

*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

2003

Том 8, №2
Volume 8, No.2

Журнал заснований у 1996 р.

Founded in 1996

Київ
Kyiv

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., МІКОША 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), ДАНИЛОВСЬКА Н.П. (Івано-Франківськ),
КОМІСАРЕНКО І.В. (Київ), МИРОНЕЦЬ Т.М.
(Дніпропетровськ), ПАВЛОВСЬКИЙ М.П. (Львів),
ПАВЛЮК П.М. (Київ), СЕЛІВАНОВА К.Ф. (Сімферополь),
ТУРЧИН І.С. (Київ), ЧЕБАН А.К. (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:

Institute of Endocrinology and Metabolism,
al Sciences
69,

ne
Tel.: +380 44 430 36 94,
Fax: +380 44 430 36 94

Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Зміст
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 15.09.2003. Підп. до друку 24.10.2003. Формат 70 x 108/16.
Офсетний друк. Ум.-друк. арк. 13,4. Наклад 350 прим.

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

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження

Інвалідність внаслідок хвороб ендокринної системи: стан, тенденції та медико-соціальні проблеми <i>А.В.Іпатов</i>	150
Порівняння розробленої імуноферментної тест-системи ("ІФА-АТ-інс") з комерційними наборами для виявлення антиінсулінових антитіл у сироватках крові людей <i>В.В.Корпачов, С.В.Мельниченко, П.М.Карабун, Р.Г.Лукашова, Н.В.Іванська</i>	158
Спадковість, запізніла інсулінотерапія, високий рівень HbA _{1c} та кетонурія – чинники ризику виникнення ранніх проявів діабетичної автономної нейропатії у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу <i>С.М.Ткач</i>	169
Вплив фенсукциналу на розвиток метаболічного синдрому, індукованого хронічним введенням фруктози, у щурів <i>Н.І.Горбенко</i>	180
Вплив нейропептиду Y на структуру лімфоїдної популяції виличкової залози при експериментальному цукровому діабеті <i>А.В.Абрамов, В.А.Любомирська, Ю.М.Колесник</i>	187
Імунофенотип та проліферативна активність лімфоцитів периферичної крові у пацієнтів з пухлинами щитоподібної залози <i>Г.А.Замотаєва, Д.С.Сидоренко, Г.Л.Синельникова, Л.М.Сквирська</i>	194
Стан серцево-судинної системи у хворих з патологією щитоподібної залози і вторинним ендокринним остеопорозом <i>С.Т.Зубкова, О.В.Булат</i>	199
Клінічна оцінка ефективності лазерної терапії при гіпертрофічній формі аутоімунного тиреоїдиту <i>Ю.В.Булдигіна, В.А.Олійник, С.Т.Зубкова</i>	205
Особливості дисфункції наднирників у хворих з менінгіомами головного мозку <i>М.С.Кваша</i>	211
Роль наследственных и средовых факторов в формировании гипоталамического синдрома пубертатного периода у мальчиков <i>О.О.Хижняк, Е.И.Плехова, Т.Н.Сулима, Н.В.Багацкая</i>	221

Огляди

Механізм дії таксолу та перспективи його використання для лікування злоякісних пухлин щитоподібної залози (огляд літератури) <i>М.Д.Тронько, В.М.Пушкар'юв</i>	228
Неін'єкційні методи введення інсуліну: ефективність, недоліки, перспективи (огляд літератури) <i>П.Л.Старокадомський</i>	244
Вплив клінічних параметрів цукрового діабету на розвиток еректильної дисфункції (огляд літератури та власні дані) <i>Є.В.Луцицький, Т.П.Безверха, С.К.Кобяков</i>	256

Злоякісні інсиденталомии надниркових залоз: проблеми діагностики (огляд літератури та власні дані)	266
<i>А.М.Кваченюк, І.В.Комісаренко, С.Й.Рибаков, А.Є.Коваленко</i>	

Короткі повідомлення

Диабетическая нейропатическая кахексия у женщины с сахарным диабетом 2 типа: трудности диагностики и контроль лечения при помощи диабетического регистра	272
<i>Н.Д.Халангот, А.Абу-Рмейла</i>	

Критерії діагностики та клінічний перебіг цукрового діабету 2 типу у дітей та підлітків	276
<i>О.В.Большова-Зубковська, Н.А.Спринчук</i>	

Низькочастотна ультразвукова терапія в комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет 2 типу	279
<i>О.Е.Лавріненко</i>	

Оцінка частоти основних клінічних проявів у хворих із стійким післяопераційним гіпопаратиреозом	283
<i>T.Bohrer, I.II.Пастер, О.В.Люткевич, С.Й.Рибаков, M.Rothmund</i>	

Вплив деяких антимітотичних агентів на залежну від калію стимуляцію мічення альдостерону	289
<i>В.М. Пушкарьов, Н.М. Костюченко</i>	

Діагностика та лікування

Глюренорм в лечении сахарного диабета 2 типа	291
<i>В.Г. Науменко, Н.Д. Тронько</i>	

Ювілей

Єфімов Андрій Семенович (до 75-річчя від дня народження)	299
---	-----

Інформація про післядипломну освіту

Розклад циклів кафедри ендокринології Київської медичної академії післядипломної освіти на 2004 рік	300
--	-----

ІНВАЛІДНІСТЬ ВНАСЛІДОК ХВОРОБ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ: СТАН, ТЕНДЕНЦІЇ ТА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

А.В.Іпатов*

Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності, 49027 Дніпропетровськ, Україна

В роботі відображені результати динамічного спостереження за станом первинної інвалідності дорослого населення України внаслідок провідних хвороб ендокринної системи – цукрового діабету та захворювань щитоподібної залози за 1992-2002 роки. Відмічені зрушення у структурі інвалідності внаслідок цукрового діабету за віком і тяжкістю інвалідності: зменшення питомої ваги осіб пенсійного віку та зростання працездатного віку; збільшення питомої ваги інвалідів III групи та зменшення II групи. Простежена динаміка інвалідності внаслідок хвороб щитоподібної залози у населення, яке потерпіло внаслідок Чорнобильської катастрофи; встановлені якісні зміни в її нозологічній структурі, що обумовлені поєднаним впливом радіації та йодного дефіциту.

Ключові слова: інвалідність, цукровий діабет, хвороби щитоподібної залози, наслідки аварії на ЧАЕС, йодна недостатність.

Серед хвороб ендокринної системи актуальною медико-соціальною проблемою сучасності є захворюваність та інвалідність внаслідок цукрового діабету. В Україні захворюваність на цукровий діабет набула в останнє десятиріччя характеру епідемічного процесу [1, 2]. Це супроводжується як суто медичними, так і соціально-економічними наслідками для держави, пов'язаними з вирішенням проблем забезпечення хворих протидіабетичними препаратами, високою інвалідизацією хворих у працездатному віці. Для їх розв'язання у 1999 році Указом Президента України затверджена Комплексна програма “Цукровий діабет” на 1999-2007 роки.

Наслідки Чорнобильської катастрофи загострили проблему захворювань щитоподібної залози, що раніше була в основному пов'язана з йодною недостатністю. Стохастичні ефекти дії радіації викликали значне зростання захворюваності на рак щитоподібної залози у дітей та дорослих, які потерпіли внаслідок аварії на ЧАЕС. Захворювання щитоподібної залози непухлинного генезу за час після аварії зазнали різноманітних якісних змін. Вони пов'язані з віддаленими наслідками дії радіоактивного йоду у поєднанні з йодною недостатністю, що супроводжується відповідною динамікою інвалідності [3].

Матеріали і методи

Матеріалами дослідження була державна статистична звітність медико-соціальних експертних комісій (МСЕК) всіх адміністративних територій України за формою 14 “Звіт про причини інвалідності, показання до медичної і соціально-трудової реабілітації” за 1992-2002 роки; за формою 16 “Звіт про захворювання та причини інвалідності й смерті населення, що підлягає включенню у Державний реєстр України осіб, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС” за 1999-2002 роки; журнали протоколів засі-

*Адреса для листування (Correspondence): Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності, пров. Радянський, 1-А, 49027 Дніпропетровськ, Україна; факс: (0562)744-86-26; E-mail: old@pse.dp.ua

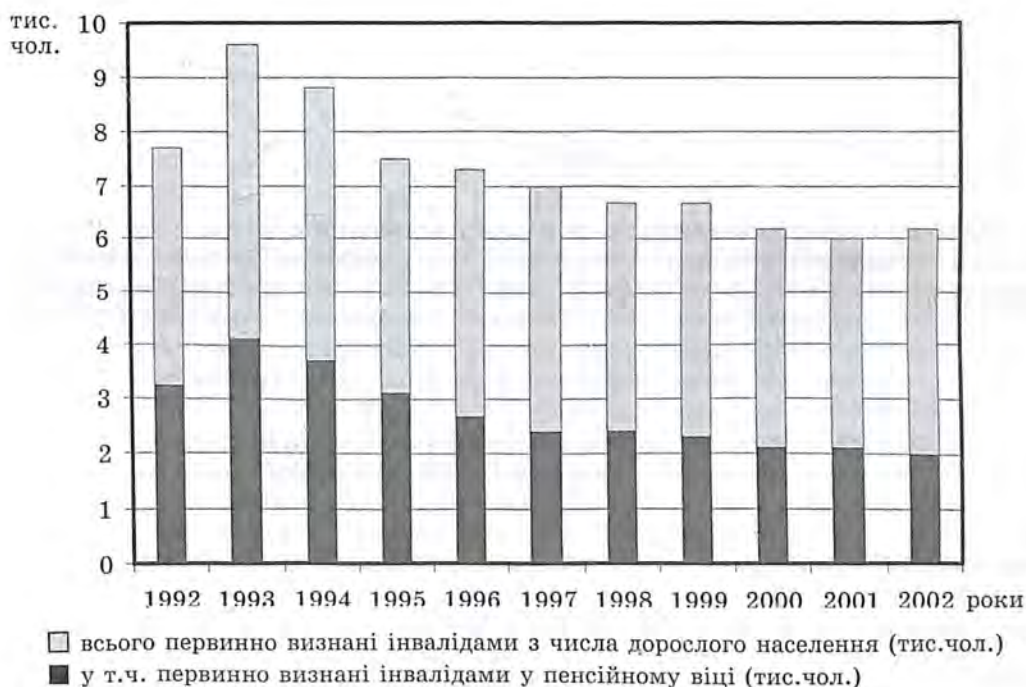
дань радіологічних МСЕК за 1991 рік. З використанням методів математичної статистики виконана статистична обробка звітів з розрахунком інтенсивних показників первинної інвалідності на 10 тисяч дорослого населення та у працездатному віці; екстенсивних показників розподілу первинно визнаних інвалідами за віком і групами інвалідності. У зв'язку з тим, що статистична звітність МСЕК за рік є суцільним спостереженням, для інтенсивних показників оцінку вірогідності не обчислювали. Порівняльний аналіз екстенсивних величин (розподіл у %) здійснювався за t-критерієм Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У статистичну звітність МСЕК інвалідність внаслідок хвороб ендокринної системи всього дорослого населення та у працездатному віці була введена у 1992 році після узаконення нового поняття інвалідності як обмеження життєдіяльності і соціальної недостатності замість стійкої втрати працездатності. Тому в роботі простежена динаміка інвалідності з провідних хвороб ендокринної системи за цей період.

Ендокринні хвороби, розлади харчування та обміну речовин складають 4,0 % первинної інвалідності як дорослого населення України, так і у працездатному віці та посідають восьме місце у їх нозологічній структурі за класами хвороб. Актуальною медико-соціальною проблемою є інвалідність внаслідок цукрового діабету (ЦД) – провідної патології в цьому класі хвороб. Так, серед 8411 чоловік, первинно визнаних інвалідами з цих хвороб у 2002 році, цукровий діабет був причиною інвалідності у 6217 осіб – у 73,9 %.

У 1991-1992 роках був прийнятий Закон “Про основи соціальної захищеності інвалідів в Україні” та нова Інструкція про встановлення груп інвалідності, що значно поширили показання до встановлення інвалідності та пільг інвалідам, тому відбулося масове виявлення так званої “прихованої інвалідності”. У 1993 році відбулося інтенсивне зростання первинної інвалідності дорослого населення України з усіх основних інвалідизуючих хвороб, у тому числі з цукрового діабету (мал.).



Малюнок. Динаміка кількості осіб, первинно визнаних інвалідами внаслідок цукрового діабету в Україні за 1992-2002 рр.

Вже з 1994 року почалося зниження інвалідності внаслідок цукрового діабету, яке продовжувалося до 2002 року. Незважаючи на швидку, майже епідемічну поширеність цього захворювання, інвалідність внаслідок ЦД, насамперед у пенсійному віці, коригується сучасними соціально-економічними чинниками. Обмеження наприкінці 90-х років соціальних програм для інвалідів, одночасне зростання наявного та прихованого безробіття економічно активного населення викликали реструктуризацію інвалідності внаслідок ЦД за віком і тяжкістю інвалідності. Пенсіонери за віком, хворі на ЦД, тепер звертаються за встановленням інвалідності переважно при виникненні тяжких ускладнень, що призводять до різкого обмеження життєдіяльності, втрати можливості самообслуговування, потреби у сторонньому догляді чи допомозі, тобто I групи інвалідності. У таких випадках до пенсії за віком їм встановлюють доплату, чого немає при II та III групах інвалідності. Тому порівняно з початком 90-х років зменшилася кількість первинно визнаних інвалідами у пенсійному віці і питома вага їх у розподілі за віком (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл за віком первинно визнаних інвалідами внаслідок цукрового діабету в Україні за 1992-2002 роки

Роки	Всього визнано інвалідами	У тому числі у віці					
		До 39 років включно		Від 40 до 55 років (ж) та 60 років (ч)		понад 55 років (ж) та 60 років (ч)	
		абс. число	% (M±m)	абс. число	% (M±m)	абс. число	% (M±m)
1992	7664	1560	20,4±0,5	2924	38,2±0,6	3180	41,4±0,6
1993	9632	2048	21,3±0,4	3438	35,7±0,5	4146	43,0±0,5
1994	8820	1811	20,5±0,4	3301	37,4±0,5	3708	42,1±0,5
1995	7467	1654	22,2±0,5	2722	36,5±0,6	3091	41,3±0,6
1996	7285	1812	24,9±0,5	2783	38,2±0,6	2690	36,9±0,6
1997	6981	1840	26,4±0,5	2719	38,9±0,6	2422	34,7±0,6
1998	6718	1692	25,2±0,5	2665	39,7±0,6	2361	35,1±0,6
1999	6676	1644	24,6±0,5	2732	40,9±0,6	2300	34,5±0,6
2000	6185	1594	25,8±0,6	2473	40,0±0,6	2118	34,2±0,6
2001	6034	1475	24,4±0,6	2439	40,4±0,6	2120	35,2±0,6
2002	6217	1581	25,4±0,6	2608	41,9±0,6	2028	32,7±0,6

Протягом усіх років статистичного обліку у первинній інвалідності внаслідок ЦД переважають особи працездатного віку. Серед 79679 первинних інвалідів внаслідок ЦД за ці роки 49515 осіб були у працездатному віці (62,1 %). Зрушення у структурі за віком первинної інвалідності внаслідок ЦД: зменшення питомої ваги осіб пенсійного віку за 1993-2002 роки та зростання питомої ваги молодих осіб у віці від 16 до 40 років – мають високий ступінь вірогідності ($P < 0,01$).

Найбільший показник частоти встановлення інвалідності внаслідок ЦД у 2002 році припадає на вікову групу від 40 років до пенсійного віку (жінки до 55 років, чоловіки до 60 років) – 2,3 випадку на 10 тисяч населення у цьому віці. Він у 2,3 рази перевищує частоту інвалідизації у віці від 16 до 39 років включно (1,0 випадок) та на 27,8 % – у пенсійному віці (1,8 випадку).

Паралельно зі змінами у розподілі за віком відбулися зрушення у структурі первинної інвалідності внаслідок ЦД за її тяжкістю (табл. 2).

Для розподілу за тяжкістю первинної інвалідності внаслідок цукрового діабету, як і при іншій патології, в останні роки характерне збільшення питомої ваги III групи інвалідності. Така тенденція пов'язана з характерним для більшості патологій “омолодженням” інвалідності, збільшенням частки

Таблиця 2. Розподіл первинної інвалідності внаслідок цукрового діабету за тяжкістю інвалідності за 1992-2002 роки

Роки	Всього визнано інвалідами	У тому числі за групами інвалідності					
		I група		II група		III група	
		абс. число	% (M±m)	абс. число	% (M±m)	абс. число	% (M±m)
1992	7664	1186	15,5±0,4	4663	60,8±0,6	1815	23,7±0,5
1993	9632	1358	14,1±0,4	5903	61,3±0,5	2371	24,6±0,4
1994	8820	1318	14,9±0,4	5107	57,9±0,5	2395	27,2±0,5
1995	7467	1122	15,0±0,4	4389	58,8±0,6	1956	26,2±0,5
1996	7285	1127	15,5±0,4	4076	55,9±0,5	2082	28,6±0,5
1997	6981	1019	14,6±0,4	3585	51,4±0,6	2377	34,0±0,6
1998	6718	993	14,8±0,4	3072	45,7±0,6	2653	39,5±0,6
1999	6676	1082	16,2±0,5	2877	43,1±0,6	2717	40,7±0,6
2000	6185	1004	16,2±0,5	2591	41,9±0,6	2590	41,9±0,6
2001	6034	950	15,7±0,5	2544	42,2±0,6	2540	42,1±0,6
2002	6217	902	14,5±0,4	2460	39,7±0,6	2855	45,9±0,6

осіб працездатного віку і зменшенням пенсійного віку. Для збільшення частки III групи інвалідності при ЦД також характерна висока ступінь вірогідності ($P < 0,01$).

Але як на початку 90-х років XX століття, так і в новому XXI столітті більше ніж половині серед первинно визнаних інвалідами внаслідок ЦД встановлюють I та II групи інвалідності, тобто у таких хворих вже розвинулися тяжкі незворотні ускладнення: діабетичні ретинопатії, мікро- та макроангіопатії судин нижніх кінцівок з трофічними виразками та гангrenoю, діабетичні енцефалопатії, полінейропатії, нефропатії, гепатози та ін.

За даними М.Д.Тронька і А.С.Єфімова [1], такі загрозливі ускладнення, що призводять до тяжкої інвалідизації, зустрічаються у хворих на ЦД в декілька разів частіше, ніж при інших хворобах чи у загальній популяції: трофічні виразки і гангрені нижніх кінцівок – у 15 разів частіше; ішемічна хвороба серця з вираженим атеросклеротичним ураженням вінцевих судин – у 2-3 рази частіше, ніж у хворих на ішемічну хворобу серця без ЦД; тяжка діабетична нейропатія уражає 17-25 % хворих на ЦД і т.п. Діабетична нейропатія є найпоширенішим ускладненням цукрового діабету, прояви якого корелюють з тривалістю захворювання та віком хворих [4].

За даними статистичної звітності спеціалізованих офтальмологічних МСЕК за 1999-2001 роки нами проаналізована частка діабетичних ретинопатій як причини інвалідності при ЦД. Питома вага інвалідності за цим ускладненням становить у середньому від 5,1 % до 16,1 % від загальної кількості первинних інвалідів внаслідок ЦД в різних регіонах. Найбільші значення цього відносного показника діабетичних ретинопатій спостерігалися в тих регіонах, де більше звертань за встановленням інвалідності пенсіонерів за віком: у Харківській (16, 1%), Кіровоградській (13,8 %) областях, м. Києві (10,0 %). Діабетична ретинопатія призводить до встановлення I-II групи інвалідності у 91,0-97,0 %, при цьому до половини випадків припадає на I групу.

Після прийняття Комплексної програми “Цукровий діабет” на 1999-2007 роки показники первинної інвалідності внаслідок цієї патології в 2000-2001 роках продовжували знижуватися, але в 2002 році відбулося їх зростання порівняно з 2001 роком, хоча вони залишаються нижчими, ніж у 1999 році (табл. 3).

Зростання первинної інвалідності внаслідок ЦД в 2002 році серед дорослого населення відбулося в 11 адміністративних територіях, у працездатному

Таблиця 3. Кількість первинно визнаних інвалідами внаслідок цукрового діабету в Україні за 1999-2002 роки

Роки	Кількість первинно визнаних інвалідами					
	Доросле населення			Населення працездатного віку		
	абс. число	на 10 тис. населення	темп зростання (%)	абс. число	на 10 тис. населення	темп зростання (%)
1999	6676	1,7	—	4376	1,6	—
2000	6185	1,6	-5,9	4067	1,4	-12,5
2001	6034	1,5	-6,3	3914	1,4	—
2002	6217	1,6	+6,7	4189	1,5	+7,1

віці – в 13 адміністративних територіях. Особливо суттєве зростання первинної інвалідності у працездатному віці відмічено в 2002 році у Львівській, Запорізькій, Миколаївській, Хмельницькій, Дніпропетровській та Херсонській областях – на 20,0-63,6 %.

Найбільші рівні первинної інвалідності внаслідок ЦД зареєстровані у працездатному віці в 2002 році в Миколаївській області та АР Крим (по 2,0 випадки на 10 тис. населення), Дніпропетровській (1,9), Львівській, Тернопільській, Херсонській, Черкаській, Чернівецькій областях (по 1,8), Запорізькій та Одеській (по 1,7) при середньому – 1,5 випадки на 10 тис. населення працездатного віку.

В областях, де пенсіонери за віком, яким встановлена інвалідність, мають деякі пільги, отримують матеріальну допомогу, вони частіше звертаються за встановленням інвалідності, що обумовлює більшу частку їх серед інвалідів та більшу тяжкість інвалідності через розвинуті тяжкі ускладнення тривалого перебігу цукрового діабету. Найбільша питома вага тяжких випадків I-II груп інвалідності в 2002 році спостерігається в Одеській області (78,4 %), м. Києві (69,7 %), Кіровоградській області (66,0 %), м. Севастополі (64,7 %) та АР Крим (62,2 %) при середньому в Україні – 54,1 %.

Більше ніж чверть (25,4%) серед первинно визнаних інвалідами внаслідок ЦД у 2002 році складають молоді люди віком до 40 років, з них половина – інваліди з дитинства. Викликає глибоке занепокоєння той факт, що серед первинно визнаних інвалідами з дитинства внаслідок ЦД (а це переважно підлітки 16-18 років) майже у 60,0 % встановлюють I-II групи інвалідності (в основному II групу), тобто у них вже виникли ті незворотні ускладнення, про які вказано вище. Кількість інвалідів з дитинства внаслідок ЦД зростає: в 2000 році були первинно визнані інвалідами з дитинства внаслідок цієї патології 602 особи, в 2001 році – 689 осіб, в 2002 році – 758 осіб. На обліку у педіатричній службі перебували в 2002 році 4331 дитина-інвалід до 16 років внаслідок ЦД, серед яких 636 дітей стали інвалідами вперше [5].

Щодо розподілу первинної інвалідності за типами ЦД, то у молодому віці основною причиною інвалідності є інсулінозалежний ЦД 1 типу, в старших вікових групах переважає ЦД 2 типу.

