і лікування радіоіндукованого раку щитоподібної залози у дітей та підлітків України. За його ініціативою і під його керівництвом з 1995 р. у Києві відкрито три клінічні центри ендокринної хірургії.

І.В.Комісаренко є автором понад 300 наукових праць, 6 монографій, 12 винаходів. Під його керівництвом підготовлено 5 докторів і 10 кандидатів наук. В особистості І.В.Комісаренка прекрасно поєднуються якості талановитого хірурга і вченого, життєлюбства, доброзичливої людини, вірного друга і наставника. Свое 70-ліття він зустрічає повний сил, планів, ідей, і ми щиро зичимо йому на довгі роки міцного здоров'я, творчої активності і благополуччя.

Колектив Інституту ендокринології та обміну речовин

СЛАВНОВ ВАЛЕНТИН МИКОЛАЙОВИЧ

(до 80-річчя від дня народження)



У січні 2004 року виповнилося 80 років від дня народження і 50 років науково-педагогічної, лікувальної та громадської діяльності відомого вченого у царині медичної радіології та клінічної ендокринології, доктора медичних наук, професора Валентина Миколайовича Славнова.

З серпня 1942 по липень 1947 р. Славнов В.М. служив в Радянській Армії, був учасником бойових дій у Великій Вітчизняній війні. У 1955 р. з відзнакою закінчив Київський медичний інститут ім. О.О.Богомольця, а в 1958 р. – аспірантуру в тому ж інституті. У 1959 р. захистив кандидатську, а у 1967 р. – докторську дисертації за фахом “медична радіологія”. З 1960 по 1968 р. працював асистентом і доцентом кафедри медичної радіології Київського інституту удосконалення лікарів. З 1968 р. до теперішнього часу, упродовж 35 років, працює в Інституті ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка. Він був засновником і керівником лабора-

торії радіології і рентгенології інституту, і зараз продовжує активну наукову діяльність на посаді провідного наукового співробітника цієї лабораторії.

В.М.Славнов – відомий вчений в галузі медичної радіології, який вніс великий вклад в розробку і впровадження радіонуклідних і радіоімунологічних методів в клінічну ендокринологію. Багаторічні дослідження його узагальнені в кількох монографіях, найбільш значні з них: “Радиоизотопные и радиоиммунологические исследования функций эндокринных желез” (1978), “Функциональные методы исследования в эндокринологии” (1981), “Радиоиммунологический анализ в онкологии” (1984), “Радиоиммунологический анализ в клинической эндокринологии” (1988). Він є автором і співавтором 425 друкованих наукових праць, у тому числі 8 книг, 8 авторських свідоцтв і патентів. Під його керівництвом захищено 6 докторських і 17 кандидатських дисертацій.

Професор В.М.Славнов вніс значний вклад в організацію радіологічної допомоги населенню України, виконуючи в 1973-1978 роках обов’язки Головного радіолога, заступника голови закритої Вченої ради і члена Президії Вченої медичної ради МОЗ УРСР. Після аварії на Чорнобильській АЕС він активно працював в складі республіканської комісії з ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС при МОЗ України.

Наукові дослідження В.М.Славнов успішно поєднує з громадською діяльністю. Протягом багатьох років він був членом правління Всесоюзного і Українського наукових товариств рентгенологів і радіологів, головою секції радіологів та заступником голови Київського міського наукового товариства рентгенологів і радіологів, членом республіканської проблемної комісії “Медична радіологія”, членом спеціалізованої вченої ради з променевої діагностики і променевої терапії при Інституті онкології і радіології АМН України. Зараз є членом редакційної колегії “Українського радіологічного журналу”.

За хоробрість і мужність під час Великої Вітчизняної війни і заслуги в охороні здоров’я та медичній науці В.М.Славнов нагороджений орденами “Отечественной войны”, “За мужество” і 12 медалями, значками “Отличник здравоохранения”, “Отличник Гражданской обороны СССР”, “Изобретатель СССР”, Почесною Грамотою Міністра охорони здоров’я України, Подячною Грамотою Всесоюзного товариства “Знання”, Подякою Голови Київської міської державної адміністрації.