Раніше однією з вагомих причин інвалідності внаслідок цукрового діабету було недостатнє забезпечення інсулінами хворих на інсулінозалежний ЦД (1 тип) та хворих на цукровий діабет 2 типу, яких перевели на інсулін через тяжкі ускладнення. Крім того, препарати інсуліну, які отримували хворі, часто змінювалися, що також негативно впливало на перебіг захворювання. З прийняттям Комплексної програми “Цукровий діабет” дорослі хворі, яким потрібний інсулін, 100 % забезпечуються ним, але він лише вітчизняного виробництва. Імпортних інсулінів вкрай не вистачає, а купувати їх в комерційних аптеках не всі хворі спроможні через високі ціни. Між тим звісно, що підбір інсуліну хворому здійснюється індивідуально як за рівнем глюкози крові, так і за тер-

пимістю його до препарату. Призначення того чи іншого типу інсуліну залежить також від ступеня виразності ускладнень цукрового діабету. Забезпечити всі ці вимоги перелік вітчизняних інсулінів не може. Хворі на цукровий діабет та лікарі-ендокринологи повинні мати право на індивідуальний підбір інсуліну, що може здійснюватися тільки за наявності широкого кола таких препаратів.

Інсулінотерапія сама по собі дає ускладнення: імунологічні реакції, що визначаються видом і типом інсуліну, ступенем його очищення, наявністю допоміжних речовин. Імунологічні реакції можуть мати місцевий та генералізований характер. Ускладнення, що пов'язані з гормональним впливом, складають цілий блок реакцій, у тому числі такі, що сприяють інвалідизації хворого: погіршення стану очного дна, інсуліновий неврит та ін. [2].

Питання профілактики інвалідності, реабілітації хворих та інвалідів внаслідок цукрового діабету повинні бути пріоритетними не тільки в роботі ендокринологічної служби, але й управління охорони здоров'я, котрі повинні забезпечувати хворих якісними інсулінами та іншими засобами для лікування діабету.

Серед захворювань щитоподібної залози у статистичній звітності МСЕК у 1992-1998 роках був виділений дифузно-токсичний зоб, з 1999 року – тиреотоксикоз з зобом та без нього. Кількість первинно визнаних інвалідами з цієї патології з 1997 року залишається незмінною (біля 400 чоловік на рік), а показник дорівнює 0,1 випадку на 10 тис. дорослого населення. Більша за середню первинна інвалідність з тиреотоксикозу в ендемічних за зобом областях: Івано-Франківській, Одеській, Донецькій, Чернівецькій (по 0,2 випадку), Львівській (0,3). Тиреотоксичний вузловий зоб є нозологічною причиною інвалідності, а функціональною – післяопераційний гіпотиреоз.

Між тим в областях, населення яких потерпіло від Чорнобильської катастрофи, показник інвалідності внаслідок тиреотоксикозу у 2002 році перевищує середній рівень тільки у Волинській, в інших – дорівнює середньому в Україні. Але у період 1992-1996 років ситуація була протилежною. В Житомирській області інвалідність внаслідок дифузно-токсичного зоба була більшою у 7 разів, ніж середній рівень в Україні, з поступовим зниженням до 2 разів у 1997 році, при чому майже половину інвалідів (46,7 %) складали чорнобильці. У Київській області в ті роки інвалідність внаслідок дифузно-токсичного зоба перевищувала середні дані в 3 рази з поступовим зниженням до середнього рівня, в Чернігівській – в 1,5-2 рази з аналогічною динамікою. Причому усі ці області відносяться до регіонів з йодною недостатністю, що дозволяє зробити висновок: дія радіації у поєднанні з йодною недостатністю в ті роки викликали гіпертиреоїдну реакцію, що була основною причиною інвалідності потерпілого населення внаслідок хвороб щитоподібної залози.

У цілому в Україні питома вага чорнобильців серед інвалідів внаслідок тиреотоксикозу складала у 1992 році 16,1 %, у 1993 – 17,6 %, у 1994 – 13,6 % з поступовим зниженням до 1,0 % у 2002 році.

Інвалідність чорнобильців була включена до статистичної звітності МСЕК у 1992 році. В нозологічній структурі інвалідності чорнобильців хвороби ендокринної системи тепер посідають четверте місце – після новоутворень, хвороб системи кровообігу та нервової системи. Питома вага хвороб ендокринної системи у структурі первинної інвалідності чорнобильців у 2002 році складає 4,0 %. На початку 90-х років хвороби ендокринної системи у структурі інвалідності чорнобильців посідали п'яте місце після хвороб нервової системи, системи кровообігу, новоутворень та хвороб органів травлення.

Захворювання щитоподібної залози переважають у первинній інвалідності чорнобильців внаслідок хвороб ендокринної системи; у населення, яке потерпіло внаслідок аварії на ЧАЕС та серед ліквідаторів наслідків аварії. Аналіз

накопиченої і первинної інвалідності чорнобильців за формою 16 за 2002 рік показав, що на хвороби щитоподібної залози припадає 71,6 % накопиченої інвалідності, 74,6 % – первинної інвалідності, на цукровий діабет – відповідно 25,5 % та 20,0 %.

Вивчення журналів протоколів засідань радіологічних МСЕК за 1991 рік показало: крім дифузно-токсичного зоба, в багатьох інвалідів внаслідок вегетативно-судинної дистонії, що була на той час основною причиною інвалідності чорнобильців, реєструвалося збільшення щитоподібної залози I ступеня з осередками ущільнення та еутиреозом.

Не тільки потерпіле населення, але і переважна частка ліквідаторів наслідків аварії мешкають в регіонах, ендемічних за дефіцитом йоду. За даними літератури, при дії радіації і тривалій нестачі йоду зміни в тиреоїдній тканині не обмежуються тільки гіпертрофією і гіперплазією, але розвиваються ознаки часткової дистрофії, некробіозу, склерозу з розвитком радіоіндукованої патології, у тому числі раку щитоподібної залози [3]. Це пояснює зміни в нозологічній структурі інвалідності чорнобильців внаслідок хвороб щитоподібної залози: у 2002 році 36,5 % припадає на набутий гіпотиреоз, 28,8 % – на тиреоїдит, 29,4 % – на уроджений гіпотиреоз (у підлітків-чорнобильців, що мешкають переважно в Київській області), 5,0 % – тиреотоксикоз з зобом та без нього. Для порівняння, у 1995 році на тиреотоксикоз припадало 38,1 % інвалідності чорнобильців внаслідок хвороб щитоподібної залози.

Найбільша кількість первинних інвалідів внаслідок хвороб щитоподібної залози серед чорнобильців в 2002 році була в Київській, Житомирській, Харківській, Вінницькій, Чернігівській, Волинській і Рівненській областях, м. Києві.

Висновки

1. Для інвалідності внаслідок цукрового діабету характерна переважна інвалідизація у працездатному віці; вплив соціально-економічних чинників на виявлення інвалідності у пенсійному віці; зростання питомої ваги III групи інвалідності в розподілі за тяжкістю.

2. В регіонах, ендемічних за йодною недостатністю, реєструються підвищені рівні інвалідності внаслідок тиреотоксикозу.

3. Нозологічна структура інвалідності внаслідок хвороб щитоподібної залози у чорнобильців за період спостереження змінилася: від переважання тиреотоксикозу до набутого та вродженого гіпотиреозу.

Література

1. Тронько М.Д., Єфімов А.С. Про хід наукових досліджень з реалізації Комплексної програми "Цукровий діабет" // Ендокринологія. 2002, 7, №1, 7-12.
2. Корпачев В.В. Достижения и перспективы фармакотерапии сахарного диабета // Здоров'я України: медична газета. Грудень 2002, №12 (61), с. 23.
3. Сиваченко Т.П., Бебешко В.Г., Слагін В.В. та ін. Радіаційний ефект Чорнобиля: тиреоїдна патологія у дітей при комбінованій дії радіації та ендемічного дефіциту йоду // Український медичний часопис. 2003, №1/33, 60-64.
4. Савран О.В., Сацька С.В., Малижев В.О. Діабетична нейропатія як наслідок уражень судин за умов цукрового діабету // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2002, № 1 (1), 39-49.
5. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2001-2002 роки. К., 2003, с. 187.

Инвалидность вследствие болезней эндокринной системы: состояние, тенденции и медико-социальные проблемы

А.В.Ипатов

Украинский государственный НИИ медико-социальных проблем инвалидности, 49027 Днепропетровск, Украина

В работе отражены результаты динамического наблюдения за состоянием первичной инвалидности взрослого населения Украины вследствие ведущих болезней эндокринной системы – сахарного диабета и болезней щитовидной железы за 1992-2002 годы. Отмечены сдвиги в структуре инвалидности вследствие сахарного диабета по возрасту и тяжести инвалидности: уменьшение удельного веса лиц пенсионного возраста и увеличение трудоспособного возраста; рост удельного веса инвалидов III группы и снижение II группы. Прослежена динамика инвалидности вследствие болезней щитовидной железы у населения, которое пострадало вследствие Чернобыльской катастрофы; установлены качественные изменения в ее нозологической структуре, которые обусловлены сочетанным влиянием радиации и дефицита йода.

Ключевые слова: инвалидность, сахарный диабет, болезни щитовидной железы, последствия аварии на ЧАЭС, йодная недостаточность.

Disability resulted from endocrine diseases: current situation, tendencies and medical-social problems

A.V.Ipatov

Ukrainian State Institute of Medical-social Disability Problems, 49027 Dnipropetrovsk, Ukraine

The article presents the results of the dynamic study of primary disability resulted from major endocrine disorders – diabetes mellitus and thyroid diseases in adult population of Ukraine in 1992-2002. Diabetes-induced shifts in the structure of disability related to the age and severity of disability were revealed: a decreased share of the pension age and increased number of able-bodied persons; increased share of group III invalids and diminution of group II. Dynamics of disability resulted from thyroid disorders in population affected by the Chornobyl accident has been traced. Qualitative changes in the nosologic structure caused by the combined effect of radiation and iodine deficiency were found.

Key words: disability, diabetes mellitus, thyroid diseases, consequences of the Chornobyl accident, iodine deficiency.

(Надійшла 14.08.2003)

ПОРІВНЯННЯ РОЗРОБЛЕНОЇ ІМУНОФЕРМЕНТНОЇ ТЕСТ-СИСТЕМИ ("ІФА-АТ-ІНС") З КОМЕРЦІЙНИМИ НАБОРАМИ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ АНТИІНСУЛІНОВИХ АНТИТІЛ У СИРОВАТКАХ КРОВІ ЛЮДЕЙ

В.В.Жорначов, С.В.Мельниченко*, П.М.Жарабун, Р.Г.Лукашова,
Н.В.Іванська¹

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України,
04114 Київ; ¹АТЗТ НВК ДіаПроф.Мед, 04123 Київ, Україна

Проведено порівняння розробленої імуноферментної тест-системи "ІФА-АТ-інс" для визначення антитіл до інсуліну (ІА) у сироватках крові людей, хворих на цукровий діабет (ЦД), з комерційними наборами: імуноферментним (ІФА) – "Anti-insulin ORG-520" ("ORGentech", Німеччина) (І серія досліджень) та радіоімунним (РІА) – "IA-AIA CIS bio international" (Франція) (II серія досліджень). Середній вік пацієнтів, сироватки крові яких досліджувались в I серії, при ЦД 1 типу (ЦД-1) становив $39,5 \pm 2,88$ років, тривалість захворювання – $13,9 \pm 2,11$ років, при ЦД 2 типу (ЦД-2) – відповідно $60,3 \pm 2,22$ та $9,8 \pm 1,76$ років. У II серії експериментів середній вік хворих на ЦД-1 був $35,0 \pm 1,95$ років, а тривалість захворювання – $15,9 \pm 1,81$ років, середній вік хворих на ЦД-2 – $61,1 \pm 1,30$ років, тривалість захворювання – $13,9 \pm 1,30$ років. Верхня границя норми при використанні "ІФА-АТ-інс" визначена як середнє значення оптичної густини зразків сироваток крові 83 донорів плюс 3 середньоквадратичних відхилення. З 44 сироваток хворих на ЦД (22 особи з ЦД-1 та 11 – з ЦД-2) і 11 донорів тест-системою "ІФА-АТ-інс" виявлено 14 позитивних, 27 негативних і 3 сумнівних зразки. Комерційним набором "Anti-insulin ORG-520" при дослідженні тих же сироваток зареєстровано 11 зразків з антитілами, 24 – в яких вони відсутні і 9 – сумнівних. Зроблено висновок, що обидві системи подібні одна одній, проте використання різних кон'югатів може вплинути на висновки щодо визначення різної кількості сироваток, які вважаються сумнівними за вмістом ІА.

При порівнянні тест-системи "ІФА-АТ-інс" і радіоімунного набору одержали такі результати: з 77 сироваток крові хворих на ЦД (46 – 1 типу і 31 – 2 типу) в ІФА зареєстровано 14 позитивних зразків, 62 – негативних і 1 – сумнівний за вмістом ІА. Методом РІА при дослідженні тих же сироваток ідентифіковано 13 зразків з ІА і 47, в яких вони відсутні. В роботі подано приклади результатів обстеження осіб, в сироватках крові яких кількість ІА, визначених методами ІФА і РІА, відрізнялась. Встановлену розбіжність між результатами, отриманими розробленим методом ІФА та комерційною радіоімунною тест-системою, пояснювали методичними особливостями цих методів та способами оцінки позитивності чи негативності сироваток за вмістом антитіл до інсуліну.

Ключові слова: цукровий діабет, антиінсулінові антитіла, твердофазний імуноферментний аналіз, радіоімунний аналіз.

Антиінсулінові автоантитіла та антитіла до препаратів інсуліну (ІА) мають певне значення в патогенезі цукрового діабету (ЦД). Вони здатні викликати симптоми інсулінової резистентності, алергії, локальної ліподистрофії та ін. Завдяки впровадженню високоочищених свинячих та рекомбінантних людських інсулінів частота цих ускладнень значно знизилась, але в окремих випадках у хворих на ЦД спостерігається високий вміст антитіл до інсуліну в крові, що ускладнює лікування цієї групи людей [1-3].

Визначення автоантитіл до інсуліну в комбінації з іншими маркерами аутоімунного процесу в підшлунковій залозі – антитілами до глютаматдекарбок-

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

силази (GADA), протеїн-тирозин фосфатази ICA-512 (IA-2 α), IA- β та до інших антигенів острівцевих клітин у близьких родичів хворих на ЦД і в загальній популяції людей є важливим діагностичним та прогностичним тестом. Іноді антиінсулінові антитіла з'являються у дітей та підлітків задовго до клінічних проявів захворювання на ЦД і тому визначення їх особливо важливе для обстеження цієї вікової групи [4,5]. Рівень IA може бути підвищеним у хворих з вперше виявленим ЦД, нелікованих інсуліном. Це пов'язано з гіперінсулінемією на початковій стадії захворювання і реакцією імунної системи у відповідь на цей стан. Циркулюючі IA можуть заважати визначенню інсуліну в крові людини, особливо при радіоімунних дослідженнях цього гормону. Вивільнення інсуліну із комплексів з антитілами може обумовити різке зниження потреби в гормоні і навіть спровокувати гіпоглікемію [6]. Деякі автори вважають, що визначення антитіл до інсуліну корисне для прогнозування ефекту терапевтичних заходів лікування ЦД [7].

Для визначення антитіл до інсуліну в клінічній практиці і наукових дослідженнях використовують як комерційні набори, так і оригінальні лабораторні розробки, які базуються на останніх досягненнях молекулярної біології. При цьому найбільшого поширення набули імуноферментні та радіоімунологічні методи [8-12]. Кожен з цих методів має свої переваги і недоліки. Докладному вивченню їх особливостей присвячено спеціальні комплексні програми за участю багатьох наукових колективів та працівників клінічних лабораторій [13-15].

У попередній публікації [16] наведено результати опрацювання імуноферментного методу виявлення IA у сироватках (плазмі) крові хворих на ЦД та донорів. Представлена робота присвячена порівнянню розробленої на його основі тест-системи "ІФА-АТ-інс" з існуючими загальноприйнятими: імуноферментною – "Anti-insulin ORG-520" ("ORGentech", Німеччина) та радіоімунною – "IA-AIA CIS bio international" (Франція).

Оскільки в роботі використовується метод імуноферментного аналізу (ІФА) антитіл проти інсуліну, ми вважали за доцільне навести дані щодо особливостей деяких подібних комерційних тест-систем (табл.1).

В останніх розробках радіоімунних методів для вилучення IA з сироватки крові людини використовують імуносорбенти, зокрема, суміш сефарози з білками А та G (виділених відповідно із *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus* sp.), які здатні зв'язуватись з Fc-фрагментом імуноглобулінів [5, 17-19]. Це підвищує специфічність вказаних методів, але й досі широко використовуються тест-системи, в яких комплекс IA -¹²⁵I-інсулін осаджується поліетиленгліколем (ПЕГ) [8, 9]. Враховуючи це, ми порівняли тест-систему "ІФА-АТ-інс" з радіоімунною "IA-AIA CIS biointernational", яку часто використовують на практиці.

Матеріали і методи

Матеріалом для дослідження були сироватки крові донорів з Станції переливання крові (м. Київ) та хворих на ЦД, які лікувались в клінічних відділеннях Інституту ендокринології та обміну речовин.

З метою порівняння системи "ІФА-АТ-інс" з імуноферментною "Anti-insulin ORG-520" (1 серія експериментів) досліджено сироватки крові від хворих на ЦД 1 типу (ЦД-1) – 22 зразки, ЦД 2 типу (ЦД-2) – 12 і від донорів – 11. Обидві тест-системи базовані на принципі гетерогенного твердофазного ІФА, загальні методичні характеристики їх наведено в табл. 2. Середній вік хворих, сироватки крові яких досліджувались, дорівнював $39,5 \pm 2,88$ років, тривалість захворювання – $13,9 \pm 2,11$ років для хворих на ЦД-1 і відповідно $60,3 \pm 2,22$ та $9,8 \pm 1,76$ років – для хворих на ЦД-2.

В II серії експериментів при визначенні IA оригінальним методом і радіоімунним обстежено сироватки 46 хворих на ЦД-1 і 29 – ЦД-2; середній вік хворих з ЦД-1 – $35,0 \pm 1,95$ років, а тривалість захворювання – $15,9 \pm 1,81$ років, середній вік хворих на ЦД-2 – $61,1 \pm 1,30$ років, тривалість захворювання – $13,9 \pm 1,30$ років.

Верхню границю норми – граничне значення (ГЗ) – в тест-системі "ІФА-АТ-інс" обчислювали як середнє значення оптичної густини (ОГ) зразків сироваток 83 донорів

Таблиця 1. Характеристика деяких комерційних імуноферментних тест-систем для визначення антитіл до інсуліну у сироватках крові людей

Назви тест-систем	Фірми-виробники	Інсулін для іммобілізації на твердій фазі	Розведення сироваток	Кон'югат, мічений ферментом	Спосіб оцінки результатів
"International Version Isletest-IAA"	"Biomerica" (США), "DRG Instruments GmbH" (Німеччина, США), "IBL" (США)	інсулін людини	1:100	не вказано	Визначення граничної зони (ОГ негативного контролю x 2,5)
"Ab/Anti-insulin EIA, EIA - 1896"	"DRG Instruments GmbH" (Німеччина, США)	інсулін людини	1:50	моноклональні антитіла до IgG людини + лужна фосфатаза	Визначення ОГ зразків, тла та застосування коефіцієнту 1,5
"Anti-insulin ORG-520"	"ORGentec Diagnostika GmbH" (Німеччина)	суміш інсулінів свинячого, бичачого та рекомбінантного людського	1:100	кроячі антитіла до IgG людини + пероксидаза хрому	За калібрувальною кривою
"IAA - ELISA, EIA-3033"	"DRG Instruments GmbH" (Німеччина, США)	рекомбінантний інсулін людини	1:25	Білок G (виділений із <i>Streptococcus</i> sp.) + пероксидаза хрому	За калібрувальною кривою
"Mercodia IAA EISA"	"Mercodia" (Швеція)	рекомбінантний інсулін людини	1:25	Білок G (виділений із <i>Streptococcus</i> sp.) + пероксидаза хрому	За калібрувальною кривою

Примітка: ОГ – оптична густина проби в ІФА.

плюс три середньоквадратичні відхилення ($M+3\sigma$). ГЗ в нашому випадку становило 0,291. Результати досліджень представляли також у вигляді співвідношення ОГ/ГЗ. Коли ця величина була менша за 0,8, сироватка вважалась негативною, в межах 0,8-1,0 – сумнівною, а у випадках, коли $\text{ОГ/ГЗ} > 1,0$ – позитивною за вмістом антитіл до інсуліну. Позитивні сироватки класифікували також як низько-, середньо- та високотитражні за наступним критерієм. Якщо відношення ОГ проби до ГЗ лежить в межах 1,0-1,9, то ця сироватка – низькотитражна, значення ОГ/ГЗ в межах 2,0-3,9 характерне для середньотитражних, а значення ОГ/ГЗ $>4,0$ – для високотитражних сироваток. Контрольна тест-система “ORG-520” містила стандартні зразки ІА, за допомогою яких будували калібрувальну криву. Кількість антитіл в стандартних зразках виражена в умовних одиницях (у.о.). Сироватки з вмістом антитіл < 5 у.о./мл вважались такими, що відповідають нормі. Якщо значення в зразках перевищували 10 у.о./мл, їх відносили до позитивних, а значення 5-10 у.о./мл розцінювали як граничні (сумнівні). В одиницях ОГ в наших дослідках це відповідало таким параметрам: $<0,170$ – негативні, 0,170-0,320 – сумнівні, $>0,320$ – позитивні сироватки. В методичних рекомендаціях до набору “Anti-insulin ORG-520” відсутні дані про розподіл останніх на низько- або високотитражні.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика імуноферментних тест-систем “ІФА-АТ-інс” і “ORG 520”

Характеристики тест-систем	Назви діагностичних систем	
	“ІФА-АТ-інс”	“ORG-520”
Тверда фаза	лунки мікропланшету	лунки мікропланшету
Антигени, нанесені на тверду фазу	напівсинтетичний інсулін людини (“Hoechst”, Німеччина)	суміш інсулінів: бичачого, свинячого та рекомбінантного людського
Кон’югат, мічений ферментом	моноклональні антитіла до імуноглобулінів G людини + пероксидаза хрому	поліклональні кролячі антитіла до імуноглобулінів людини + пероксидаза хрому
Проявник	Ортофенілендіамін + H_2O_2	ТМВ (3,3',5,5'-тетраметилбензидин) + H_2O_2
Технологія ІФА	гетерогенний ІФА	гетерогенний ІФА
Довжина хвилі вимірювання	490/620 нм	450/620
Час проведення аналізу	110 хв	60 хв
Розведення сироватки	1:20	1:100
Час інкубації	з сироваткою – 60 хв з кон’югатом – 30 хв з субстратом – 20 хв	з сироваткою – 30 хв з кон’югатом – 15 хв з субстратом – 15 хв
Спосіб оцінки результатів аналізу	визначення граничного значення після аналізу донорських сироваток, $M \pm 3 \sigma$	за калібрувальною кривою

Визначення циркулюючих протинсулінових антитіл у сироватках крові людей обраним для порівняння радіоімунним методом базується на принципі осадження комплексу $\text{IA-}^{125}\text{I-Tyr-A 14}$ розчином поліетиленгліколю і подальшого вимірювання радіоактивності на γ -лічильнику. Згідно інструкції, наявність ІА реєструється, коли зв’язування міченого інсуліну з осаджуваними білками сироваток крові перевищує 7 %. Тест-система містить негативну сироватку (3,7 % зв’язування з ^{125}I -інсуліном), а також позитивні сироватки з низьким (20,4) та високим (57,5) відсотками зв’язування інсуліну з антитілами. Позитивні сироватки з подібними значеннями ми кваліфікували як низько- або високотитражні, відповідно.

Результати та їх обговорення

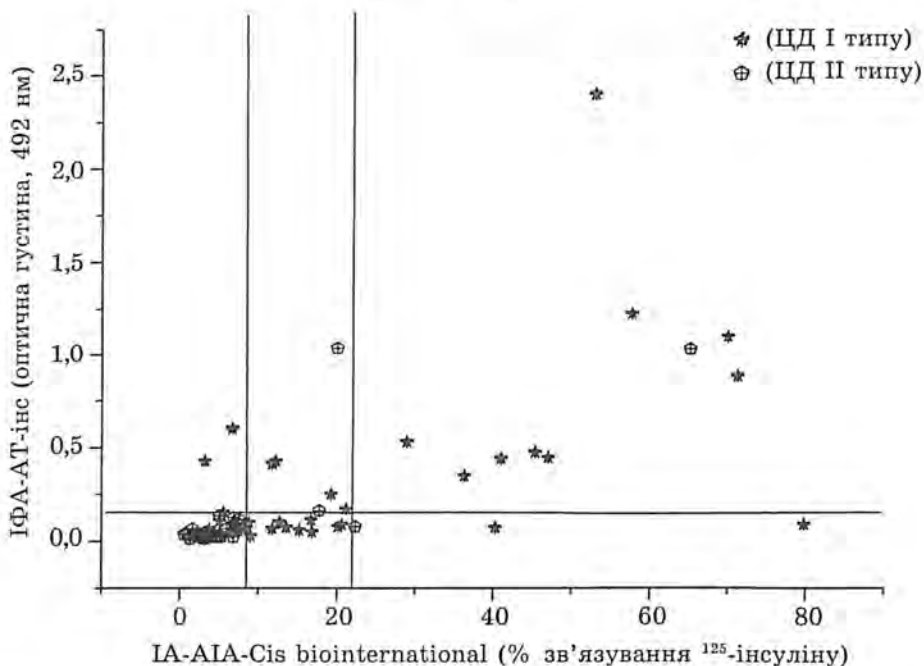
І серія досліджень. Результати тестування одних і тих же самих сироваток крові хворих на ЦД та донорів на вміст ІА імуноферментними тест-системами

“ІФА-АТ-інс” та “Anti-insulin ORG-520” представлені в табл. 3. Після застосування властивих для кожної з досліджуваних систем ІФА методів оцінки отриманих даних встановили, що з 44 сироваток, аналізованих розробленим методом, виявлено 14 позитивних, 27 негативних і 3 сумнівних зразки. Системою “Anti-insulin ORG-520” з цієї ж кількості сироваток зареєстровано 11 – з антитілами до інсуліну, 24 – в яких вони відсутні і 9 – сумнівних зразків. Деяка різниця в результатах визначення ІА обома методами може бути зумовлена різними способами оцінки граничної зони або особливостями застосованих кон’югатів.

II серія досліджень. Порівняння результатів імуноферментного та радіоімунного методів визначення ІА у сироватках крові хворих на ЦД відображено на малюнку.

При дослідженні 46 сироваток крові від хворих на ЦД-1 тест-системою “АТ-ІФА-інс” було ідентифіковано 12 позитивних сироваток, 33 – негативні і один зразок, в якому кількість ІА знаходиться в межах граничних значень. Аналіз тих же сироваток методом РІА виявив 11 позитивних та 20 негативних зразків, а в 15 сироватках зв’язування ^{125}I -інсуліну з ІА дорівнювало або було менше за 20 %. У таких сироватках містилася невелика кількість ІА і ми вважали їх за низькотитражні. З 31 сироватки крові від хворих на ЦД-2 методом ІФА визначено 2 позитивних і 29 негативних зразків, а методом РІА – 2 і 27 сироваток, відповідно. Останнім методом виявлено також 2 низькотитражні сироватки.

Як видно з малюнка, існує розбіжність в результатах досліджень сироваток методами ІФА та РІА і значною мірою це стосується обстеження хворих на ЦД-1. Після визначення ІА у 46 відібраних сироватках крові від хворих на



Малюнок. Порівняльний аналіз імуноферментного та радіоімунного методів визначення антитіл до інсуліну у сироватках крові хворих на цукровий діабет.

Примітки:

- 1) вертикальні лінії: а – відповідає 7,5 % , б – 20 % зв’язування міченого ^{125}I -інсуліну з антитілами до інсуліну;
- 2) горизонтальна лінія с відповідає граничному значенню ОГ для ІФА.

Таблиця 3. Порівняння результатів тестування зразків сироваток крові на вміст антитіл до інсуліну тест-системами "ІФА-АТ-інс" та "ORG-520"

Обстежені групи	№ п.п.	Досліджувані зразки	Застосований метод				
			"ІФА-АТ-інс"			"ORG-520"	
			а	б	в	а	в
Донори	1	30	0,060	0,21	(-)	0,088	(-)
	2	В-к	0,055	0,20	(-)	0,062	(-)
	3	П-ва	0,075	0,26	(-)	0,054	(-)
	4	М-ко	0,078	0,26	(-)	0,060	(-)
	5	46	0,318	1,09	н.т.	0,252	сумнівний
	6	54	0,041	0,14	(-)	0,067	(-)
	7	7	0,060	0,21	(-)	0,061	(-)
	8	1	0,045	0,15	(-)	0,076	(-)
	9	5	0,059	0,21	(-)	0,076	(-)
	10	7	0,036	0,12	(-)	0,045	(-)
Хворі на ЦД-1	11	12	0,066	0,23	(-)	0,047	(-)
	12	6	1,146	3,94	в.т.	0,674	(+)
	13	14	0,540	1,86	н.т.	0,376	(+)
	14	503	0,045	0,15	(-)	0,047	(-)
	15	388	0,139	0,48	(-)	0,078	(-)
	16	469	0,110	0,38	(-)	0,050	(-)
	17	470	0,099	0,34	(-)	0,146	(-)
	18	473	0,112	0,39	(-)	0,118	(-)
	19	30	0,028	0,09	(-)	0,053	(-)
	20	14'	0,540	1,86	н.т.	0,346	(+)
	21	10"	1,254	4,31	в.т.	0,485	(+)
	22	423	0,762	2,62	с.т.	1,231	(+)
	23	130	0,131	0,48	(-)	0,220	сумнівний
	24	171	1,226	4,21	в.т.	0,992	(+)
	25	501	0,232	0,80	сумнівний	0,269	сумнівний
	26	497	0,282	0,97	сумнівний	0,142	(-)
	27	510	0,196	0,67	(-)	0,209	сумнівний
	28	114	0,443	1,52	н.т.	0,533	(+)
	29	476	0,311	1,07	н.т.	0,376	(+)
	30	506	0,474	1,63	н.т.	0,472	(+)
	31	507	0,235	0,81	сумнівний	0,206	сумнівний
	32	537	0,418	1,44	н.т.	0,185	сумнівний
	33	555	0,214	0,74	(-)	0,192	сумнівний
Хворі на ЦД-2	34	449	0,130	0,45	(-)	0,061	(-)
	35	482	0,024	0,08	(-)	0,047	(-)
	36	1	0,071	0,24	(-)	0,089	(-)
	37	99	0,037	0,12	(-)	0,067	(-)
	38	93	0,024	0,08	(-)	0,076	(-)
	39	52	0,359	1,23	н.т.	0,243	сумнівний
	40	151	2,031	6,98	в.т.	0,726	(+)
	41	521	0,178	0,61	(-)	0,163	(-)
	42	536	0,179	0,61	(-)	0,123	(-)
	43	544	0,212	0,73	(-)	0,218	сумнівний
	44	554	2,505	8,61	в.т.	0,418	(+)

Примітки: а – ОГ проб; жирним шрифтом позначено ОГ, що перевищує граничне значення, курсивом – ОГ, що знаходиться в межах граничних значень; б – співвідношення значень ОГ зразків сироваток до граничного значення в системі "ІФА-АТ-інс"; в – н.т. – низькотитражні, с.т. – середньотитражні, в.т. – високотитражні сироватки, сумнівний – проби, ОГ яких знаходиться в межах граничних значень; (+) – позитивні, (-) – негативні зразки.

ЦД-1 невідповідні результати отримано в 5 пробах, три з яких є чітко позитивними за методом ІФА і негативними за РІА. Оптична густина їх в ІФА становила 0,603, 0,418 та 0,430, а відсоток зв'язування міченого інсуліну з антитілами в РІА – 6,67, 11,79 та 12,27, відповідно. Одна з цих сироваток належить жінці 30 років, яка хворіє 19 років і при лікуванні якої часто змінювали різні препарати інсуліну; дві інші – одержано від чоловіка та жінки 46 і 19 років, які хворіють на ЦД 20 та 6 років. Після аналізу історій хвороби цих осіб виявилось, що для нормалізації їхнього вуглеводного обміну необхідні великі дози інсуліну (≈ 100 одиниць на добу), тобто вони інсулінорезистентні. В цій же самій групі хворих РІА виявлено 2 особи з ІА, але при дослідженні сироваток цих осіб методом ІФА антитіла не зареєстровані. Показники для цих сироваток в ІФА були 0,079 та 0,080 одиниць ОГ, а РІА – 40,29 % та 79,80 % зв'язування з міченим інсуліном. Один з цих хворих (чоловік 27 років, хворіє 6 років) є інсулінорезистентним, а під час лікування другого (жінка 40 років, хворіє 26 років) за короткий проміжок часу використовувались різні препарати інсуліну. Суттєво відрізнялись також дані, отримані після дослідження сироватки крові жінки (52 роки, хворіє 21 рік) з ЦД-2, яка протягом двох останніх років одержувала інсулін. Якщо при дослідженні тест-системою “ІФА-АТ-інс” в крові її знайдено високий вміст антитіл до інсуліну (ОГ 1,036), то при застосуванні методу РІА у сироватці крові визначено невелику кількість ІА (20,0 % зв'язування з 125 І-інсуліном).

Отже, після обстеження хворих на ЦД тест-системою “ІФА-АТ-інс” та “ІА-АІА CIS bio international” відмічено різницю в результатах визначення кількості ІА в деяких сироватках крові.

Питання про позитивність сироваток, тобто окреслення граничної величини (cut-off) для кількісного визначення вмісту антитіл, в оригінальних розробках і комерційних тест-системах вирішується по-різному. Про це свідчать і дані, наведені в табл. 1. Важливим моментом є спеціальний відбір контрольних сироваток для різних досліджуваних груп людей від донорів відповідного віку, які не мають родичів, хворих на ЦД, і не страждають на автоімунні захворювання. Поріг позитивності сироваток за вмістом антитіл в кожному окремому випадку визначається авторами розробки методу. Граничну зону часто обчислюють як середню величину ОГ контрольних зразків після постановки ІФА плюс три або п'ять середньоквадратичних відхилень. В ранніх дослідженнях за титр антисироватки в ІФА приймали таке розведення сироватки, при якому антитіла, що входять до її складу, зв'язують 40-60 % інсуліну, іммобілізованого на поверхні полістиролу. В радіоімунному аналізі (РІА) також використовували подібний підхід і за титр сироватки приймали те розведення її, при якому зв'язується 40-60 % міченого інсуліну [11]. Іноді кількість ІА визначають за калібрувальною кривою з використанням препаратів антитіл до інсуліну [20]. В деяких комерційних наборах містяться зразки антитіл, кількість яких вимірюється в довільно обраних умовних одиницях (табл.1). Зустрічаються роботи, де результати досліджень виражають в умовних одиницях після побудови калібрувальної кривої при розведенні однієї позитивної сироватки від хворого на ЦД [21].

Інтерпретація результатів визначення ІА у людей з ЦД має певні труднощі. Вони полягають у тому, що в цієї категорії хворих в залежності від віку, тривалості інсулінотерапії, типу ЦД, а також особливостей імунного статусу організму, утворюються поліклональні антитіла проти різних епітопів інсуліну з високою або низькою афінністю [22]. Слід також брати до уваги ендогенний або екзогенний інсулін, який міститься у сироватці крові хворих і здатний зв'язуватись з ІА та змінювати їх кількість при визначенні різними методами [1, 6].

Як було зазначено вище, в тест-системі “ІФА-АТ-інс” міститься кон'югат з моноклональними антитілами до IgG людини, на відміну від набору “ORG-520”, в якому використано поліклональні кролячі антитіла до імуноглобулінів

людини. Не виключено, що ці кон'югати неоднаково реагують з низько- або високоафінними антитілами до інсуліну, що також може вплинути на висновок про кількісний вміст ІА. Однак загальноприйнято вважати, що якість тест-системи тим вища, чим менше нею виявляється сумнівних зразків.

У хворих на ЦД, особливо з інсулінорезистентністю, виникають значні ускладнення, зумовлені істотними змінами в імунній системі. Важлива роль в цих процесах належить циркулюючим імунним комплексам, складовою частиною яких є ІА. В патогенезі ЦД також можуть відігравати значну роль різні інсулінзв'язуючі білки [23, 24]. Деякі з них в комплексах з інсуліном мають гіперантигенні властивості і викликають утворення цілого каскаду ідіотип-антиідіотипних антитіл [25]. При радіоімунному методі з ПЕГ крім ІА осаджуються й інші білки, здатні з'єднуватись з інсуліном і тим самим дещо завищувати кількість визначених ІА. Цим можна пояснити значну кількість зразків сироваток з невеликим (7-20 %) відсотком зв'язування з ^{125}I -інсуліном і які, згідно інструкції, слід відносити до позитивних (мал.). Недавно з'явилися роботи, де порівнюють два радіоімунних методи: один стандартний, який включає осадження комплексу ІА- ^{125}I -інсулін поліетиленгліколем, і другий, особливість якого полягає у зв'язуванні ІА сироватки крові з радіоактивним інсуліном і подальшій обробці утвореного комплексу імуносорбентом (сефарозою з імобілізованими білками А та G) [17]. Показано, що останній метод специфічніший для прогнозування розвитку ЦД у дітей, обстежених на вміст ІА у сироватці крові. Використання такого імуносорбенту в радіоімунних методах дозволяє з деякими припущеннями порівнювати їх з імуноферментними. Незважаючи на те, що в наших дослідженнях обстежені хворі значно старшого віку, ніж в роботі [17], висновки, зроблені авторами про переваги застосування сорбенту з білками А та G, який має здатність вилучати антитіла за імунологічним принципом (через Fc-фрагмент імуноглобулінів), можна використати для пояснення розбіжностей між результатами визначення ІА тест-системами "ІФА-АТ-інс" і "ІА-АІА CIS biointernational". Можливо, порівняння удосконаленого радіоімунного методу (в якому застосовано вказаний сорбент) з розробленим імуноферментним виявило б менше розбіжностей в отриманих результатах. Проте і в цьому разі, враховуючи особливості сироваток від осіб з ЦД, особливо із значною тривалістю захворювання, для кінцевого висновку про наявність ІА або інших білків, що зв'язують інсулін, необхідні додаткові дослідження методами афінної хроматографії, електрофорезу та імуноблотингу.

Висновки

1. Розроблена тест-система "ІФА-АТ-інс" подібна до імуноферментної комерційної системи "ORG-520" фірми "ORGentech", відповідає вимогам, поставленим до тест-систем для визначення ІА і може бути використана для виявлення антитіл до інсуліну у сироватці крові людей.

2. Різниця в результатах визначення ІА в деяких сироватках хворих на ЦД тест-системою "ІФА-АТ-інс" та радіоімунним методом за допомогою набору "ІА-АІА CIS biointernational" пояснюється методичними особливостями кожного з них та способами оцінки позитивності чи негативності аналізованих сироваток за вмістом ІА.

Література

1. Federlin K.F. Frontiers in insulin pharmacology: international symposium // Hamburg, Stuttgart, New York: Thieme, 1993, 49-59.
2. Gottlieb P.A., Eisenbarth G.S. Diagnosis and treatment of pre-insulin dependent diabetes // Ann. Rev. Med. 1998, 49, 391-405.
3. Dozio N., Scavini M., Beretta A. et al. Imaging of the buffering effect of insulin

- antibodies in the autoimmune hypoglycemic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, N 2, 643-648.
4. Kumulainen J., Kulmala P., Savola K. et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with 1 diabetes // *Diabetes Care.* 1999, 22, N 12, 1950-1955.
 5. Yu L., Robles D.T., Abiru N. et al. Early expression of antiinsulin autoantibodies of humans and the NOD mouse: evidence for early determination of subsequent diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2000, 15, N 4, 1701-1706.
 6. Reeves W.G. Insulin antibody determination: Theoretical and practical considerations // *Diabetologia.* 1983, 24, 399-403.
 7. Herrath M.G., Eisenbarth G., Bot S. et al. Prevention of type 1 diabetes after DNA immunization with plasmids Ins B and IL-4 or IL-10// 62nd Annual Meeting and Scientific Sessions (ADA), June 14-18, San Francisco, 2002. 1068p.
 8. Soldner J.S., Tuttleman M., Srikanta S. et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmunity: islet-cell autoantibodies, insulin autoantibodies and beta cell failure // *N.Engl. J. Med.* 1985, 313, 893-894.
 9. Vard P. I., Dib S.A., Tu Hleman M. et al. Competitive insulin autoantibody assay. Prospective evaluation of subjects at high risk for development of type 1 diabetes mellitus // *Diabetes.* 1987, 36, 1286-1291.
 10. Wilkin T.J., Nicholson S., Casey C.R. A micro-enzyme linked immunosorbent assay for insulin antibodies in serum // *J. Immunol. Methods.* 1985, 76, 185-194.
 11. Сорокина Н.В., Гаврилова Е.М., Егоров А.М., Донецкий И.А. Использование иммуноферментного анализа для контроля активности антисывороток к инсулину // *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии.* 1985, № 4, 73-76.
 12. Зверева Я.С., Дубинкин И.В., Зилов А.В. и др. Иммунологические подходы к предикции инсулинзависимого сахарного диабета // *Пробл. эндокринолог.* 1999, № 6, 3-6.
 13. Greenbaum C.J., Wilkin T.J., Palmer J.P. Fifth International Serum Exchange Workshop for Insulin Autoantibody (IAA) Standardization. The Immunology and Diabetes Workshops and participating laboratories // *Diabetologia.* 1992, 35, N 8, 798-800.
 14. Verdge C.F., Stenger D., Bonifacio E. et al. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell autoantibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop // *Diabetes.* 1998, 47, N 12, 1857-1866.
 15. Maueller P.W., Bingley P.J., Bonifacio E. et al. Predicting type 1 diabetes using autoantibodies: The latest results from the Diabetes Autoantibody Standardization Program // *Diabetes technology and therapeutics.* 2002, 4, N 3, 397-400.
 16. Корпачев В.В., Мельниченко С.В., Лукашова Р.Г. та ін. Опрацювання методу імуноферментного аналізу для визначення антитіл до інсуліну у сироватці крові здорових людей та хворих на цукровий діабет // *Ендокринологія.* 2003, 8, № 1, 24-30.
 17. Naserke H.E., Bonifacio E., Ziegler A.G. Immunoglobulin G insulin autoantibodies in BABYDIAB offspring appear postnatally: sensitive early detection using a protein A/G-based radiobinding assay // *J. Clin Endocrinol. Metab.* 1999, 84, N 4, 1239-1243.
 18. Williams A.J.K., Bingley P.J., Bonifacio E. et al. A novel micro-assay for insulin autoantibodies // *J. Autoimmun.* 1997, 10, 473-478.
 19. Woo W., La Gasse J.V., Zhou Z. et al. A novel high-throughput method for accurate, rapid, and economical measurement of multiple Type 1 diabetes autoantibodies // *J. Immunol. Methods.* 2000, 244, N 1-2, 91-103.
 20. Галыбин А.А., Ермолин Г.А., Курлакова Л.В. Твердофазный иммуноферментный метод количественного определения антител к инсулину // *Вопр. мед. химии.* 1986, 32, № 3, 136-139.
 21. Ueno H., Nishiyama A., Akita M. et al. The measurement of insulin antibodies and insulin autoantibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant human insulin antigen and its clinical application // *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1994, 70, N 6, 585-596.
 22. Nell L.J., Hulbert C., Arem R. et al. Factors affecting the insulin autoantibody ELISA // *Autoimmunity.* 1989, 2, N 4, 299-309.
 23. Bilbao J.R., Calvo B., Urrutia I. et al. Anti-insulin activity in normal newborn cord-blood serum: absence of IgG-mediated insulin binding // *Diabetes.* 1997, 46, N 4, 713-716.
 24. Yamanaka Y., Wilson E.M., Rosenfeld R.G., Oh Y. Inhibition of insulin receptor activation

by insulin-like growth factor binding proteins // J. Biol. Chem. 1997, 272, N 49, 30729-30734.

25. Root-Bernstiel R.S., Dobbelstein C. Insulin binds to glucagon forming a complex that is hyper-antigenic and inducing complementary antibodies having an idiotype-antiidiotype relationship // Autoimmunity. 2001, 33, N 3, 153-169.

Сравнение разработанной иммуноферментной тест-системы ("ИФА-АТ-инс") с коммерческими наборами для выявления антиинсулиновых антител в сыворотках крови людей

В.В.Корпачев, С.В.Мельниченко, П.М.Карабун, Р.Г.Лукашова, Н.В.Иванская*

*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, *АТЗТ НПК ДиаПроф.Мед, 04123 Киев, Украина*

Проведено сравнение разработанной иммуноферментной тест-системы "ИФА-АТ-инс" для выявления антител к инсулину (ИА) в сыворотках крови людей, больных сахарным диабетом (СД), с коммерческими наборами: иммуноферментным (ИФА) – "Anti-insulin ORG-520" ("ORGentech", Германия) (I серия исследований) и радиоиммунным (РИА) – "IA-AIA CIS bio international" (Франция) (II серия исследований). Средний возраст больных, сыворотки крови которых исследовались в I серии, при СД 1 типа (СД-1) составлял $39,5 \pm 2,88$ лет, длительность заболевания – $13,9 \pm 2,11$ лет, при СД 2 типа (СД-2) – соответственно $60,3 \pm 2,22$ и $9,8 \pm 1,76$ лет. Во II серии экспериментов средний возраст больных СД-1 был $35,0 \pm 1,95$ лет, а длительность заболевания – $15,9 \pm 1,81$ лет, средний возраст больных СД-2 – $61,1 \pm 1,30$ лет, длительность заболевания – $13,9 \pm 1,30$ лет.

Верхняя граница нормы при использовании предложенного метода определена как среднее значение оптической плотности образцов сывороток крови 83 доноров плюс 3 среднеквадратических отклонения. Из 44 сывороток больных СД (22 лиц с СД-1, 11 – с СД-2 и 11 доноров) тест-системой "ИФА-АТ-инс" выявлены 14 положительных, 27 отрицательных и 3 сомнительных образца. Коммерческим набором "Anti-insulin ORG-520" при исследовании этих же сывороток зарегистрировано 11 образцов с антителами, 24 – в которых они отсутствуют и 9 – сомнительных. Сделан вывод, что обе системы подобны одна другой, но использование разных конъюгатов может повлиять на выводы относительно содержания ИА и вследствие чего определение разного количества сывороток, которые считаются сомнительными по содержанию ИА.