Колектив Інституту ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка, редколегія журналу “Ендокринологія” сердечно вітають Валентина Миколайовича з 80-річчям від дня народження і зичать йому міцного здоров’я та творчого довголіття.

ТРОНЬКО МИКОЛА ДМИТРОВИЧ

(до 60-річчя від дня народження)



28 лютого 2004 р. виповнилося 60 років відомому вченому-ендокринологу, Заслуженому діячеві науки і техніки України, чл.-кор. НАН і АМН України, професору Миколі Дмитровичу Троньку.

Після закінчення у 1967 р. Київського медичного інституту ім.О.О.Богомольця М.Д.Тронько поступив в аспірантуру до академіка НАН України В.П.Комісаренка у Київському НДІ ендокринології та обміну речовин. Починаючи з 1967 р. й понині вся його професійна діяльність нерозривно пов'язана з цим інститутом, де він виконав кандидатську (1971 р.) та докторську (1984 р.) дисертації. Тісна співпраця упродовж років з В.П.Комісаренком зробила М.Д.Тронька його гідним спадкоємцем – з 1986 р. він став директором Інституту ендокринології та обміну речовин.

Наукова діяльність М.Д.Тронька має широкий діапазон – від дослідження фундаментальних проблем фізіології, біохімії та патології ендокринної системи до вивчення прикладних проблем діагностики та лікування ендокринних захворювань. Його експериментальні роботи присвячені вивченню регуляції секреції, механізму дії та обміну кортикостероїдів.

Після аварії на Чорнобильській АЕС під його керівництвом і за безпосередньою участю М.Д.Тронько було виконано великий цикл масових обстежень щитоподібної залози у дітей та підлітків із районів жорсткого радіаційного контролю. Отримані дані про зростання захворюваності на рак щитоподібної залози у дітей і підлітків України після аварії на ЧАЕС підтверджені залежністю такого зростання від отриманої під час аварії дози опромінення щитоподібної залози, а поглиблені морфологічні і молекулярно-біологічні дослідження злоякісних та доброякісних пухлин цієї залози дали додаткові докази радіаційного генезу післячорнобильських тиреоїдних карцином.

Його талантом та енергією організовано науково-дослідну співпрацю з багатьма іноземними вченими та установами. Він є координатором і керівником спільних міжнародних наукових проєктів і програм з питань вивчення негативного впливу Чорнобильської катастрофи на стан ендокринної системи у населення. Результати цієї роботи доповідались М.Д.Троньком на численних наукових з'їздах і конференціях.

Науковий доробок колективу, очолюваного М.Д.Троньком, визнаний не тільки в нашій країні, а й за її межами, а сам він є одним з провідних авторитетів у галузі радіаційної ендокринології. У 1992 р. його обрано чл.-кор. НАН України зі спеціальності "радіаційна медицина", а в 1993 р. – чл.-кор. АМН України зі спеціальності "ендокринологія". У 1989 р. йому присуджено премію ім. О.О.Богомольця, а в 1994 р. – почесне звання "Заслужений діяч науки і техніки України". Він є автором і співавтором 380 наукових праць, у тому числі 17 монографій, 14 патентів на винаходи, 4 авторських свідоцтв.

Поряд з науково-організаційною роботою М.Д.Тронько багато уваги приділяє підготовці молодих науковців та підвищенню кваліфікації лікарів-ендокринологів. Під його керівництвом виконані 3 докторські і 7 кандидатських дисертацій. Він є завідувачем кафедри ендокринології Київської академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика.

М.Д.Тронько проводить велику громадську роботу. Він є Президентом Асоціації ендокринологів України, Президентом Української діабетичної федерації, головним редактором журналу "Ендокринологія/Endocrinologia" та членом редколегії багатьох вітчизняних і зарубіжних журналів; членом Наукової ради при Президії АМН України з теоретичної та профілактичної медицини, членом Бюро відділення молекулярної біології, біохімії, експериментальної та клінічної фізіології НАН України.

Талановитий організатор науки є доброзичливим і чуйним у ставленні до людей. Свій ювілей М.Д.Тронько зустрічає у розквіті сил, сповнений нових ідей, задумів і планів. Колектив Інституту сердечно вітає Миколу Дмитровича з цією датою і зичить доброго здоров'я, щастя, творчої наснаги і нових успіхів.