При сравнении тест-системы "ИФА-АТ-инс" и радиоиммунного набора получили такие результаты: из 77 сывороток крови больных СД (46 – I типа и 31 – II типа) в ИФА зарегистрировано 14 положительных образцов, 62 – отрицательных и 1 – сомнительный по содержанию ИА. Методом РИА при исследовании этих же сывороток идентифицировано 13 образцов с ИА и 47, в которых они отсутствуют. Этим же методом в 17 сыворотках зарегистрировано небольшой (< 20) процент связывания 125 I-инсулина с ИА. В работе приведены примеры результатов обследования тех лиц, в сыворотках крови которых, количество ИА, выявленных методами ИФА и РИА, отличались. Установленное несовпадение результатов при использовании разработанного метода ИФА и коммерческой радиоиммунной тест-системы объясняется методическими особенностями сравниваемых методов ИФА и РИА, а также способами оценки положительности или отрицательности сывороток по содержанию антител к инсулину.

Ключевые слова: сахарный диабет, антиинсулиновые антитела, твердофазный иммуноферментный анализ, радиоиммунный анализ.

Comparative study of the developed immunoenzyme test system ("IEA-AB-INS") and commercial test kits designed for human serum anti-insulin antibodies detection

V.V.Korpachov, S.V.Melnychenko, P.M.Karabun, R.G.Lukashova, *N.V.Ivans'ka

*V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology & Metabolism of AMS, 04114 Kyiv; *Scientific Production Enterprise "DiaProph Med", 04123 Kyiv, Ukraine*

The authors have compared an immunoenzyme test system ("EIA-AB-Ins") developed in their laboratory and commercial test kits designed for human serum anti-insulin (AI) antibodies detection including an enzyme immune (EIA) kit "Anti-insulin ORG-520" ("ORGentech", Germany) (1st series of experiments) and a test kit "IA-AIA CIS bio international" (France) based on radioimmune assay (RIA) (2nd series of experiments). The average ages of patients with diabetes mellitus of type 1 (DT1) and type 2 (DT2) whose sera have been investigated during the 1st series of investigations were 39.5 ± 2.88 and 60.3 ± 2.22 years, respectively, the duration of the disease being 13.9 ± 2.11 years for DT1 patients and 9.8 ± 1.76 years for DT2 patients. In the 2nd series of experiments the average

СПАДКОВІСТЬ, ЗАПІЗНІЛА ІНСУЛІНОТЕРАПІЯ, ВИСОКИЙ РІВЕНЬ HbA_{1c} ТА КЕТОНУРІЯ – ЧИННИКИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ РАННІХ ПРОЯВІВ ДІАБЕТИЧНОЇ АВТОНОМНОЇ НЕЙРОПАТІЇ У ХВОРИХ З ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ

С.М.Ткач*

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

З метою вивчення стану автономної нервової системи на початку розвитку цукрового діабету 1 типу і чинників ризику виникнення діабетичної автономної нейропатії обстежено 48 хворих з вперше виявленим захворюванням і 40 здорових осіб. Клінічне обстеження супроводжувалося вивченням функції автономної нервової системи за даними статистичного і спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму, а також автономних кардіоваскулярних тестів. За даними аналізу варіабельності серцевого ритму в часовій ділянці у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом спостерігалися більш низькі показники SDNN – $32,7 \pm 2,1$ мс, RMSSD – $28,6 \pm 2,5$ мс, та вища АМо – $47,1 \pm 2,4$ %, на відміну від здорових осіб – $42,3 \pm 2,3$ мс, $37,0 \pm 2,8$ мс та $37,2 \pm 1,7$ %, відповідно ($P < 0,05-0,01$). За даними спектрального аналізу зареєстровані нижчі, ніж у здорових осіб, загальна потужність (TP) і потужність дуже низькочастотних (VLF) коливань спектра: $1215,3 \pm 150,3$ мс² і $325,5 \pm 40,4$ мс² проти $1815,1 \pm 180,4$ мс² і $637,0 \pm 76,8$ мс², відповідно ($P < 0,02-0,001$). У хворих з початковим рівнем HbA_{1c} вище 8 % і кетонурією, крім того, була нижча, ніж у здорових, потужність низькочастотних (LF) коливань спектра, а у пацієнтів з обтяжливою за цукровим діабетом спадковістю і пізнім початком інсулінотерапії (більше ніж через 2 міс після появи перших ознак хвороби), крім вказаних змін, виявлене зниження потужності високочастотних (HF) коливань спектра. Таким чином, на початку розвитку цукрового діабету 1 типу у хворих з вперше виявленим захворюванням спостерігається послаблення тону симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи, що у 3 із 48 хворих вже на початку захворювання досягло статусу кардіоваскулярної автономної нейропатії. Ранній розвиток порушень автономної нервової системи мав зв'язок з обтяжливою за цукровим діабетом спадковістю, запізненим початком інсулінотерапії, з високим рівнем HbA_{1c} або кетонурією, і не залежав від стресу та інфекційних хвороб, що передували захворюванню.

Ключові слова: вперше виявлений цукровий діабет 1 типу, діабетична автономна нейропатія, варіабельність серцевого ритму, чинники ризику.

Діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія є поширеним ускладненням цукрового діабету, яке спричиняє швидке порушення працездатності та передчасну смерть [1]. Її наявність у п'ять разів підвищує ризик летальності хворих і може бути головною причиною їх раптової смерті [2, 3].

Діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія не є пізнім ускладненням цукрового діабету і може спостерігатися у 7,7 % хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу [4, 5]. Але відомо, що не у всіх хворих при довготривалому діабеті розвивається автономна нейропатія. Обстеженнями пацієнтів з довготривалим цукровим діабетом встановлені чинники ризику розвитку діабетичної автономної нейропатії, якими є неадекватний глікеміч-

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

ний контроль (з високим рівнем HbA_{1c} , фруктозаміну), судинні порушення, велика тривалість хвороби. Думки щодо негативного впливу на розвиток діабетичної автономної нейропатії автоімунного чинника, статі та віку мають як своїх прибічників [6–8], так і противників [9–11]. Але і досі залишається маловивченим, з вкрай суперечливими даними, питання виявлення чинників ризику появи діабетичної автономної нейропатії на самому початку розвитку цукрового діабету, у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу. Попередні дослідження вказують на те, що не можна екстраполювати всі відомі чинники ризику розвитку діабетичної автономної нейропатії при довготривалому цукровому діабеті на чинники її виникнення у хворих з вперше виявленим захворюванням. Так, було показано, що діабетичні судинні порушення не є чинником ризику виникнення діабетичної автономної нейропатії у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом, а лише чинником ризику її розвитку при довготривалому діабеті [12]. В інших роботах з вивчення чинників ризику виникнення діабетичної автономної нейропатії у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу отримані діаметрально протилежні дані стосовно зв'язку її з порушеннями вуглеводного обміну [13], або його відсутність [4, 14], за негативний вплив кетоацидозу [15] і проти [9], на користь дії автоімунного чинника [16] і проти його провідної ролі [9]. Досі не проаналізований, як чинник ризику, стрес, хоча існує думка про його можливі негативні наслідки на виникнення порушень автономної нервової системи [17].

З метою вивчення цих питань у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу виконане дослідження стану автономної іннервації серцево-судинної системи.

Матеріали і методи

Під нашим спостереженням знаходилися 48 хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу і 40 здорових осіб того ж віку та статі. Серед хворих було 24 жінки і 24 чоловіка у віці від 17 до 39 років. В групи не включалися особи, в анамнезі яких спостігалися які-небудь захворювання нервової системи. На час обстеження хворі перебували у стані компенсації або субкомпенсації цукрового діабету, яка була досягнута за рахунок дієти та інсулінотерапії. Діагноз цукрового діабету був встановлений хворим перед їх направленням на стаціонарне лікування, але перші симптоми хвороби пацієнти відмічали до цього у термін від 1 тижня до 12 місяців (у середньому за $3,7 \pm 0,5$ міс).

Крім клінічного спостереження, у хворих оцінювали стан автономної іннервації серця на основі статистичного і спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму та стандартних автономних кардіоваскулярних тестів.

Вибір методу аналізу варіабельності серцевого ритму був зумовлений тим, що згідно з сучасними даними літератури, він є найбільш адекватним неінвазивним методом оцінки стану автономної нервової системи і ранньої діагностики її змін [18, 19].

Використовували комп'ютерну програму зі статистичним методом аналізу кардіоритмограми для оцінки варіабельності ритму серця у часовій ділянці і спектральним аналізом кардіоритмограми при оцінці варіабельності серцевого ритму у частотній ділянці [20]. Параметри автономної іннервації вивчали у стані хворого, який лежить, після 10-хвилинного періоду адаптації, за допомогою електрокардіографа ЕК1Т-03М2. Згідно зі встановленими міжнародними стандартами, проводився аналіз короткотривалих стаціонарних ділянок кардіоритмограм з визначенням статистичних і спектральних показників. До перших увійшли: RR (середня тривалість кардіоінтервалів RR), SDNN (стандартне відхилення величин нормальних інтервалів RR), RMSSD (квадратний корінь з середнього квадратів різниць величин послідовних пар інтервалів RR), pNN50 (процент послідовних інтервалів RR, між якими різниця перевищує 50 мс) та AMo (амплітуда моди інтервалів RR). При частотному аналізі оцінювалася загальна потужність спектра варіабельності серцевого ритму (TP) та потужність його складових компонент: дуже низькочастотної в діапазоні 0,003–0,040 Гц (VLF), низькочастотної – 0,04–0,15 Гц (LF) та високочастотної компоненти в діапазоні 0,15–0,4 Гц (HF). Крім того, визначалися симпато-вагальний індекс LF/HF, потужність у нормалізованих одиницях високих і низьких частот, відповідно, HFn та LFn.

Оцінку результатів показників варіабельності ритму серця здійснювали на підставі сучасних уявлень про природу їх формування: RMSSD, pNN50 і HF відображають па-

расимпатичну активність, АМо – симпато-адреналову активність, SDNN і LF – симпато-парасимпатичну модуляцію, VLF – ступінь активації церебральних ерготропних систем надсегментарного рівня вегетативної та гуморальної регуляції, LFn – відносну симпатичну активність, HFn – відносну парасимпатичну активність, LF/HF – симпато-парасимпатичний баланс [17, 20]. З метою вивчення стану сегментарних структур автономної іннервації серцево-судинної системи, також проводили стандартні автономні кардіоваскулярні тести: глибокого дихання (6/хв), коефіцієнта 30:15, Вальсальви, ортостатичної проби (з визначенням артеріального тиску) [21]. Тести виконували з використанням електрокардіографа ЕКІТ-03М2 з подальшою математичною обробкою даних за комп'ютерною програмою аналізу серцевого ритму.

Згідно міжнародних рекомендацій діагноз діабетичної кардіоваскулярної нейропатії встановлювався за наявності не менш ніж двох патологічних показників [21]. Враховуючи те, що аналіз варіабельності серцевого ритму визнається найчутливішим методом діагностики ранніх проявів діабетичної автономної нейропатії [5, 22], оцінювали вплив на його показники таких чинників, як спадковість за цукровим діабетом, попередні інфекційні захворювання, стрес напередодні цукрового діабету, ступінь метаболічних порушень (з урахуванням початкового рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) та стану кетонурії), час початку інсулінотерапії.

Дані оцінки вегетативного статусу, за результатами аналізу варіабельності серцевого ритму, були піддані статистичній обробці із застосуванням критерію t Стюдента і визначенням показника вірогідності різниці (P).

Результати та їх обговорення

Клінічна симптоматика діабетичної автономної нейропатії у вигляді запаморочення голови та відчуття “потемніння” в очах при вставанні з ліжка спостерігалася лише інколи у однієї хворої з вперше виявленим цукровим діабетом і з'явилася вперше через декілька місяців після появи перших ознак хвороби. У решти хворих специфічних скарг, зв'язаних зі станом автономної нервової системи, не було.

За даними аналізу варіабельності серцевого ритму у часовій ділянці у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом, на відміну від здорових осіб, відмічалися суттєво нижчі показники статистичного аналізу – RR, SDNN, RMSSD та вища АМо. За даними спектрального аналізу серцевого ритму також відмічалися зміни деяких основних показників. Так, зареєстровані нижчі, ніж у здорових осіб, загальна потужність (TP) і потужність дуже низькочастотних (VLF) коливань спектра, без суттєвої різниці потужностей низькочастотних (LF) та високочастотних (HF) коливань спектра, симпато-вагального індексу (LF/HF), потужностей високочастотної (HFn) та низькочастотної (LFn) компонент спектра у нормалізованих одиницях (табл. 1).

При аналізі впливу деяких чинників на показники стану автономної нервової системи у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом виявлене наступне.

У хворих, які мали обтяжливу спадковість за цукровим діабетом, на відміну від тих, хто не мав такої спадковості, виявлялися суттєво нижчі показники спектрального аналізу серцевого ритму: загальної потужності (TP), потужностей низькочастотних (LF) та високочастотних (HF) коливань спектра, а також нижчі дані статистичного аналізу варіабельності серцевого ритму – SDNN і RMSSD (табл. 2). При цьому зниження статистичних показників RR, SDNN, RMSSD, pNN50, підвищення АМо та зниження даних спектрального аналізу – загальної потужності (TP), потужностей дуже низькочастотних (VLF), низькочастотних (LF) та високочастотних (HF) коливань спектра – були вірогідно зміненими у цій групі пацієнтів у порівнянні зі здоровими особами.

Суттєва різниця у стані автономної нервової системи хворих була зареєстрована в залежності від часу початку лікування, а саме інсулінотерапії. Так, хворі, у яких терапію інсуліном почали більше ніж через 2 міс після появи перших ознак цукрового діабету, на відміну від тих, яким інсулін був наданий у перші 2 міс, мали нижчі показники статистичного аналізу варіабельності

Таблиця 1. Показники варіабельності ритму серця у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу і здорових осіб (M±m)

Група обстежених	n	Статистичні показники					Спектральні показники						
		RR, мс	SDNN, мс	RMSSD, мс	pNN50, %	AMo, %	TP, мс ²	VLF, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²	LFn, %	HFn, %	LF/HF
Здорові особи	40	848,3 ±14,2	42,3 ±2,3	37,0 ±2,8	13,9 ±2,4	37,2 ±1,7	1815,1 ±180,4	637,0 ±76,8	549,7 ±60,9	628,4 ±101,9	49,2 ±2,5	50,8 ±2,5	1,203± 0,133
Хворі з вперше виявленим цукровим діабетом	48	794,5 ±16,4	32,7 ±2,1	28,6 ±2,5	9,6 ±2,1	47,1 ±2,4	1215,3 ±150,3	325,5 ±40,4	430,7 ±70,5	458,9 ±81,2	52,8 ±2,6	47,2 ±2,6	1,614± 0,247
P _N		<0,02	<0,01	<0,05	>0,1	<0,01	<0,02	<0,001	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

Примітка: P_N – вірогідність різниці з показниками здорових осіб.

Таблиця 2. Показники варіабельності ритму серця у хворих на цукровий діабет І типу в залежності від спадковості на цукровий діабет і часу надання інсулінотерапії (M±m)

Група хворих	n	Статистичні показники					Спектральні показники						
		RR, мс	SDNN, мс	RMSSD, мс	pNN50, %	AMo, %	TP, мс ²	VLF, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²	LFn, %	HFH, %	LF/HF
Хворі без спадковості за ЦД P _N	34	808,8 ±19,8	35,6 ±2,6	32,5 ±3,1	12,3 ±2,9	44,0 ±2,6	1416,1 ±200,2	324,8 ±41,3	453,8 ±73,7	566,7 ±115,0	51,8 ±3,5	48,2 ±3,5	1,600 ±0,304
		>0,1	P>0,05	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	<0,01	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
Хворі зі спадковістю за ЦД P _N P ₁	14	764,1 ±32,6	26,4 ±2,9	21,0 ±3,7	4,4 ±2,7	53,2 ±4,3	742,7 ±146,3	283,9 ±67,5	211,2 ±36,0	247,6 ±81,4	52,9 ±4,3	47,1 ±4,2	1,611 ±0,527
		<0,05 >0,1	<0,001 <0,05	<0,05 <0,05	<0,02 0,1>P>0,05	<0,01 0,1>P>0,05	<0,001 <0,02	<0,01 >0,1	<0,001 <0,02	<0,02 <0,05	>0,1 >0,1	>0,1 >0,1	>0,1 >0,1
Хворі зі своєчасною інсулінотерапією P _N	30	801,9 ±26,9	38,0 ±3,2	35,1 ±4,1	15,6 ±3,8	41,2 ±3,1	1607,0 ±246,9	375,5 ±56,5	455,8 ±92,6	684,3 ±145,0	47,8 ±3,9	52,1 ±3,9	1,387 ±0,364
		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,02	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
Хворі із запізнілою інсулінотерапією P _N P ₂	18	771,6 ±22,9	27,1 ±2,7	21,2 ±2,3	3,7 ±1,3	54,8 ±3,9	806,3 ±167,5	285,2 ±73,1	304,0 ±57,7	217,0 ±47,1	59,8 ±3,6	40,2 ±3,5	2,001 ±0,427
		<0,02 >0,1	<0,01 <0,05	<0,001 <0,05	<0,01 <0,02	<0,01 <0,05	<0,01 <0,05	<0,01 >0,1	<0,02 >0,1	<0,01 <0,01	<0,05 <0,05	<0,05 <0,05	>0,1 >0,1

Примітки. P_N – вірогідність різниці з показниками здорових осіб; P₁ – вірогідність різниці з показниками хворих без спадковості за цукровим діабетом (ЦД); P₂ – вірогідність різниці з показниками хворих із своєчасною інсулінотерапією.

серцевого ритму – SDNN, RMSSD, pNN50, вищу АМо та нижчі показники спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму: загальної потужності (TP) і потужності високочастотних (HF) коливань спектра (табл. 2). Крім того, в них спостерігалася підвищення потужності низькочастотної (LFn) та зниження потужності високочастотної (HFn) компонент спектра у нормалізованих одиницях. При цьому рівень вищезгаданих показників, а також потужностей дуже низькочастотних (VLF) і низькочастотних (LF) коливань спектра були вірогідно зміненими у порівнянні зі здоровими особами.

Що стосується впливу стану порушення обміну речовин, то у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом з початковим рівнем HbA_{1c} вищим 8,0 %, на відміну від хворих з його меншим вмістом, спостерігалися вірогідні зміни таких показників аналізу варіабельності серцевого ритму, як SDNN, АМо, потужностей високочастотної (HFn) та низькочастотної (LFn) компонент спектра у нормалізованих одиницях, симпато-вагального індексу (LF/HF) та тенденція до зниження RMSSD, загальної потужності (TP), потужностей дуже низькочастотних (VLF) та високочастотних (HF) коливань спектра (табл. 3). При цьому, порівняно зі здоровими особами, зміни торкалися майже всіх показників хворих цієї групи. Відмічено зниження даних статистичного аналізу варіабельності серцевого ритму – SDNN, RMSSD, підвищення АМо та зниження показників спектрального аналізу: загальної потужності (TP), потужностей дуже низькочастотних (VLF), низькочастотних (LF) та тенденцію до зниження потужності високочастотних (HF) коливань спектра. Також спостерігалася підвищення потужності низькочастотної (LFn) та зниження потужності високочастотної (HFn) компонент спектра у нормалізованих одиницях з тенденцією до підвищення симпато-вагального індексу (LF/HF).

У хворих з кетонурією, якою супроводжувався початок захворювання, на відміну від пацієнтів без кетонурії, спостерігалася зниження даних статистичного аналізу варіабельності серцевого ритму – SDNN і RMSSD, підвищення АМо та зміни показників спектрального аналізу серцевого ритму: зниження потужності низькочастотних (LF) коливань спектра, а також тенденція до зниження загальної потужності (TP) і потужності дуже низькочастотних (VLF) коливань спектра (табл. 3). При цьому зниження статистичних показників SDNN, RMSSD, підвищення АМо та зниження даних спектрального аналізу – загальної потужності (TP), потужностей дуже низькочастотних (VLF) та низькочастотних (LF) коливань спектра – були вірогідно зміненими у цій групі пацієнтів у порівнянні зі здоровими особами.

Оцінка стану автономної нервової системи за даними аналізу варіабельності серцевого ритму не виявила його зв'язку а ні зі стресом, а ні з інфекційними захворюваннями, які відбувалися до маніфестації цукрового діабету.

Результати обстеження стану автономної нервової системи у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу засвідчують, що у 3 із 45 хворих спостерігалася діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія (згідно зі стандартними критеріями її діагностики за умови ≥ 2 патологічних результатів стандартних автономних кардіоваскулярних тестів). Однак більш витончені зміни у стані автономної нервової системи були помічені за результатами спектрального та статистичного аналізу варіабельності серцевого ритму. Враховуючи сучасні погляди на природу формування спектральних компонент варіабельності ритму серця [23-25], отримані результати у групі хворих з вперше виявленим цукровим діабетом свідчать про зниження тону автономної нервової системи. Ці зміни в першу чергу стосуються хворих з обтяжливою спадковістю, запізнiliм початком інсулінотерапії, з вираженим порушенням вуглеводного та жирового обмінів з високим рівнем HbA_{1c} та кетонурією. Отримані в них результати вказують на послаблення тону симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи, зниження активації

Таблиця 3. Показники варіабельності ритму серця у хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від початкового рівня HbA_{1c} і стану кетонурії (M±m)

Група хворих	n	Статистичні показники						Спектральні показники					
		RR, мс	SDNN, мс	RMSSD, мс	pNN50, %	AMo, %	TP, мс ²	VLF, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²	LFn, %	HFn, %	LF/HF
Хворі з HbA _{1c} ≤ 8% P _N	19	842,1 ±44,9 >0,1	44,6 ±5,1 >0,1	42,7 ±7,1 >0,1	20,7 ±8,5 >0,1	33,3 ±3,2 >0,1	1961,9 ±405,0 >0,1	575,1 ±186,5 >0,1	540,1 ±137,0 >0,1	846,6 ±256,4 >0,1	41,7 ±7,1 >0,1	58,4 ±7,0 >0,1	0,871 ±0,217 >0,1
	29	781,6 ±31,8 0,1>P >0,05 >0,1	28,0 ±4,5 <0,02 <0,05	24,0 ±5,1 <0,05 0,1>P >0,05	7,0 ±3,6 >0,1	53,0 ±5,0 <0,001 <0,02	1004,3 ±329,7 <0,05 0,1>P >0,05	207,1 ±47,9 <0,001 0,1>P >0,05	284,4 ±73,6 <0,02 >0,1	316,0 ±143,3 0,1>P 0,1>P >0,05	63,8 ±5,5 <0,05 <0,05	36,2 ±5,4 <0,05 <0,05	2,877 ±0,818 0,1>P >0,05 <0,05
Хворі без кетонурії P _N	11	907,7 ±26,7 >0,1	42,9 ±3,9 >0,1	37,4 ±3,9 >0,1	14,7 ±3,9 >0,1	35,3 ±2,8 >0,1	1884,1 ±337,3 >0,1	530,5 ±111,7 >0,1	709,3 ±148,6 >0,1	644,3 ±160,5 >0,1	53,4 ±4,7 >0,1	46,6 ±4,7 >0,1	1,351 ±0,235 >0,1
	37	763,8 ±17,1 <0,001 <0,01	30,8 ±2,3 <0,01 <0,05	26,7 ±2,9 <0,02 <0,05	8,7 ±2,5 >0,1 >0,1	49,5 ±2,8 <0,001 <0,01	1091,5 ±161,3 0,1>P >0,05	286,0 ±39,7 <0,001 0,1>P >0,05	320,0 ±48,2 <0,01 <0,05	422,5 ±94,9 >0,1 >0,1	53,5 ±3,2 >0,1 >0,1	46,5 ±3,2 >0,1 >0,1	1,745 ±0,313 >0,1 >0,1

Примітки. P_N – вірогідність різниці з показниками здорових осіб; P₁ – вірогідність різниці з показниками хворих з HbA_{1c} ≤ 8 %; P₂ – вірогідність різниці з показниками хворих без кетонурії.

церебральних ерготропних систем надсегментарного рівня вегетативної та гуморальної регуляції. Крім того, у хворих зі значним порушенням вуглеводного обміну, з рівнем HbA_{1c} вищим за 8 %, спостерігалася тенденція до зростання симпато-парасимпатичного балансу за рахунок переваги симпатичної активності.

Аналіз можливого впливу ряду патогенетичних чинників ризику на раннє виникнення автономної нейропатії у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу показав зв'язок останньої з обтяжливою за цукровим діабетом спадковістю, запізнілим початком інсулінотерапії, значно підвищеним рівнем HbA_{1c} та кетонурією.

Отримані дані щодо зв'язку ранніх порушень автономної іннервації серця з обтяжливою за цукровим діабетом спадковістю, знаходять підтримку у результатах роботи [10], в якій більше ніж у половини обстежених пацієнтів зі значною автономною дисфункцією, які хворіли 15-21 років і мали тривалий час декомпенсований стан хвороби, виявили фенотип HLA-DR3/4.

Порівняння результатів за часом початку інсулінотерапії від появи перших ознак захворювання та рівня HbA_{1c} вказує на те, що майже у половини хворих, які почали інсулінотерапію більш ніж через 2 міс після появи перших симптомів цукрового діабету, все ж спостерігався рівень HbA_{1c} нижчий за 8,0 %. Тобто, запізнилу інсулінотерапію, на наш погляд, можна розглядати як самостійний чинник ризику появи ранніх змін автономної нервової системи у хворих на цукровий діабет 1 типу.

Отримані результати співпадають з припущенням інших авторів, що кетоацидоз може впливати на розвиток порушення стану автономної нервової системи у хворих з вперше виявленим діабетом [9], і суперечать тим, що не визнають зв'язку цих порушень з рівнем HbA_{1c} [4, 14].

Таким чином, вже на початку розвитку цукрового діабету 1 типу у хворих з вперше виявленим захворюванням спостерігається послаблення тону симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи та зниження активації церебральних ерготропних систем надсегментарного рівня вегетативної і гуморальної регуляції, яке у деяких хворих досягає рівня кардіоваскулярної автономної нейропатії, що вказує на її ранній розвиток при цукровому діабеті. Чинниками ризику раннього виникнення цих порушень автономної нервової системи є обтяжлива за цукровим діабетом спадковість, запізнілий початок інсулінотерапії, виражені порушення вуглеводного і жирового обмінів з високим рівнем HbA_{1c} та кетонурією.

Врахування визначених чинників ризику виникнення діабетичних порушень автономної нервової системи може сприяти ранній і своєчасній їх діагностиці, а звідси – ефективнішому лікуванню та профілактиці прогресування діабетичної автономної нейропатії.

Висновки

1. У хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу спостерігаються початкові порушення стану автономної нервової системи у вигляді послаблення тону симпатичного і парасимпатичного її відділів, зниження активації церебральних ерготропних систем надсегментарного рівня вегетативної і гуморальної регуляції, що у деяких хворих вже досягає статусу кардіоваскулярної автономної нейропатії.

2. Чинниками ризику виникнення ранніх проявів діабетичної автономної нейропатії є обтяжлива за цукровим діабетом спадковість, запізнілий початок інсулінотерапії, виражені порушення вуглеводного та жирового обмінів з високим рівнем HbA_{1c} і кетонурією.

Література

1. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetes Care*. 2003, 26, 1553-1579.
2. Rathman W., Ziegler D., Jahnke M. et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy // *Diabetic Medicine*. 1993, 10, 820-824.
3. Algra A., Tijssen J.G.P., Roelandt J.R.T. et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death // *Circulation*. 1993, 88, 180-185.
4. Schnell O., Muhr D., Weiss M. et al. Reduced myocardial ^{123}I -metaiodobenzilguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients // *Diabetes*. 1996, 45, 801-805.
5. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis, and treatment // *Diabetes Metab. Rev.* 1994, 10, 339-383.
6. Makimattila S., Schlenzka A., Mantysaari M. et al. Predictors of abnormal cardiovascular autonomic function measured by frequency domain analysis of heart rate variability and conventional tests in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2000, 23, 1686-1693.
7. Zanon M.M., Favaro E., Catalfamo E. et al. Autonomic function and autoantibodies to autonomic nervous tissues at follow-up in a cohort of young patients with type 1 diabetes. Effects of serum from diabetic patients on human adrenergic cells // *J. Neuroimmunol.* 2003, 139, 66-75.
8. Massin M.M., Derkenne B., Tallsund M. et al. Cardiac autonomic dysfunction in diabetic children // *Diabetes Care*. 1999, 22, 1845-1850.
9. Schnell O., Muhr D., Dresel S. et al. Autoantibodies against sympathetic ganglia and evidence of cardiac sympathetic dysinnervation in newly diagnosed and long-term IDDM patients // *Diabetologia*. 1996, 39, 970-975.
10. Barzilay J., Warram J.H., Rand L.I. et al. Risk for cardiovascular autonomic neuropathy associated with the HLA-DR3/4 phenotype in type I diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* 1992, 116, 544-549.
11. Donaghue K.C., Fung A.T.W., Fairchild J.M. et al. Prospective assessment of autonomic and peripheral nerve function in adolescents with diabetes // *Diabet. Med.* 1996, 13, 65-71.
12. Vogelberg K.H., Mayer P., Konig M. Decrease of macrovascular hyperemic response of blood flow in diabetics with arterial neuropathy // *Klin. Wochenschr.* 1990, 68, 588-593.
13. Pfeifer M.A., Weinberg C.R., Cook D.L. et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects // *Diabetes Care*. 1984, 7, 447-453.
14. Ziegler D., Cicmir I., Mayer P. et al. Somatic and autonomic nerve function during the first year after diagnosis of type 1 (insulin-dependent) diabetes // *Diabetes Res.* 1988, 7, 123-127.
15. O'Mahony D., Ferriss J.B., Perry I. Fulminant severe retinopathy in a newly diagnosed diabetic without risk factors // *J. Intern. Med.* 1989, 226, 63-66.
16. Muhr-Becker D., Ziegler A.G., Druschky A. et al. Evidence for specific autoimmunity against sympathetic and parasympathetic nervous tissues in type 1 diabetes mellitus and the relation to cardiac autonomic dysfunction // *Diabet. Med.* 1998, 15, 467-472.
17. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М.Вейна. М.: Медицинское информационное агенство, 1998. 752 с.
18. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis, and treatment // *Diabetes Metab. Rev.* 1994, 10, 339-383.
19. Spallone V., Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes // *Diabetes*. 1997, 46, Suppl. 2, S67-76.
20. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Писарук А.В. и др. Методы анализа и возрастные нормы вариабельности ритма сердца (Рекомендации рабочей группы Института геронтологии по изучению вариабельности сердечного ритма) // Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике: Матер. I междунар. научн. конф. (Киев, 24-25 октября 2002). К.: ИПЦ "Алькон", 2002. 216 с.
21. 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.

22. Chessa M., Butera G., Lanza G.A. et al. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children // *Herz*. 2002, 27, 789-790.
23. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ variability ритма сердца в клинической практике (Возрастные аспекты). К.: Алькон, 2002. 191 с.
24. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Europ. Heart J.* 1996, 17, 354-381.
25. Ziegler D., Laude D., Akila F., Elghozi J.L. Time- and frequency-domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // *Clin. Auton. Res.* 2001, 11, 369-376.

Наследственность, запоздалая инсулинотерапия, высокий уровень HbA_{1c} и кетонурия – факторы риска возникновения ранних проявлений диабетической автономной нейропатии у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа

С.Н.Ткач

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

С целью изучения состояния автономной нервной системы в начале развития сахарного диабета 1 типа и факторов риска возникновения диабетической автономной нейропатии обследовано 48 больных с впервые выявленным заболеванием и 40 здоровых лиц. Клиническое обследование сопровождалось изучением функции автономной нервной системы по данным статистического и спектрального анализа variability сердечного ритма, а также автономных кардиоваскулярных тестов. По данным анализа variability сердечного ритма во временной области у больных с впервые выявленным сахарным диабетом наблюдались более низкие показатели SDNN – $32,7 \pm 2,1$ мс, RMSSD – $28,6 \pm 2,5$ мс, и выше AMo – $47,1 \pm 2,4$ %, в отличие от здоровых лиц – $42,3 \pm 2,3$ мс, $37,0 \pm 2,8$ мс и $37,2 \pm 1,7$ %, соответственно ($P < 0,05-0,01$). По данным спектрального анализа у этих больных зарегистрированы более низкие, чем у здоровых лиц, общая мощность (TP) и мощность очень низкочастотных (VLF) колебаний спектра: $1215,3 \pm 150,3$ мс² и $325,5 \pm 40,4$ мс² против $1815,1 \pm 180,4$ мс² и $637,0 \pm 76,8$ мс², соответственно ($P < 0,02-0,001$). У больных с начальным уровнем HbA_{1c} выше 8 % и кетонурией, кроме того, была ниже, чем у здоровых, мощность низкочастотных (LF) колебаний спектра, а у пациентов с отягощенной по сахарному диабету наследственностью и поздним началом инсулинотерапии (более чем через 2 мес после появления первых признаков заболевания), кроме указанных изменений, обнаружено снижение мощности высокочастотных (HF) колебаний спектра. Таким образом, в начале развития сахарного диабета 1 типа у больных с впервые выявленным заболеванием наблюдается ослабление тонуса симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы, которое у 3 из 48 больных уже в начале заболевания достигает статуса кардиоваскулярной автономной нейропатии. Раннее развитие нарушений автономной нервной системы имело связь с отягощенной по сахарному диабету наследственностью, запоздалым началом инсулинотерапии, с высоким уровнем HbA_{1c}, кетонурией и не зависело от предшествующих заболеваний стресса и инфекционных болезней.

Ключевые слова: впервые выявленный сахарный диабет 1 типа, диабетическая автономная нейропатия, variability сердечного ритма, факторы риска.

Inheritance, late insulin therapy, high HbA_{1c} level and ketonuria as risk factors of development of early manifestation of diabetic autonomic neuropathy in patients with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus

S.M.Tkach

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

In order to study the state of the autonomic nervous system at the onset of disease and risk factors of development of early manifestation of diabetic autonomic neuropathy 48 patients with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus and 40 healthy subjects have been examined. Clinical follow-up was accompanied by a study of the function of autonomic nervous system based on the data of statistical and spectral analysis of heart rate variability and autonomic cardiovascular tests. According to heart rate variability analysis in the time domain in patients with newly diagnosed diabetes mellitus much lower data of statistical analysis have been noted: SDNN – $32,7 \pm 2,1$ ms, RMSSD – $28,6 \pm 2,5$ ms, as well as higher AMo – $47,1 \pm 2,4$ % unlike healthy subjects – $42,3 \pm 2,3$ ms, $37,0 \pm 2,8$ ms, and $37,2 \pm 1,7$ %, respectively ($P < 0,05-0,01$). According to the data of spectral analysis, a lower total power (TP) and

power of very low-frequency (VLF) fluctuations of spectrum have been noted: $1215.3 \pm 150.3 \text{ ms}^2$ and $325.5 \pm 40.4 \text{ ms}^2$ versus healthy subjects $1815.1 \pm 180.4 \text{ ms}^2$ и $637.0 \pm 76.8 \text{ ms}^2$, respectively ($P < 0.02-0.001$). In patients with initial HbA_{1c} level higher than 8% and ketonuria, besides, power of low-frequency (LF) fluctuations of spectrum were much lower compared to healthy subjects. Besides, in patients with diabetic inheritance and a late beginning of insulin therapy (2 months after appearance of the first disease signs), a decrease of power of high-frequency (HF) fluctuations of spectrum was found. Thus, at the onset of type 1 diabetes mellitus, a decrease of sympathetic and parasympathetic tonus of the autonomic nervous system is noted. In 3 out of 48 patients already at the onset of diabetes mellitus it reached the status of cardiovascular autonomic neuropathy. An early development of disturbances of the autonomic nervous system was associated with diabetic inheritance, late beginning of insulin therapy, high initial HbA_{1c} level or ketonuria at the moment of diabetes diagnosis, and did not depend on stresses and infectious diseases.

Key words: newly diagnosed type 1 diabetes mellitus, diabetic autonomic neuropathy, heart rate variability, risk factors.

(Надійшла 26.06.2003)

ВПЛИВ ФЕНСУКЦИНАЛУ НА РОЗВИТОК МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ, ІНДУКОВАНОГО ХРОНІЧНИМ ВВЕДЕННЯМ ФРУКТОЗИ, У ЩУРІВ

Н.І.Горбенко*

Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України, 61002 Харків, Україна

Метою роботи було вивчення впливу оригінального похідного бурштинової кислоти – фенсукцинала на метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності, індукованого хронічним введенням фруктози, у щурів. Встановлено, що пероральне застосування фенсукцинала в дозі 50 мг/кг протягом 2 міс призводить до зниження коефіцієнту інсулінорезистентності на 45 %, активності печінкової глюкозо-6-фосфатази – на 74 % і концентрації жирних кислот – в 4 рази порівняно з групою, що отримувала плацебо. Крім того, введення фенсукцинала сприяло нормалізації толерантності до вуглеводів, рівня тригліцеридів і активності аланін-амінотрансферази у сироватці крові експериментальних тварин. Використання фенсукцинала за умов хронічного введення фруктози також супроводжувалося зменшенням виразності оксидативного стресу, про що свідчив знижений рівень первинних та вторинних продуктів ПОЛ в гомогенатах печінки і підвищення загальної антиоксидантної активності у сироватці крові щурів. Таким чином, застосування фенсукцинала на тлі хронічного введення фруктози гальмує метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності, що обґрунтовує доцільність використання даного препарату з метою корекції інсулінорезистентних станів.

Ключові слова: фенсукцинал, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, фруктоза.

Метаболічний синдром (синдром Х) є важливою медико-соціальною проблемою сучасності, що зумовлена широкою розповсюдженістю захворювання та надзвичайно високою летальністю, яка з ним пов'язана. На сьогодні метаболічному синдрому належить провідна роль в патогенезі розвитку ішемічної хвороби серця – головної причини смертності в більшості розвинутих країн світу [1].

Головними компонентами “синдрому Х” є: інсулінорезистентність, абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія, знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої густини, гіпертензія, глюкозна інтолерантність або цукровий діабет 2 типу. До вищезначеного переліку в останні роки було додано мікроальбумінурію, підвищений рівень сечової кислоти та порушення в системі згортання крові [2].

Оскільки діагноз метаболічного синдрому може бути поставлений хворому при наявності трьох та більше із наведених ознак, його поширеність серед жителів Америки складає одну п'яту, а на Європейському континенті – одну шосту від усього населення [3].

У зв'язку з тим, що інсулінорезистентність визначається як головний метаболічний дефект, що лежить в основі інших метаболічних, гемодинамічних та антропометричних проявів синдрому, останній отримав назву “синдром інсулінорезистентності”. Підкреслюючи тісний зв'язок основних характеристик синдрому з розвитком серцево-судинних захворювань, його також називають “кардіоваскулярним дисметаболічним синдромом” [4].

*Адреса для листування (Correspondence): Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України, вул. Артема, 10, 61002 Харків, Україна; факс: 8(0572) 700-45-38; Е-mail: gorbenkonat@mail.ru

Зважаючи на провідну роль інсулінорезистентності в маніфестації різних складових метаболічного синдрому, його фармакотерапія, в першу чергу, повинна бути спрямована на підвищення чутливості тканин до дії інсуліну.

Раніше нами було показано, що оригінальне похідне бурштинової кислоти (бета-феніл-етиламід-2-оксисукцинанілової кислоти) – фенсукцинал, запобігає розвитку первинної інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном, та гальмує розвиток вторинної інсулінорезистентності на моделі інсулін-незалежного стрептозотоцинового діабету у щурів [5, 6].

Метою даної роботи було вивчення впливу фенсукциналу на метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності, що розвивається внаслідок хронічного введення фруктози.

Матеріали та методи

Дослідження виконували на моделі метаболічного синдрому, індукованого хронічним введенням фруктози (200 мг/л з питною водою протягом 2 міс) у щурів-самців лінії Вістар вагою 200-250 г [7]. Фенсукцинал застосовували перорально за допомогою зонду в дозі 50 мг на кг маси тіла у вигляді водної суспензії з Твіном-80 протягом 8 тиж, починаючи з першого дня експерименту. Контрольна група за аналогічною схемою отримувала плацебо – 3-5-відсоткову тонкодисперсну водну емульсію Твіну-80.

Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії та під час внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ, 3 г на кг маси тіла). Площину під глікемічними кривими при проведенні ВЧТТГ розраховували за допомогою комп'ютерної програми "Mathlab". Базальну інсулінемію визначали радіоімунологічним методом "подвійних антитіл" з використанням наборів "рио-ИНС-ПГ-¹²⁵I" (Білорусія).

Коефіцієнт інсулінорезистентності розраховували за допомогою алгоритму "НОМА" (Homeostatic Model Assessment) [8]. Активність аланін-аміотрансферази визначали у сироватці крові дигідрофенілглідрозиновим методом [9]. Виразність оксидативного стресу характеризували за показниками малонового діальдегіду [10], дієнових, триєнових, тетраєнових та оксидієнових кон'югатів [11]. Стан антиоксидантної системи захисту оцінювали за вмістом відновленого глутатіону [12] і активністю каталази [13] в гомогенатах печінки та за показниками загальної антиоксидантної активності [14] у сироватці крові експериментальних тварин. Концентрацію неестерифікованих жирних кислот у сироватці крові визначали фотокolorиметричним методом [15], рівень тригліцеридів – спектрофотометричним методом [16]. Активність глюкозо-6-фосфатази оцінювали в гомогенатах печінки щурів за методом Свенсона [17].

Утримання та використання лабораторних тварин відповідало "Загальним етичним принципам експериментів на тваринах".

Весь наведений цифровий матеріал оброблено методами варіаційної статистики із застосуванням параметричного критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що через 2 міс введення фруктози рівень глікемії натще не відрізнявся від інтактного контролю в жодній з експериментальних груп (табл. 1). В той же час під час навантажувального тесту з глюкозою було виявлено суттєве зниження толерантності до вуглеводів у щурів, які отримували фруктозу разом з плацебо, про що свідчили значно вищі показники площини під відповідними глікемічними кривими відносно тих, що спостерігали у контрольних тварин (табл. 1).

Визначення коефіцієнту інсулінорезистентності за методом НОМА також підтвердило зниження чутливості до інсуліну в даній групі майже вдвічі порівняно з інтактним контролем (табл. 1).

Слід зазначити, що суттєвий вклад в розвиток інсулінорезистентності при хронічному введенні фруктози, ймовірно, вносить зниження чутливості печінки до супресивної дії інсуліну стосовно продукції глюкози. Так, як свідчать отримані результати, активність ключового ферменту глюконеогенезу – глюкозо-6-фосфатази, в гомогенатах печінки щурів, що отримували фруктозу та плацебо, підвищувалася в 5 разів відносно показників в контрольній групі (табл. 2).

Таблиця 1. Вплив фенсукциналу на показники глюкозного гомеостазу у щурів із метаболічним синдромом, індукованим хронічним введенням фруктози ($\bar{X} \pm S_x$)

Група тварин	Базальна глікемія, ммоль/л	Базальна інсулінемія, пмоль/л	Коефіцієнт інсулінорезистентності	Площина під глікемічними кривими $\times 10^2$, ммоль/л · хв
Інтактний контроль (n=6)	3,21±0,14	67,50±7,66	1,50±0,01	5,61±0,49
Фруктоза + плацебо (n=6)	3,50±0,18 $P_1 > 0,05$	192,33±7,33 $P_1 < 0,001$	4,67±0,27 $P_1 < 0,001$	9,92±0,61 $P_1 < 0,001$
Фруктоза + фенсукцинал (n=6)	3,26±0,08 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	107,33±6,57 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$	2,53±0,18 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$	5,96±0,74 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$

Примітки. Тут і в табл. 2 і 3: P_1 – вірогідність змін у порівнянні з групою “інтактний контроль”; P_2 – вірогідність змін у порівнянні з групою “фруктоза + плацебо”. Кількість тварин аналогічна.

Таблиця 2. Вплив фенсукциналу на деякі біохімічні показники в гомогенатах печінки та сироватці крові щурів із метаболічним синдромом, індукованим хронічним введенням фруктози ($\bar{X} \pm S_x$)

Група тварин	Активність глюкозо-6-фосфатази в гомогенатах печінки, мкмоль/хв · г	Активність аланін-амінотрансферази у сироватці крові, мкмоль пірувату/мл · год	Концентрація тригліцеридів у сироватці крові, ммоль/л	Концентрація неестерифікованих жирних кислот у сироватці крові, ммоль/л
Інтактний контроль	6,45±0,37	0,116±0,011	0,598±0,015	0,78±0,05
Фруктоза + плацебо	32,25±1,05 $P_1 < 0,001$	0,174±0,020 $P_1 > 0,05$	0,896±0,043 $P_1 < 0,001$	4,14±0,26 $P_1 < 0,001$
Фруктоза + фенсукцинал	8,49±0,39 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$	0,122±0,012 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,663±0,028 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$	0,99±0,07 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$

Нещодавно було виявлено, що одним з індикаторів печінкової резистентності до інсуліну може бути активність аланін-амінотрансферази [18]. Як видно з даних, що наведені в табл. 2, активність аланін-амінотрансферази при хронічному введенні фруктози зростала майже на 45 % у порівнянні з інтактним контролем, що підтверджує зниження чутливості печінки до дії інсуліну.

Відомо, що підвищений рівень вільних жирних кислот пригнічує утилізацію глюкози периферичними тканинами і сприяє розвитку інсулінорезистентності. Крім того, надмірна концентрація жирних кислот стимулює глюконеогенез в печінці, активуючи гени, які регулюють продукцію глюкози, та погіршує чутливість печінки до інсуліну за рахунок гальмування сигнальної трансдукції при зв'язуванні гормону з рецептором [19].

Проведені дослідження показали, що 2-місячне введення фруктози призводить до підвищення рівня вільних жирних кислот в 5 разів відносно показників, які спостерігали у інтактних тварин (табл. 2), і може бути ще одним підтвердженням розвитку інсулінорезистентності. Зростання концентрації вільних жирних кислот у щурів даної групи також супроводжувалося більш високим рівнем тригліцеридів (табл. 2), що є однією з ознак діабетичної дисліпідемії та метаболічного синдрому.

Вважають, що гіпертригліцеридемія може індукувати зниження кількості інсулінових рецепторів в гормон-чутливих тканинах [20]. В той же час відомо, що дієта з високим вмістом фруктози стимулює секрецію печінкою ліпопротеїнів дуже низької густини, які насичені тригліцеридами. В свою чергу гіпертригліцеридемія сприяє посиленому надходженню ацильних залишків до м'язів, які за умов підвищеної потреби в кисні (головним чином під час фізичного навантаження) індукують розвиток інсулінорезистентності. Оскільки м'язи в кількісному відношенні відіграють важливу роль в інсулін-чутливому обміні глюкози, вищезазначені ефекти можуть ініціювати метаболічне порочне коло, що спричиняє розвиток метаболічного синдрому [21].

Отримані дані підтверджують результати інших досліджень, які виявили розвиток глюкозної інтолерантності та інсулінорезистентності у інтактних тварин при хронічному введенні фруктози. Хоча дотепер ще не виявлено точного механізму, який зумовлює вищезазначені метаболічні дефекти, вважають, що надмірна концентрація фруктози може порушувати ранні етапи в трансдукції інсулінового сигналу, зокрема, процеси фосфорилування інсулінового рецептора та інсулін-рецепторного субстрату (IRS-1) [22].

Слід зазначити, що 2-місячне застосування фенсукциналу значною мірою гальмувало розвиток метаболічного синдрому, індукованого фруктозою. Підтвердженням цьому було зниження коефіцієнту інсулінорезистентності на 45 %, активності печінкової глюкозо-6-фосфатази на 74 % і концентрації жирних кислот – в 4 рази порівняно з групою, що отримувала плацебо (табл. 1, 2). Крім того, введення фенсукциналу сприяло нормалізації толерантності до вуглеводів, рівня тригліцеридів і активності аланін-амінотрансферази у сироватці крові експериментальних тварин (табл. 1, 2).

Останнім часом велика увага приділяється дослідженню супресивної ролі оксидативного стресу стосовно чутливості периферичних тканин до дії інсуліну. Існують повідомлення про зниження інсулінорезистентності у осіб похилого віку без діабету та у хворих на ЦД 2 типу при використанні високих доз антиоксидантних вітамінів [23]. Заслужовують на увагу також експериментальні дані про поліпшення під впливом альфа-токоферолу антиоксидантного захисту та чутливості до інсуліну у щурів, яких утримували на дієті з високим вмістом фруктози [24].

Нашими дослідженнями встановлено, що хронічне введення фруктози сприяє інтенсифікації процесів ліпідної пероксидації, на що вказував суттєво підвищений рівень як первинних продуктів (дієнових, триєнових, тетраєнових та оксидієнових кон'югатів), так і вторинних продуктів ПОЛ (малонового діальдегіду) в гомогенатах печінки експериментальних тварин у порівнянні з інтактним контролем (табл. 3).

Вважають, що однією з причин розвитку оксидативного стресу за умов хронічного введення фруктози може бути посилене неферментативне глікозилювання протеїнів навіть за відсутності базальної гіперглікемії. Індукція вищевказаного біохімічного процесу спричиняє не тільки продукцію вільних радикалів, а й деактивацію ферментів антиоксидантної системи [25].

Застосування фенсукциналу призводило до зменшення виразності оксидативного стресу, про що свідчив знижений рівень малонового діальдегіду та первинних продуктів ПОЛ – дієнових, триєнових та тетраєнових кон'югатів в гомогенатах печінки щурів відносно групи тварин, які отримували плацебо (табл. 3).

При оцінці антиоксидантної системи захисту було виявлено, що рівень відновленого глутатіону значно підвищується за умов тривалого надходження фруктози відносно інтактного контролю (табл.3), що можна розглядати як компенсаторну реакцію на інтенсифікацію вільнорадикального окиснення ліпідів. Заслужовує на увагу той факт, що при введенні фенсукциналу величина даного показника була аналогічна такому у інтактного контролю. Це, можливо, пояс-

Таблиця 3. Вплив фенсукциналу на вміст первинних і вторинних продуктів ПОЛ, показники антиоксидантної системи захисту у сироватці крові та гомогенатах печінки щурів із метаболічним синдромом, індукованим хронічним введенням фруктози ($\bar{X} \pm S_x$)

Показники	Інтактний контроль	Фруктоза + плацебо	Фруктоза + фенсукцинал
Дієнові кон'югати, мкмоль/г	45,57±6,48	116,31±12,11 $P_1 < 0,001$	56,31±5,32 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$
Триєнові кон'югати, мкмоль/г	110,65±11,18	253,21±16,05 $P_1 < 0,001$	172,25±18,29 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,01$
Тетраєнові кон'югати, Е/г	0,077±0,007	0,304±0,033 $P_1 < 0,001$	0,174±0,024 $P_1 < 0,02$ $P_2 < 0,01$
Оксидієнові кон'югати, мкмоль/г	62,00±6,08	108,68±9,56 $P_1 < 0,01$	92,27±10,95 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$
Малоновий діальдегід, мкмоль/г	49,69±6,21	105,46±11,44 $P_1 < 0,01$	66,17±7,27 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,02$
Відновлений глутатіон, ммоль/г	1,01±0,16	3,94±0,49 $P_1 < 0,001$	1,01±0,24 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,001$
Активність каталази, мкат/г·хв	13,62±0,17	13,81±0,23 $P_1 > 0,05$	13,34±0,17 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$
Загальна антиоксидантна активність, %	54,77±1,95	41,06±1,24 $P_1 < 0,001$	55,79±3,02 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$

нюються наближенням до норми рівнем продуктів ПОЛ у тварин даної групи, що усуває основний стимул для зростання концентрації відновленого глутатіону.

Слід зазначити, що активність каталази у сироватці крові тварин залишалась незмінною, незважаючи на хронічне введення фруктози, що може бути наслідком недостатнього для активації даного ферменту підвищення концентрації супероксидного радикалу за умов обраної експериментальної моделі (табл. 3).

В той же час, при визначенні інтегрального показника, який характеризує стан антиоксидантної системи в організмі, відмічали достеменно зниження загальної антиоксидантної активності у сироватці крові експериментальних тварин на тлі введення фруктози та її нормалізацію під впливом фенсукциналу, що підтверджує наявність у останнього виразних антиоксидантних властивостей (табл. 3).

Отримані результати свідчать про гальмівний вплив фенсукциналу стосовно розвитку метаболічного синдрому, індукованого хронічним введенням фруктози, про що свідчило ослаблення інсулінорезистентності, інтолерантності до вуглеводів та гіпертригліцеридемії у експериментальних тварин.

Висновки

1. Застосування фенсукциналу на тлі хронічного введення фруктози гальмує метаболічні прояви синдрому інсулінорезистентності за рахунок поліпшення толерантності до вуглеводів, зниження інсулінорезистентності, рівня

жирних кислот і тригліцеридів у сироватці крові та пригнічення вільнорадикального окиснення ліпідів і глюконеогенезу в печінці експериментальних тварин.

2. Виявлені фармакологічні властивості фенсукцинала обґрунтовують доцільність використання даного препарату з метою корекції інсулінорезистентних станів, в тому числі, метаболічного синдрому.

Література

1. Abate N. Obesity and cardiovascular disease. Pathogenic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications // *J. Diabetes Complications*. 2000, 14, 154-174.
2. Lopez-Candales A. Metabolic syndrome X: a comprehensive review of the pathophysiology and recommended therapy // *J. Med.* 2001, 32, 283-300.
3. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA*. 2002, 287, 356-359.
4. Groop L., Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome // *J. Intern. Med.* 2001, 250, 105-120.
5. Горбенко Н.И., Полтораки В.В., Гладких А.И., Иванова О.В. Влияние фенсукцинала на развитие экспериментальной инсулинорезистентности // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2000, 130, № 7, 42-44.
6. Горбенко Н.И., Полтораки В.В., Гладких А.И., Иванова О.В. Влияние фенсукцинала на развитие вторичной инсулинорезистентности у крыс со стрептозотоциновым диабетом // *Эксперим. клинич. медицина*. 2001, № 3, 8-10.
7. Levi B., Werman M. Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats // *J. Nutrition*. 1998, 128, 1442-1449.
8. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. 1985, 28, 412-419.
9. Методические указания по применению унифицированных клинических методов исследования / Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1973, с. 145.
10. Стальная И. Д., Гаришвили Г. Т. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы биохимии*. 1977, № 5, 77-78.
11. Волчегорский И.Ф., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопр. мед. химии*. 1989, № 1, 127-131.
12. Beutler E., Duron O., Kelly B. Improved method for the determination of blood glutathione // *Lab. Clin. Med.* 1963, 63, N 5, 882-888.
13. Королюк А., Иванова Л., Майорова И. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело*. 1988, №1, 16-18.
14. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теседкин Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеинов // *Лаб. дело*. 1985, № 2, 59-62.
15. Dumcombe W. C. The colorimetric micro-determination of long-chain fatty acids // *Biochem. J.* 1963, 188, N 1, 7-10.
16. Fletcher M. J. Estimation of the triacylglycerols in the serum // *Clin. Chim. Acta*. 1968, 22, 393-394.
17. Swanson M. Glucose-6-phosphatase from liver // *J. Biol. Chem.* 1950, 184, N 2, 647-652.
18. Weyer C., Bogardus C., Mott D. V., Pratley R. E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* 1999, 104, 787-794.
19. Saloranta C., Koivisto V., Widén E. et al. Contribution of muscle and liver to glucose-fatty acid cycle in humans // *Am. J. Physiol.* 1993, 264, E599-E605.
20. Pan D., Lillioja S., Kriketos A. et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action // *Diabetes*. 1997, 46, 983-988.

21. Zammit V.A., Waterman I.J., Topping D., McKay G. Insulin stimulation of hepatic triacylglycerol secretion and the etiology of insulin resistance // *J.Nutr.* 2001, 131, 2074-2077.
22. Bezerra R.M., Ueno M., Silva M.S. et al. A high fructose diet affects the early steps of insulin action in muscle and liver of rats // *J. Nutr.* 2000, 130, N 10, 1531-1535.
23. Paolisso G., D'Amore A., Galzerano D. et al. Pharmacological doses of vitamin E and insulin action in elderly subjects // *Am. J. Clin. Nutr.* 1994, 58, 1291-1296.
24. Faure P., Rossini E., Lafond J.L. et al. Vitamin E improves the free radical defense system potential and insulin sensitivity of rats fed high fructose diets // *J. Nutr.* 1997, 127, N 1, 103-107.
25. Zhao W., Devamanoharan P.S., Varma S.D. Fructose-induced deactivation of antioxidant enzymes: preventive effect of pyruvate // *Free Radic. Res.* 2000, 33, N 1, 23-30.

Влияние фенсукцинала на развитие метаболического синдрома, индуцированного хроническим введением фруктозы, у крыс

Н.И.Горбенко

Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я.Данилевского АМН Украины, 61002 Харьков, Украина

Целью работы явилось изучение влияния оригинального производного янтарной кислоты – фенсукцинала на метаболические проявления синдрома инсулинорезистентности, индуцированного хроническим введением фруктозы, у крыс. Установлено, что пероральное применение фенсукцинала в дозе 50 мг/кг на протяжении 2 мес приводит к снижению коэффициента инсулинорезистентности на 45 %, активности печеночной глюкозо-6-фосфатазы – на 74 % и концентрации жирных кислот – в 4 раза по сравнению с группой, получавшей плацебо. Кроме того, введение фенсукцинала способствовало нормализации толерантности к углеводам, уровня триглицеридов и активности аланин-аминотрансферазы в сыворотке крови экспериментальных животных. Использование фенсукцинала в условиях хронического введения фруктозы также сопровождалось уменьшением выраженности оксидативного стресса, о чем свидетельствовал сниженный уровень первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гомогенатах печени и повышение общей антиоксидантной активности в сыворотке крови крыс. Таким образом, применение фенсукцинала на фоне хронического введения фруктозы тормозит метаболические проявления синдрома инсулинорезистентности, что обосновывает целесообразность использования данного препарата с целью коррекции инсулинорезистентных состояний.

Ключевые слова: фенсукцинал, инсулинорезистентность, метаболический синдром, фруктоза.

Effect of phensuccinal on fructose induced metabolic syndrome development in rats

N.I.Gorbenko

V.Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of AMS, 61002 Kharkiv, Ukraine

The aim of the study was to elucidate the impact of original succinate derivative – phensuccinal on the metabolic manifestations of insulin resistance syndrome in fructose-fed rats. It was revealed that treatment with phensuccinal (50 mg/kg per os) for 2 months decreased insulin resistance index by 45 %, liver glucose-6-phosphatase activity by 74 % and free fatty acids level 4-fold as compared with placebo group. In addition, phensuccinal provided normalization of glucose tolerance, serum triglycerides levels and alanine aminotransferase activity in experimental animals. Phensuccinal also suppressed oxidative stress reducing contents of primary and secondary lipid peroxidation products in liver homogenates and increasing total antioxidant activity in serum of rats. These data suggest that phensuccinal may be useful in the treatment of insulin resistance.

Key words: phensuccinal, insulin resistance, metabolic syndrome, fructose.

(Надійшла 14.08.2003)

ВПЛИВ НЕЙРОПЕПТИДУ Y НА СТРУКТУРУ ЛІМФОЇДНОЇ ПОПУЛЯЦІЇ ВИЛОЧКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

А.В.Абрамов*, В.А.Любомирська, Ю.М.Колесник

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, 69035 Запоріжжя, Україна

В дослідженнях, виконаних на щурах лінії Вістар, показано, що розвиток стрептозототичного цукрового діабету призводить до зменшення на 19-25 % питомої щільності лімфоїдної популяції вилочкової залози у комбінації із зростанням частки дегенеративних і апоптозних лімфоцитів. Десятиденне введення нейропептиду Y діабетичним тваринам (інтрацеребровентрикулярно – 2,4 пмоль, внутрішньочеревинно – 0,6 нмоль) суттєво знижувало рівень глікемії, а також сприяло відновленню питомої щільності лімфоїдної популяції в корковій і мозковій речовині вилочкової залози, зростанню кількості малих лімфоцитів і зниженню кількості дегенеративних і апоптозних клітин.

Ключові слова: нейропептид Y, вилочкова залоза, цукровий діабет.

Відомо, що вилочкова залоза є не тільки центральним органом імуногенезу, але й і гормонально-активною залозою, в якій, окрім класичних тимічних гормональних чинників, синтезується низка пептидів – окситоцин, вазопресин, холецистокінін, інсуліноподібний фактор росту-I, соматостатин [1, 2]. Вважається, що гормони вилочкової залози, поряд з гіпоталамічними, гіпофізарними і гормонами периферичних ендокринних залоз, беруть участь у процесах її морфогенезу і диференціюванні лімфоїдних клітин [3, 4]. В цьому зв'язку висловлюються припущення, що гормональна дизрегуляція вилочкової залози, в тому числі і порушення синтезу власних тимічних гормонів, може бути патогенетичною основою розвитку автоімунних захворювань [4-6]. Показано, що в динаміці розвитку експериментального цукрового діабету у щурів відбувається прогресуюче зниження питомої щільності лімфоїдних клітин в різних морфофункціональних зонах вилочкової залози і збільшення долі дегенеративних і апоптозних клітин [7]. Разом з тим, у ряді досліджень відмічено важливе значення нейропептид-Y-ергічної іннервації в регуляції ендокринної та імунологічної функції вилочкової залози [3, 8]. В наших попередніх дослідженнях було показано, що багатоденні введення нейропептиду Y (NPY) стимулювали синтез інсуліну в бета-клітинах панкреатичних острівців і суттєво знижували рівень глікемії у діабетичних тварин [9]. Однак характер впливу екзогенного NPY на стан лімфоїдної популяції вилочкової залози при діабеті в літературі не описаний.

Метою нашого дослідження було вивчення особливостей впливу багатоденного введення нейропептиду Y на структуру лімфоїдної популяції вилочкової залози у щурів з експериментальним цукровим діабетом.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження виконані на 32 щурах-самцях лінії Вістар вагою 230-250 г. Цукровий діабет у щурів моделювали одноразовим введенням стрептозототину ("SIGMA Chemical",

*Адреса для листування (Correspondence): Запорізький державний медичний університет МОЗ України, просп. Маяковського, 26, 69035 Запоріжжя, Україна

США) в дозі 50 мг/кг в 0,5 мл 0,1 М цитратного буфера (рН 4,5) внутрішньочеревинно. Синтетичний нейропептид Y (Peninsula Laboratories Inc., США) вводили через 25 діб після введення стрептозотоцину, щоденно, протягом 10 діб згідно нашої методики [9]. Щоденна доза для інтрацеребровентрикулярного введення NPY складала 10 нг (2,3 μ моль) в об'ємі 3 μ кл 0,9 % розчину NaCl, для інтраперитонеального введення – 2,5 μ моль (0,6 μ моль) в 0,5 мл 0,9 % розчину NaCl. Контрольні групи складали нормальні і діабетичні тварини, яким за аналогічною схемою у тому ж обсязі і тим же шляхом вводили 0,9 % розчин NaCl. Через 24 год після останнього введення пептиду (після 16-годинного голодування) тварин піддавали декапітації під етаміналовим наркозом (40 мг/кг) і відбирали кров для визначення концентрації глюкози; вилучали вилочкову залозу, яку фіксували в рідині Буена і після стандартної гістологічної обробки заливали в парафін.

Гістологічні зрізи різних ділянок вилочкової залози завтовшки 6 μ м забарвлювали гематоксилін-еозином. Препарати досліджували на мікроскопі Axioskop ("Zeiss", Німеччина) за допомогою імерсійного об'єктиву 100 $\times$. Досліджували епітеліальну зону коркової речовини і мозкову речовину вилочкової залози, зображення яких за допомогою спеціалізованої відеокамери CONU-4922 (США) вводили до системи цифрового аналізу зображення VIDAS-386 ("Kontron Elektronik", Німеччина). Аналіз оцифрованих відеокadrів здійснювали за оригінальним алгоритмом і програмним забезпеченням [10]. Статистичне оцінювання експериментальних даних і вірогідність відмінностей в групах визначали за критерієм t Ст'юдента.

Результати досліджень і їх обговорення

Розвиток експериментального цукрового діабету супроводжувався зростанням рівня глікемії у експериментальних щурів з $2,8 \pm 0,1$ ммоль/л до $22,5 \pm 1,1$ ммоль/л на 5-й тиж розвитку патологічного процесу. В цей період спостерігалось вірогідне зменшення питомої щільності лімфоцитів в корковій речовині вилочкової залози на 19-25 % (табл. 1), а в мозковій речовині – на 20-22 % (табл. 2) по відношенню до рівня контролю. Зміни складу лімфоїдної популяції в обох морфофункціональних зонах вилочкової залози характеризувались вірогідним зменшенням питомої кількості лімфобластів, середніх і особливо малих лімфоцитів, а також зростанням частки дегенеративних і апоптозних клітин.

Інтрацеребровентрикулярне введення NPY діабетичним щурам призводило до зниження рівня глікемії до $6,3 \pm 0,53$ ммоль/л і сприяло значному відновленню сумарної питомої щільності лімфоїдних клітин у корковій і мозковій речовині вилочкової залози, причому в останньому випадку цей показник перевищував рівень у контрольних тварин. Зміни спектру лімфоїдних клітин характеризувались зростанням питомої щільності середніх і, особливо, малих лімфоцитів в обох морфофункціональних зонах вилочкової залози, а також вірогідним зниженням частки дегенеративних і апоптозних клітин у корковій речовині. Окрім того, в залозі відмічалось деяке зниження частки лімфобластів.

При інтраперитонеальному введенні NPY діабетичним щурам концентрація глюкози в крові знижувалась до $7,9 \pm 0,6$ ммоль/л, а у вилочковій залозі найбільш суттєве відновлення сумарної питомої щільності лімфоїдних клітин відмічалось тільки в корковій речовині, де спостерігалось відновлення показників питомої щільності середніх і малих лімфоцитів до рівня контролю. Разом з тим, дещо зменшувалась частка лімфобластів та зростав відсоток дегенеративних і апоптозних лімфоцитів у порівнянні з контрольною групою діабетичних тварин. В мозковій речовині вилочкової залози інтраперитонеальне введення NPY діабетичним щурам призводило до незначного приросту сумарної питомої щільності лімфоїдних клітин, зростання щільності великих лімфоцитів і зниженню відсотка дегенеративних і апоптозних клітин.

Таким чином, багаторазове введення NPY тваринам з експериментальним цукровим діабетом сприяло суттєвому зниженню концентрації глюкози в крові, підвищенню питомої щільності лімфоїдних клітин і відновленню співвідношення окремих форм лімфоцитів в корковій і мозковій речовині вилочкової залози. Отримані нами дані свідчать про важливу роль NPY в регуляції фізіо-

Таблиця 1. Питома щільність лімфоїдних клітин в корковій зоні тимуса у самців щурів на 10 000 мкм² (M±m)

Групи тварин	Сумарна щільність лімфоїдних клітин	Лімфобласти	Великі лімфоцити	Середні лімфоцити	Малі лімфоцити	Дегенеративні і апоптозні лімфоцити
Інтрацеребровентрикулярне введення						
Контроль з введенням NaCl (n=5)	203,8±0,7	9,4±0,4 4,6±0,2%	28,0±0,8 13,8±0,4%	40,7±1,1 20,0±0,5%	78,8±2,2 38,7±1,1%	46,8±0,4 23,0±0,2%
Діабет з введенням NaCl (n=5)	153,3±1,0 ^a	6,4±0,6 ^a 4,2±0,3%	32,2±1,3 ^a 21,0±0,9% ^a	37,3±1,6 ^a 24,3±1,1% ^a	38,1±1,9 ^a 24,9±1,3% ^a	39,2±0,6 ^a 25,6±0,4% ^a
Діабет з введенням NPY (n=6)	196,5±1,0 ^{a, b}	7,4±0,5 ^a 3,8±0,2% ^a	34,4±1,1 ^a 17,5±0,6% ^{a, b}	46,6±1,4 ^{a, b} 23,7±0,7% ^a	69,6±2,2 ^{a, b} 35,4±1,1% ^{a, b}	38,4±0,5 ^a 19,6±0,3% ^{a, b}
Інтраперитонеальне введення						
Контроль з введенням NaCl (n=5)	219,2±0,7	10,4±0,5 4,7±0,2%	29,4±0,9 13,4±0,4%	43,1±1,1 19,7±0,5%	86,8±2,4 39,6±1,1%	49,5±0,4 22,6±0,2%
Діабет з введенням NaCl (n=5)	177,6±1,2 ^c	7,0±0,7 ^c 3,9±0,4%	25,6±1,7 ^c 15,0±1,0%	33,4±1,9 ^c 18,8±1,1%	62,6±3,6 ^c 35,2±2,0%	48,0±0,7 27,0±0,4% ^c
Діабет з введенням NPY (n=6)	210,7±1,1 ^{c, d}	6,0±0,5 ^c 2,8±0,2% ^{c, d}	28,4±1,2 13,5±0,6%	40,8±1,4 ^d 19,3±0,7%	85,2±2,3 ^d 40,4±1,1%	50,3±0,7 23,9±0,3% ^{c, d}

Примітки: в чисельнику – питома щільність лімфоцитів, в знаменнику – процентна частка окремих класів лімфоцитів; вірогідність різниці параметрів (P<0,05) по відношенню до контролю (^{a, c}) і діабету (^{b, d}) при інтрацеребровентрикулярному (^{a, b}) та інтраперитонеальному (^{c, d}) введеннях.

Таблиця 2. Питома щільність лімфоїдних клітин в мозковій зоні тимуса у самців щурів на 10 000 мкм² (M±m)

Тривалість перебігу діабету	Сумарна щільність лімфоїдних клітин	Лімфобласти	Великі лімфоцити	Середні лімфоцити	Малі лімфоцити	Дегенеративні і апоптозні лімфоцити
Інтрацеребровентрикулярне введення						
Контроль з введенням NaCl (n=5)	194,6±0,9	7,4±0,4 3,8±0,2%	31,4±0,8 16,1±0,4%	47,4±1,4 24,3±0,7%	67,8±2,1 34,8±1,1%	40,6±0,4 20,9±0,2%
Діабет з введенням NaCl (n=5)	151,6±1,1 ^a	6,5±0,5 4,3±0,3%	33,1±1,4 21,8±0,9% ^a	32,1±1,7 ^a 21,1±1,1%	37,8±2,1 ^a 24,9±1,4% ^a	42,1±0,6 ^a 27,8±0,4% ^a
Діабет з введенням NPY (n=6)	200,4±1,0 ^{a, b}	5,7±0,4 ^a 2,9±0,2% ^b	32,1±1,1 16,0±0,6% ^b	46,6±1,4 ^b 23,2±0,7%	70,6±2,1 ^b 35,3±0,1% ^b	45,3±0,6 ^{a, b} 22,6±0,3% ^{a, b}
Інтраперитонеальне введення						
Контроль з введенням NaCl (n=5)	212,5±0,9	7,9±0,5 3,7±0,2%	32,4±0,9 15,2±0,4%	52,8±1,4 24,8±0,7%	75,5±2,4 35,5±1,1%	43,8±0,4 20,6±0,2%
Діабет з введенням NaCl (n=5)	170,4±1,1 ^c	5,6±0,7 ^c 3,3±0,4%	26,6±1,3 ^c 15,6±0,8%	31,2±1,8 ^c 19,3±1,1% ^c	62,9±2,7 ^c 36,9±1,6% ^c	44,1±0,7 26,9±0,4% ^c
Діабет з введенням NPY (n=6)	173,4±1,0 ^{c, d}	6,6±0,4 ^c 3,8±0,2%	30,0±1,0 ^d 17,3±0,6% ^c	35,2±1,5 ^c 20,3±0,8% ^c	59,2±2,2 ^c 34,1±1,2%	42,5±0,6 ^d 24,5±0,3% ^{c, d}

Примітка: позначення аналогічні тим, що в табл. 1.

логічних процесів у вилочковій залозі, які можуть здійснюватися завдяки розвинутій NPY-ергічній її іннервації [3, 8]. Джерелом останньої є адренергічні нервові волокна [3], в яких NPY виконує функцію ко-медіатора [11], а також парасимпатичні волокна блукаючого нерва [12, 13]. Показано, що вегетативна іннервація має важливе значення в становленні ендокринної функції вилочної залози, стимулює в ній синтез тимічних гормонів [14, 15], гормонів панкреатичної групи (інсуліну, глюкагону, соматостатину) і цитокінів (в першу чергу, інтерлейкіну-1 β і γ -інтерферону) епітеліальними клітинами вилочної залози і тимічними макрофагами [6, 16, 17]. Формування подібного гормонального і цитокінового "мікрооточення" забезпечує нормальний перебіг процесів проліферації, диференціювання і дозрівання лімфоїдних клітин [3, 4], а також є необхідним для нормальної презентації аутоантигенів, в тому числі, і нетимічного походження [4, 5, 17].

Раніше ми встановили, що розвиток цукрового діабету у щурів призводить до значного підвищення NPY-імунореактивності в ядрах медіобазального гіпоталамуса і в зовнішній зоні присереднього випину (*eminentia medialis*) [18]. Подібні зміни при діабеті носять компенсаторний характер, пов'язаний з участю NPY в регуляції гіпоталамічних центрів харчової поведінки [19]. Разом з тим, гіпоталамічний NPY стимулює синтез і секрецію гіпофізарних гормонів пролактину і соматотропіну [2], які регулюють, поряд з самим NPY, ендокринну функцію вилочної залози [1]. Заслуговує уваги той факт, що тимозин, який синтезується вилочною залозою, гальмує інфільтрацію панкреатичних острівців макрофагами при цукровому діабеті [8]. Важливим наслідком нейрогормональної регуляції функції вилочної залози є стимуляція біосинтезу тимічного інсуліну [16, 17], який необхідний для елімінації Т-лімфоцитів, автореактивних до бета-клітин панкреатичних острівців [6]. Раніш було показано, що хронічне введення NPY діабетичним тваринам стимулює синтез і секрецію інсуліну і гальмує деструкцію бета-клітин [9]. Останнє може бути спричинене властивістю NPY гальмувати синтез прозапальних цитокінів макрофагами і лімфоцитами у підшлунковій залозі [20, 21], а також вищенаведеною здатністю сприяти елімінації аутоагресивних клонів лімфоцитів. Цьому, на наш погляд, значною мірою сприяє відновлення процесів рециркуляції лімфоцитів під впливом введення NPY, що призводить до суттєвого відновлення щільності лімфоїдної популяції у вилочковій залозі діабетичних щурів.

Нарешті, слід відмітити, що ефекти NPY на функціональний стан вилочної залози, які обговорюються в даній статті, можуть реалізовуватися за участю як нейрогенних механізмів (NPY-ергічна іннервація), так і за допомогою ендокринних чинників (NPY, гормони аденогіпофіза). В свою чергу, тимічні гормони чинять виражений модулятивний вплив на фізіологічні процеси в аденогіпофізі [8] і, тим самим, вносять суттєвий внесок до погодженого функціонування нейроімуноендокринної системи організму [1, 8]. Порушення ж функціонування цієї системи значною мірою сприяє підвищенню ризику аутоімунних проявів [4, 5], в тому числі, й цукрового діабету [6, 17].

Висновки

1. Багатоденні інтрацеребровентрикулярні та інтраперитонеальні введення нейропептиду Y відновлюють питому щільність лімфоїдної популяції у вилочковій залозі щурів з експериментальним цукровим діабетом.

2. Багатоденні введення нейропептиду Y діабетичним щурам збільшують вміст у вилочковій залозі зрілих форм лімфоїдних клітин – малих лімфоцитів, і знижують кількість дегенеративних та апоптозних клітин.

Література

1. Savino W., Dardenne M. Neuroendocrine control of thymus physiology // *Endocr. Rev.* 2000, 21, N 4, 412-443.
2. Savino W., Postel-Vinay M.C., Smaniotto S., Dardenne M. The thymus gland: a target organ for growth hormone // *Scand. J. Immunol.* 2002, 55, N 5, 442-452.
3. Cavallotti D., Artico M., Cavallotti C. Occurrence of adrenergic nerve fibers and noradrenaline in thymus gland of juvenile and aged rats // *Immunol. Lett.* 1999, 70, N 1, 53-62.
4. Savino W., Arzt E., Dardenne M. Immunoneuroendocrine connectivity: the paradigm of the thymus-hypothalamus/pituitary axis // *Neuroimmunomodulation.* 1999, 6, N 1-2, 126-136.
5. Sospedra M., Ferrer-Francesch X., Dominguez O. et al. Transcription of a broad range of self-antigens in human thymus suggests a role for central mechanisms in tolerance toward peripheral antigens // *J. Immunol.* 1998, 161, N 11, 5918-5929.
6. Chentoufi A.A., Polychronakos C. Insulin expression levels in the thymus modulate insulin-specific autoreactive T-cell tolerance: the mechanism by which the IDDM2 locus may predispose to diabetes // *Diabetes.* 2002, 51, N 5, 1383-1390.
7. Любомирская В.А. Динамика лимфоидной популяции тимуса при экспериментальном сахарном диабете у крыс // *Укр. мед. альманах.* 2002, 5, № 3, 80-82.
8. Kinoshita Y., Hato F. Cellular and molecular interactions of thymus with endocrine organ and nervous system // *Cell. Vol. Biol.* 2001, 47, N 1, 113-117.
9. Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Траилин А.В., Тржецинский С.Д. Влияние хронического введения нейропептида Y на состояние бета- и альфа-клеток островков Лангерганса у интактных и диабетических крыс // *Пробл. эндокринолог.* 1999, 45, № 2, 42-45.
10. Абрамов А.В., Колесник Ю.М., Любомирская В.А., Камышний А.М. Характеристика процессов дифференцировки лимфоцитов в вилочковой железе у крыс: светомикроскопическое и иммуноцитохимическое исследование // *Запорожский мед. журн.* 2002, № 4, 10-13.
11. Haynes L.W. Peptide neuroregulation of vascular tone by the sympathetic nervous system // *Trends Pharmacol. Sci.* 1986, 86, N 10, 373-384.
12. McLean K.J., Jarrott B., Lawrence A.J. Prepro-neuropeptide Y mRNA and NPY binding sites in human inferior vagal ganglia // *Neuroreport.* 1997, N 7, 2317-2320.
13. Dovas A., Lucchi M.L., Bortolami R. et al. Collaterals of recurrent laryngeal nerve fibers innervate the rat thymus: a fluorescent tracer and HRP investigation of efferent vagal neurons in the rat brainstem // *Brain Res.* 1998, 809, N 2, 141-148.
14. Artico M., Cavallotti C., Cameroni M., Cavallotti D. Interleukin 1beta as stimulator of the rat thymus // *Cytokine.* 2001, 15, N 5, 261-265.
15. Cavallotti D., Artico M., Iannetti G., Cavallotti C. Occurrence of adrenergic nerve fibers in human thymus during immune response // *Neurochem. Int.* 2002, 40, N 3, 211-221.
16. Throsby M., Homo-Delarche F., Chevenne D. et al. Pancreatic hormone expression in the murine thymus: localization in dendritic cells and macrophages // *Endocrinology.* 1998, 139, N 5, 2399-2406.
17. Pleau J.M., Esling A., Geutkens S. et al. Pancreatic hormone and glutamic acid decarboxylase expression in the mouse thymus: a real-time PCR study // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001, 283, N 4, 843-848.
18. Колесник Ю.М., Траилин А.В., Абрамов А.В., Орловский М.А. Состояние NPY-ергической системы аркуатного ядра гипоталамуса у крыс с экспериментальным сахарным диабетом // *Нейрофизиология.* 2001, 33, № 5, 346-356.
19. Hokfelt T., Broberger C., Xu Z.-Q.D. et al. Neuropeptides – an overview // *Neuropharmacology.* 2000, 39, 1337-1356.
20. Levite M. Neuropeptides by direct interactions with T cells induce cytokine secretion and break the commitment to a distinct T helper phenotype // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998, 95, 12544-12599.
21. Dureus P., Louis D., Grant A.V. et al. Neuropeptide Y inhibits human and invertebrate immunocyte chemotaxis, chemokinesis, and spontaneous activation // *Cell. Mol. Neurobiol.* 1993, 13, N 5, 541-546.

Влияние нейропептида Y на структуру лимфоидной популяции вилочковой железы при экспериментальном сахарном диабете

А.В.Абрамов, В.А.Любомирская, Ю.М.Колесник

Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, 69035 Запорожье, Украина

В исследованиях, проведенных на крысах линии Вистар, показано, что развитие стрептозототинового сахарного диабета приводит к уменьшению на 19-25 % удельной плотности лимфоидной популяции вилочковой железы в сочетании с нарастанием доли дегенерирующих и апоптотических лимфоцитов. Десятидневное введение нейропептида Y диабетическим животным (интрацеребровентрикулярно – 2,4 пмоль, интраперитонеально – 0,6 нмоль) существенно снижало уровень гликемии, а также способствовало восстановлению удельной плотности лимфоидной популяции в корковом и мозговом веществе вилочковой железы, нарастанию количества малых лимфоцитов и снижению количества дегенерирующих и апоптотических клеток.

Ключевые слова: нейропептид Y, вилочковая железа, сахарный диабет.

Influences of neuropeptide Y on the thymus lymphoid population in experimental diabetes mellitus

A.V.Abramov, V.A.Lubomirskaya, Yu.M.Kolesnik

Zaporozhye State Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine, 69035 Zaporozhye, Ukraine

We used male Wistar rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus for investigation of thymus lymphoid population. We observed a decrease of specific density of lymphoid cells in the cortical and medullary parts of the thymus by 19-25 %, and elevation of number of lymphocytes with degeneration and apoptosis in diabetic rats. Neuropeptide Y administration during 10 days (intracerebroventricularly daily dose 2.4 pM, intraperitoneal daily dose 0.6 nM) decreased blood glucose level in diabetic rats, restored specific density of lymphoid cells in both parts of the thymus, and decreased the number of lymphocytes with degeneration and apoptosis.

Key words: neuropeptide Y, thymus, diabetes mellitus.

(Надійшла 27.01.2003)

ІМУНОФЕНОТИП ТА ПРОЛІФЕРАТИВНА АКТИВНІСТЬ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З ПУХЛИНАМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Г.А.Замотаєва*, Д.С.Сидоренко, Г.Л.Синельникова, Л.М.Сквирська

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

Досліджували популяційний склад та здатність до проліферації під впливом неспецифічних мітогенів лімфоцитів периферичної крові людей з пухлинами щитоподібної залози. Визначено зниження вмісту Т-клітин (CD3+) за рахунок Т-хелперів (CD4+) і Т-цитотоксичних клітин/супресорів (CD8+) та збільшення вмісту природних клітин кілерів (CD56+) у хворих на папілярний рак щитоподібної залози. У пацієнтів з доброякісними пухлинами знижується вміст Т-клітин лише за рахунок CD8+. Встановлено зниження проліферативної активності лімфоцитів у відповідь на стимуляцію фітогемаглютиніном, конканаваліном А та ліпополісахаридом при папілярній карциномі і доброякісних пухлинах. У хворих на медулярний рак щитоподібної залози знижені вміст CD3+-лімфоцитів у крові та проліферативна відповідь на фітогемаглютинін і конканавалін А.

Ключові слова: щитоподібна залоза, папілярний рак щитоподібної залози, медулярний рак щитоподібної залози, фенотип лімфоцитів, реакція бласттрансформації.

У структурі ендокринної патології найбільше поширені захворювання щитоподібної залози (ЩЗ). Всупереч профілактичним та лікувальним заходам кількість хворих з цією патологією з кожним роком зростає. Не вдаючись до аналізу причин цього явища, відзначимо лише, що значне збільшення захворювань ЩЗ спостерігається в індустріально розвинених країнах і зв'язане, не в останню чергу, зі збільшенням радіаційного впливу [1, 2]. Яскравим прикладом цього є кількаразове зростання тиреоїдної патології після Чорнобильської катастрофи [3,4], що і обумовлює актуальність всебічного вивчення патогенезу цих захворювань та пошуку засобів профілактики і лікування.

У публікаціях останніх років з'явилися дані, що свідчать про суттєву роль імунологічних чинників у патогенезі новоутворень ЩЗ [5, 6]. Вже немає сумніву, що виникненню пухлини передують і значною мірою сприяє послаблення імунного нагляду за антигенною стабільністю внутрішнього середовища організму, а в процесі розвитку неоплазії виникають та діють механізми, що забезпечують атипичним клітинам можливість уникнути такого нагляду. Слід зазначити також, що імунологічні аспекти раку ЩЗ розглядаються в поодиноких наукових публікаціях, а дані, що наведені в них, неоднозначні і часом носять суперечливий характер, що не дає можливості створити чітку картину перебігу подій.

Так, рядом авторів [4, 7, 8] показано зменшення абсолютного і відсоткового вмісту лімфоцитів у периферичній крові хворих на рак ЩЗ (РЩЗ), тоді як в дослідженнях К.-У. Liaw et al. [5] таких порушень не спостерігали. Знайдені також зміни в популяційному складі лімфоцитів [4, 9], в гуморальній ланці

*Адреса для листування (Correspondence): Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, вул. Вишгородська, 69, 04114 Київ, Україна; факс: (044) 432-54-57; E-mail: galina@thyroid.kiev.ua

імунітету [8,10-12] та ін. Аналізуючи наведені публікації, не можна дійти однозначних висновків щодо стану імунної системи при раку ШЗ. Очевидно, стан імунної системи при пухлинах ШЗ залежить від чисельних чинників: віку та статі хворого, виду патології, розміру пухлини, наявності метастазів та ін. Метою нашої роботи було дослідити фенотипічні характеристики та проліферативний потенціал лімфоцитів периферичної крові людей з доброякісними та злоякісними пухлинами щитоподібної залози.

Матеріали та методи

Обстежено 116 осіб віком від 18 до 40 років, з яких 43 – практично здорові люди; 34 – пацієнти з папілярним раком ШЗ; 8 – хворі на медулярний рак ШЗ; 31 – пацієнти з доброякісними пухлинами ШЗ (вузловий зоб, багатовузловий зоб, фолікулярна аденома). Імунологічні дослідження виконані до початку лікування.

З периферичної крові донорів та хворих з пухлинами щитоподібної залози виділяли лімфоцити загальноприйнятим методом в градієнті щільності фікол-верографіну (1,077) [13]. Фенотип лімфоцитів (маркери CD3, CD4, CD8, CD19, CD56) визначали непрямим варіантом імунофлуоресцентного методу [14]. Лімфоцити наносили на скельця, попередньо оброблені полілізином, у концентрації $3-4 \times 10^6$ /мл. Відмиті скельця з клітинами інкубували з моноклональними антитілами (мишиними), відмивали та інкубували з FITC-кон'югованими козячими антитілами до мишиних імуноглобулінів ("Sigma", США). На відмиті скельця наносили 50 % гліцерин на 4 % розчині параформальдегіду. Препарати накривали покривними скельцями і запаювали парафіном. Підрахунок позитивних клітин здійснювали за допомогою флуоресцентного мікроскопа.

Реакцію бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) проводили в CO_2 -інкубаторі при 37°C та абсолютній вологості протягом 72 год, у поживному середовищі RPMI-1640. В культуру лімфоцитів вносили клітини в концентрації 1 млн/мл і мітогени в оптимальних концентраціях: фітогемаглютинін (ФГА) – 10 мкг/мл, конканавалін А (КонА) – 5 мкг/мл або ліпополісахарид (ЛПС) – 50-100 мкг/мл ("Sigma"). За 16 год до завершення інкубації проби переносили на фільтри, відмивали трихлороцтовою кислотою і визначали їх радіоактивність.

Результати та їх обговорення

Досліджуючи популяційний склад лімфоцитів крові людей за патології ШЗ, ми знайшли, що при папілярній карциномі відбувається зниження вмісту Т-клітин (CD3+) за рахунок Т-хелперів (CD4+) та Т-цитотоксичних клітин/супресорів (CD8+) (табл. 1). Крім того, вміст природних клітин-кілерів (ПКК) (CD56+) у цій групі хворих підвищується у порівнянні з донорами ($15,5 \pm 1,2$ проти $12,0 \pm 1,2$ у донорів; $P < 0,05$). Слід зауважити, що якщо із загальної кількості пацієнтів, хворих на папілярний рак ШЗ, виділити групу зі зниженим по відношенню до контролю ($< 60\%$) вмістом CD3+ (18 з 34 осіб), то в ній спостерігається більш виражене підвищення проценту CD56+-клітин ($18,4 \pm 1,6$ проти $12,0 \pm 1,2$ у донорів; $P < 0,01$). Наші попередні дослідження [15] показали, що активність ПКК у хворих на рак значно знижується. Можливо, таке підвищення вмісту CD56+-клітин у цих пацієнтів має компенсаторне значення у відповідь на зниження їх активності. Вміст В-лімфоцитів (CD19+) та імуnoreгуляторний індекс (ІРІ) – співвідношення CD4/CD8 – не відрізняються від показників донорів.

У хворих з доброякісними пухлинами щитоподібної залози відбувається зниження Т-клітин лише за рахунок CD8+-клітин, відповідно збільшується імуnoreгуляторний індекс. Інші показники фенотипу лімфоцитів не відрізняються від норми.

Однією з ознак функціональної активності лімфоцитів, що формують клітинну ланку імунітету, є їх здатність до бласттрансформації під впливом неспецифічних мітогенних стимуляторів. Як уже зазначалося, здатність до проліферації лімфоцитів крові людей при різних видах онкопатології неодноразово значна. Досліджуючи цей показник у хворих на рак ШЗ, ми знайшли, що

Таблиця 1. Вміст у крові лімфоцитів різного фенотипу (%), $M \pm m$

Група обстежених	CD3+	CD4+	CD8+	CD19+	CD56+	ІРІ (CD4/CD8)
Донори (n=23)	65,6 $\pm 2,1$	40,6 $\pm 1,5$	30,6 $\pm 1,4$	11,3 $\pm 0,9$	12,0 $\pm 1,2$	1,4 $\pm 0,1$
Хворі на папілярний РЩЗ (n=34)	58,4 $\pm 1,7^*$ P<0,02	36,0 $\pm 1,4^*$ P<0,05	25,3 $\pm 1,1^*$ P<0,01	12,0 $\pm 0,9$	15,5 $\pm 1,2^*$ P<0,05	1,6 $\pm 0,1$
Хворі на медулярний РЩЗ (n=8)	49,2 $\pm 6,2^*$ P<0,05	35,0 $\pm 5,6$	22,5 $\pm 4,3$	10,4 $\pm 1,7$	13,3 $\pm 2,1$	1,6 $\pm 0,4$
Хворі з доб- роякісними пухлинами ЩЗ (n=24)	58,0 $\pm 2,7^*$ p<0,05	37,9 $\pm 1,7$	23,4 $\pm 2,0^*$ P<0.01	12,2 $\pm 1,1$	11,5 $\pm 1,3^{**}$ P<0,05	2,0 $\pm 0,3$

Примітка: * – зміни вірогідні порівняно з донорами;

** – зміни вірогідні порівняно з хворими на папілярний РЩЗ.

Таблиця 2. Проліферативна активність лімфоцитів крові в реакції бласттрансформації з неспецифічними мітогенами (індекс стимуляції), $M \pm m$

Група обстежених	ФГА	КонА	ЛПС
Донори (n=43)	3,78 $\pm$ 0,17	3,08 $\pm$ 0,16	2,10 $\pm$ 0,11
Хворі на папілярний РЩЗ (n=32)	2,40 $\pm$ 0,11* P<0,001	2,00 $\pm$ 0,10* P<0,001	1,49 $\pm$ 0,07* P<0,001
Хворі на медулярний РЩЗ (n=8)	2,19 $\pm$ 0,20* P<0,001	1,97 $\pm$ 0,23* P<0,001	1,65 $\pm$ 0,24
Хворі на доброякісні пухлини ЩЗ (n=31)	3,30 $\pm$ 0,17 P<0,05	2,62 $\pm$ 0,13 P<0,02	1,74 $\pm$ 0,06 P<0,02

Примітка: * – зміни вірогідні порівняно з донорами.

лімфоцити периферичної крові хворих на папілярний РЩЗ мали меншу здатність проліферувати під впливом неспецифічних мітогенів, ніж у донорів (табл. 2). Ці дані співзвучні з результатами досліджень К.-У. Liaw із співавторами [5], які теж констатували зниження здатності до проліферації лімфоцитів периферичної крові хворих на РЩЗ. При доброякісних пухлинах ЩЗ зменшення проліферативної активності лімфоцитів периферичної крові пацієнтів виражено меншою мірою, хоча статистично вірогідно.

Дослідження хворих з медулярною формою РЩЗ показало, що у цієї групи хворих відбувається статистично суттєве зниження вмісту CD3+-лімфоцитів, а для CD4+ і CD8+ – знижені середні значення, але статистично суттєвої різниці не спостерігається через велике значення середньої квадратичної похибки (мала вибірка – 8 осіб). Відповідь на ФГА та КонА у таких пацієнтів була також меншою, ніж у донорів. Але на відміну від папілярної форми РЩЗ, вірогідних змін в проліферації лімфоцитів у відповідь на стимуляцію ЛПС не відзначалося.

Таким чином, результати наших досліджень засвідчують, що при злоякісних пухлинах ЩЗ спостерігається пригнічення клітинної ланки імунологічного захисту, яке проявляється зменшенням вмісту у крові всіх субпопуляцій Т-клітин, а також зниженням проліферативної активності лімфоцитів у відповідь на неспецифічні мітогени. Наші результати узгоджуються з даними авторів [5], які стверджують, що при різних типах неоплазії страждає клітинна ланка

імунітету, а показники гуморального імунітету суттєво не змінюються. Цим підтверджується думка, що імунний контроль щитоподібної залози може бути тим механізмом, що стримує прогресування хвороби, а його порушення пов'язані з нездатністю імунної системи розпізнати ракову клітину чи ефективно зруйнувати вже розпізнану, тобто у таких хворих існує дефект імунологічного розпізнавання [6].

Висновки

1. При папілярній формі РЩЗ знижується вміст СД3+-лімфоцитів за рахунок СД4+- і СД8+-клітин, а також збільшується вміст СД56+-клітин. Проліферативна відповідь на ФГА, Кона та ЛПС зменшена.
2. При медулярній формі РЩЗ знижується вміст СД3+-лімфоцитів та проліферативна відповідь на ФГА та Кона.
3. При доброякісних пухлинах ЩЗ зменшується вміст СД3+-лімфоцитів за рахунок СД8+. Проліферативна активність лімфоцитів у відповідь на ФГА, Кона та ЛПС була дещо меншою, ніж у донорів.

Література

1. Tuttle R.M., Becker D.V. The Chernobyl accident and its consequences. Update at the millenium // *Semin. Nucl. Med.* 2000, 30, 133-142.
2. Williams D. Thyroid cancer and the Chernobyl accident // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1996, 81, 6-9.
3. Присяжнюк А.Е., Грищенко В.Г., Федоренко В.Г. и др. Эпидемиологическое изучение злокачественных новообразований у пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. Итоги, проблемы и перспективы // *Международный журнал радиационной медицины.* 1999, № 2, 42-50.
4. Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф. Рак щитовидной железы у детей. Последствия аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Медицина, 1996. 206 с.
5. Liaw K.-Y., Yao C.-C., Chen Y.-C., Deng J.-S. Impaired cell-mediated immunity function in thyroid cancer // *Cancer.* 1980, 46, 285-288.
6. Baker J.R. Immunological aspects of cancer arising from thyroid follicular cells // *Endocr. Rev.* 1993, 14, N 6, 729-746.
7. Гриневич Ю., Процюк В., Бендюг Г. и др. Изучение гормонального и иммунного статуса у больных РЩЗ после тиреоидэктомии и коррекций выявленных изменений // *Тез. 2 съезда онкологов стран СНГ. К., 2000, с. 474.*
8. Астахов Л.Н., Воронцова Т.В., Демидчик Е.П. и др. Некоторые особенности иммунологического статуса у детей, больных раком щитовидной железы // *Віддалені наслідки опромінення в імунній та гомеопатичній системі: Тез. наук.-практ. конф. К., 1996, 66-67.*
9. Чернишов В.Т., Вихованець Є.В., Антипкін Ю.Т., Клименко О.Т. Взаємозв'язок між фенотипом лімфоцитів периферичної крові та даними ультразвукового дослідження щитовидної залози у дітей та підлітків, які зазнали опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС // *Лікарська справа.* 2001, № 1, 23-26.
10. Коваленко А.Е. Замотаева Г.А. Омельчук А.Н. и др. // *Оценка иммунного статуса больных с новообразованиями щитовидной железы // Эндокринология.* 2001, 6 (додаток), с. 131.
11. Замотаева Г.А. Чеботарьов В.Ф. Эндокринна функція тимусу у дітей та підлітків з доброякісною патологією щитовидної залози // *Эндокринология.* 2000, 5, № 1, 35-39.
12. Гриневич Ю.Я., Бендюг Г.Д., Югрінова А.Г. та ін. Особливості взаємозв'язку ендокринної функції тимуса з іншими залозами внутрішньої секреції при онкопатології щитовидної залози // *Матер. X з'їзду онкологів України. К., 2001, с. 79.*
13. Фримель Г. Иммунологические методы. М.: Медицина, 1987. 472 с.
14. Пинчук В.Г., Глузман Д.Ф. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии. К.: Наукова думка, 1990. 230 с.

15. Чеботарев В.Ф., Комиссаренко И.В., Замотаева Г.А. и др. Иммунный статус больных различного возраста с новообразованием щитовидной железы // Клінічна хірургія. 2000, № 8, 40-42.

Иммунофенотип и пролиферативная активность лимфоцитов периферической крови у пациентов с опухолями щитовидной железы

Г.А.Замотаева, Д.С.Сидоренко, А.Л.Синельникова, Л.М.Сквирская

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

Исследовали популяционный состав и способность к пролиферации под действием неспецифических митогенов лимфоцитов периферической крови людей с опухолями щитовидной железы. Обнаружено снижение содержания Т-клеток (CD3+) за счет Т-хелперов (CD4+) и Т-цитотоксических клеток/супрессоров (CD8+), и увеличение содержания естественных киллеров (CD56+) у больных папиллярным раком щитовидной железы. У пациентов с доброкачественными опухолями снижено содержание CD3+-клеток лишь за счет CD8+. Установлено снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на стимуляцию конканавалином А, фитогемагглютинином и липополисахаридом при папиллярной карциноме и доброкачественных опухолях. У больных с медулярным раком щитовидной железы снижены уровень CD3+-лимфоцитов в крови и пролиферативный ответ на фитогемагглютинин и конканавалин А.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярный рак щитовидной железы, медулярный рак щитовидной железы, фенотип лимфоцитов, реакция бласттрансформации.

Immunophenotype and proliferative activity of peripheral blood lymphocytes in patients with thyroid tumors

G.A.Zamotaeva, D.S.Sidorenko, A.L.Sinelnikova, L.M.Skvirska

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

Phenotype and proliferative capacity of peripheral blood lymphocytes in thyroid tumors patients were investigated. Lowering of T-cells (CD3+) content at the expense of T-helpers (CD4+) and T- cytotoxic cells/suppressors (CD8+) and an increase in the content of natural killer cells (CD56+) in patients with papillary thyroid cancer was found. Persons with non-malignant tumors had a decrease in T-cells only owing to CD8+. A decreased proliferative response to phytohemagglutinin, concanavalin A and lipopolysaccharide in patients with papillary carcinoma and non-malignant tumors was established. Patients with medullary carcinoma had a decreased content of CD3+ lymphocytes and proliferative response to phytohemagglutinin and concanavalin A.

Key words: thyroid, papillary thyroid cancer, medullary thyroid cancer, lymphocyte phenotype, reaction of blasttransformation

(Надійшла 9.09.2003)

СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ І ВТОРИННИМ ЕНДОКРИННИМ ОСТЕОПОРОЗОМ

С.Т. Зубкова, О.В.Булат*

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

Вивчався стан серцево-судинної системи та взаємозв'язок порушень кальцієвого гомеостазу з гемодинамічними показниками у хворих на гіпер- та гіпотиреоз. Дослідження проводилось з використанням електрокардіографії, полікардіографії та реоенцефалографії. Зміни функціонального стану щитоподібної залози супроводжувалися фазовими зрушеннями серцевого циклу, що характеризувалися наявністю синдромів гіпер- або гіподинамії, а також змінами еластичності та тонуусу судин мозку. Встановлено вплив рівня кальцію на тривалість електричної систоли та еластичні властивості судин.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб, гіпотиреоз, рак щитоподібної залози, обмін кальцію, електрокардіографія, полікардіографія, реоенцефалографія.

За даними ВООЗ, остеопороз (зменшення маси скелету) вважається нагальною медико-соціальною проблемою сьогодення і за поширеністю посідає третє місце після серцево-судинних захворювань та цукрового діабету. Гормональний дисбаланс, що виникає при ендокринній патології, є суттєвим чинником ризику остеопорозу [1-5].

Встановлено тісний зв'язок між кістковою масою, ризиком виникнення переломів кісток та тривалим надлишком тиреоїдних гормонів в організмі.

Гіпертиреоз призводить до посилення кісткового обміну, що проявляється підвищенням показників кісткового формування та резорбції. При зниженні функції щитоподібної залози, навпаки, процеси кісткового ремоделювання уповільнюються у 2-3 рази [6].

Порушення кальцієвого обміну відіграє неабияку роль не лише в процесі виникнення патології опорно-рухового апарата, але й у розвитку серцево-судинної патології. Так, при значному збільшенні концентрації іонів кальцію (Ca^{++}) в крові може виникати порушення ритму та провідності серця.

З метою вивчення впливу гомеостазу кальцію на серцево-судинну систему при патології щитоподібної залози (гіпер- та гіпофункція) ми досліджували стан серцевої та мозкової гемодинаміки.

Матеріал та методи дослідження

За допомогою електрокардіографії (ЕКГ), полікардіографії (ПКГ) та реоенцефалографії (РЕГ) обстежено 120 хворих з різною патологією щитоподібної залози та порушенням кальцієвого гомеостазу (використано електрокардіограф 6-НЕК виробництва Німеччини та реограф РА5-01).

Залежно від патології щитоподібної залози пацієнтів було поділено на 3 групи.

1. Хворі на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) – 33 пацієнти (середній вік – $38,0 \pm 5,0$ років).

2. Хворі на гіпотиреоз – 27 чоловік, з яких у 8 був післяопераційний гіпотиреоз, у 19 – спонтанний (середній вік – $52,0 \pm 4,0$ роки).

3. Прооперовані з приводу раку щитоподібної залози (РЩЗ) – 60 пацієнтів (се-

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

редній вік – 21,5±8,0 років). Пацієнти зазначеної групи обстежувалися через 2 міс після тиреоїдектомії.

Як відомо, ЕКГ – поширений метод дослідження, що дозволяє виявити різноманітні збої ритму та провідності серця, гіпертрофію його відділів, порушення електролітного балансу тощо. Зміни концентрації та співвідношення вмісту електролітів, зокрема Ca^{++} , у внутрішньоклітинній та позаклітинній рідині можуть спричинити порушення провідності та ритму серця. Переміни концентрації Ca^{++} у плазмі крові мають певні ЕКГ-ознаки. Так, при гіперкальціємії інтервал Q-T скорочується, а при гіпокальціємії, навпаки, подовжується.

Щодо ПКГ, то цей інформативний функціональний метод дозволяє здійснювати повну диференціацію серцевого циклу. Фазові синдроми, що виявляються за допомогою цього методу, характеризують обмінно-енергетичні процеси у міокарді. Розрахунок показників фазової структури серцевого циклу здійснювався за методикою Блюмберга-Карпмана.

Стан судин мозку визначався методом РЕГ у фронто-мастоїдальному (FM) та окципіто-мастоїдальному (OM) відведеннях. Аналізу піддавалися найбільш інформативні показники: реографічний індекс (PI) – відображає відносну величину пульсового кровонаповнення на певній ділянці судинного русла; швидкість поширення пульсової хвилі (Q-x) – свідчить про еластичність судин; дикротичний індекс (ДІ) – характеризує величину опору судин середнього та дрібного калібру.

Результати дослідження та їх обговорення

За аналізом ЕКГ у пацієнтів першої групи встановлено збільшення амплітуди зубців Т і Р у I-III стандартних та V2-V6 грудних відведеннях. Частота скорочення серця (ЧСС) у 15 хворих мала тенденцію до тахікардії (88-93 уд. за хв), що вказує на підвищення симпатoadреналової чутливості серця, опосередковане збільшенням β -адренергічних рецепторів [7].

У хворих другої групи було зареєстровано зниження амплітуди зубців Т і Р у правих грудних відведеннях (V1-V3), рідше – у лівих (V4-V6). У трьох хворих цієї групи зубець Т був двофазний. ЧСС у 18 хворих мала тенденцію до брадикардії (57-63 уд. за хв), тобто виявлялися ознаки, що характерні для цієї патології [8, 9].

У хворих третьої групи встановлено зниження амплітуди зубців Р і Т в грудних відведеннях, у 8 пацієнтів відмічалася двофазність зубців Т, що свідчить про значне порушення метаболізму в міокарді. У 14 хворих було виявлено тенденцію до брадикардії (ЧСС – 60-65 уд. за хв), у 8 – незначну брадикардію (ЧСС – 51-59 уд. за хв), у 5 – помірну (ЧСС 45-50 уд. за хв).

За даними ПКГ, в усіх групах обстежених були наявні зміни фазових структур серцевого циклу, які відповідали певному рівню обмінно-енергетичних процесів у міокарді (табл. 1).

Так, у 20 хворих на ДТЗ виявлено фазовий синдром гіпердинамії – зменшення фази ізометричного скорочення (ФІС), скорочення періодів вигнання (ПВ) та напруги (ПН).

У 15 хворих на гіпотиреоз, навпаки, функція щитоподібної залози була знижена, що проявлялося зрушеннями серцевого циклу у бік гіподинамії (подовження ФІС, ПВ, ПН).

У решти пацієнтів першої та другої груп показники фазової структури систоли лівого шлуночка істотно не змінювалися.

Таблиця 1. Показники фазової структури серцевого циклу залежно від типу змін функції щитоподібної залози

Показники	1 група (ДТЗ)	2 група (Гіпотиреоз)	3 група (РЩЗ)
ЧСС	96,5±5,0	75,5±4,0*	64,0±5,0*
ПН	0,085±0,006	0,110±0,009*	0,150±0,002*
ФІС	0,020±0,002	0,034±0,006*	0,051±0,001*
ПВ	0,227±0,013	0,256±0,007*	0,256±0,002*

Примітка: * – $P < 0,05$ у порівнянні 1 та 2, 1 та 3 груп.

У хворих третьої групи (53 особи) порушення фазової структури систоли лівого шлуночка були неоднотипні. Так, синдром гіподинамії був встановлений у 42 пацієнтів. У 4 хворих зафіксовано фазовий синдром гіподинамії II ступеня (подовження ФІС, зменшення ПВ), у 1 пацієнта – фазовий синдром гіподинамії I ступеня (подовження ФІС, ПВ), у 1 – синдром навантаження об'ємом (зменшення ФІС, подовження ПВ). У 5 обстежених відмічалася тенденція до фазового синдрому гіпердинамії.

Під час аналізу реоенцефалограм (табл. 2) у більшості хворих (75 %) виявлено порушення еластичності та тонуусу судин, незалежно від характеру порушення функції щитоподібної залози.

Таблиця 2. Показники РЕГ залежно від типу порушень судинного тонуусу та функціонального стану щитоподібної залози

Група обстежених		ФМ-відведення			ОМ-відведення		
		РІ, відн.од.	Q-х, с	ДІ, відн.од.	РІ, відн.од.	Q-х, с	ДІ, відн.од.
Група контролю							
	M	1,49	0,173	51,0	1,33	0,176	53,0
	m	0,12	0,006	3,0	0,05	0,008	0,50
ДТЗ ВК	M	0,74	0,220	60,0	0,75	0,216	41,90
	m	0,18	0,029	5,0	0,03	0,014	3,0
	P	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
ВД	M	2,67	0,239	32,0	2,25	0,230	55,0
	m	0,25	0,003	6,0	0,30	0,035	3,0
	P	<0,001	<0,005	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05
Гіпотиреоз ВК	M	0,78	0,286	61,0	0,78	0,230	59,0
	m	0,05	0,013	2,0	0,10	0,005	1,25
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ВД	M	1,90	0,190	39,0			
	m	0,18	0,008	6,0			
	P	<0,05	<0,05	<0,05			
РЩЖ							
	M	0,89	0,196	48,0	1,48	0,240	44,0
	m	0,08	0,009	4,0	0,08	0,009	0,80
	P	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка: P – розбіжності дійсні порівняно з групою контролю;
ВК – вазоконстрикція; ВД – вазодилатація.

У хворих на ДТЗ та гіпотиреоз частіше спостерігалися зміни в басейні зовнішньої сонної артерії (ФМ-відведення) за типом вазодилатації, що помічалося у збільшенні РІ. При вазоконстрикції, навпаки, значення РІ зменшувалося. Показники ДІ були різнонаправленими, незалежно від стану кровонаповнення судин. Зниження ДІ можна пояснити підвищенням тонуусу артеріальних судин, а збільшення цього показника може вказувати на зниження тонуусу артеріальних судин або підвищення тонуусу вен.

У вертебро-базиллярному басейні (ОМ-відведення) зміни показників РІ, ДІ, Q-х мали таку ж спрямованість.

У групі хворих, що були прооперовані з приводу раку щитоподібної залози, було виявлено вазоконстрикцію в обох судинних басейнах мозку, що підтверджувалося зниженням РІ, збільшенням Q-х та ДІ.

На думку дослідників [10], зрушення кальцієвих взаємодій може змінювати скоротливі ефекти судин. Сам процес скорочення у судинних м'язах здійснюється внаслідок взаємодії актину з міозином за обов'язкової участі кальцію. Від зміни концентрації Ca^{++} у мембранах залежить їх потенціал та чутливість клітини до фізіологічних речовин. Встановлено, що вазомоторні відповіді судинної стінки на вплив катехоламінів тісно пов'язані з вмістом у ній іонів Ca^{++} . Вазоконстрикторні та вазодилататорні ефекти корелюють з балансом Ca^{++} . Вазодилатація завжди супроводжується втратою Ca^{++} судинною стінкою.

Таким чином, зміни функціонального стану щитоподібної залози незалежно від характеру патології (гіпер- або гіпотиреоз) супроводжуються порушенням стану судин мозку, що обумовлює низку клінічних проявів. Знання типу судинних змін може визначити диференційований підхід для призначення корегуючої терапії.

Порушення кальцієвого гомеостазу спричиняється різноманітними патологічними станами. Концентрація кальцію у плазмі крові регулюється з високою точністю: зміна її лише на 1 % включає механізми, котрі забезпечують її рівновагу. Підтримка позаклітинної концентрації іонів кальцію має велике значення для функціонування скелетних та серцевого м'язів. Переміщення Ca^{++} між цитозолем та саркоплазматичним ретикулулом регулює процеси скорочення та розслаблення м'язів.

Відомо, що зміни концентрації електролітів у поза- та внутрішньоклітинній рідині можуть спричинити появу численних порушень провідності та серцевого ритму. Так, гіпокальціємія знижує скоротливу спроможність серцевого м'яза, загострюючи таким чином серцеву недостатність. Гіперкальціємія викликає підвищення збудливості міокарда, що призводить до порушень ритму в межах від шлуночкових екстрасистол до миготливої аритмії.

У 25 хворих на ДТЗ та гіпотиреоз ми порівняли вміст Ca^{++} у плазмі крові та величину інтервалу Q-T, який відображає електричну систолу лівого шлуночка. При зниженні рівня Ca^{++} у плазмі крові простежувалося подовження інтервалу Q-T, незалежно від функціонального стану щитоподібної залози. Так, при зниженні Ca^{++} до $1,98 \pm 0,08$ ммоль/л Q-T дорівнював $0,380 \pm 0,004$ с. При нормальному рівні Ca^{++} ($2,25 \pm 0,03$ ммоль/л) Q-T складав $0,360 \pm 0,003$ с ($P < 0,05$), що було близьким до контрольних показників ($0,338 \pm 0,002$ с).

Окрім того, у 50 % хворих з вазоконстрикцією судин мозку відмічалася тенденція до подовження Q-x ($0,223 \pm 0,029$ с, $P < 0,05$), а у хворих з вазодилатацією – скорочення Q-x ($0,165 \pm 0,003$ с) при зменшенні Ca^{++} у плазмі крові ($1,90 \pm 0,04$ ммоль/л), $P < 0,05$.

Контрактильність клітин гладеньких м'язів залежить від концентрації внутрішнього та іонізованого кальцію плазми, що впливає на електричну активність мембран. При низькому рівні Ca^{++} у плазмі стабільність мембран змінюється, вони стають уразливішими, підвищується їх збудливість, знижується поріг деполяризації і, як наслідок, змінюється тонус гладеньких м'язів судинних стінок [11, 12], котрий знаходиться у протилежній залежності від концентрації Ca^{++} у плазмі (13).

Отже, простежений нами взаємозв'язок між деякими показниками ЕКГ, РЕГ та вмістом Ca^{++} у плазмі крові може вказувати на вплив цього іону на пружно-еластичні властивості судин та електричну стабільність міокарда.

Висновки

1. Аналіз фазової структури систоли лівого шлуночка встановив фазові зрушення (за типом гіпо- та гіпердинамії), що залежать від функціонального стану щитоподібної залози та можуть вказувати на обмінно-енергетичні порушення у міокарді.

2. Розлади функціонального стану щитоподібної залози (гіпо- або гіпертиреоз) супроводжуються у більшості хворих змінами еластичності та тону судин мозку (вазоконстрикція або вазодилатація) у системі вертебро-базиллярного басейну та зовнішньої сонної артерії.

3. Встановлено вплив рівня іонів кальцію у плазмі крові на тривалість електричної систоли та еластичні властивості судин.

Література

1. Morris H.A., Leughlin O., Maso K.A. et al. The effect of ooforectomy on calcium homeostasis // *Bone*. 1995, 17, 1693-1745.
2. Мощиль А.И., Воложин А.И., Сметник В.П. Состояние минерализованных тканей и пародонта у женщин с нарушением функции яичников // *Акушерство и гинекология*. 1991, N 10, 71-74.
3. Олійник В.А., Поворознюк В.В., Терехова Г.М. Вторинний остеопороз при ендокринній патології // *Пробл. остеології*. 1998, 1, N 1, 54-58.
4. Поворознюк В.В., Подрушняк Е.П., Орлова Е.В. и др. Остеопороз на Украине. К., 1995. 48 с.
5. Подрушняк Е.П. Механизмы развития остеопороза // *Пробл. остеології*. 1998, 1, N 1, 59-64.
6. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. М.: Издатель Мокеев, 2000. 196 с.
7. Hammond H.K., White F.C., Buxton I.L.O. et al. Increased myocardial b-receptors and adrenergic responses in hyperthyroid pigs // *Am. J. Physiol.* 1987, 252, H283-H290.
8. Olshausen R., Bischoff S., Kahaly G. et al. Cardiac arrhythmias and heart rate in hyperthyroidism // *Am. J. Cardiol.* 1989, 63, 930-933.
9. Policar R., Burger A.G., Scherer U., Nicod P. The thyroid and the heart // *Circulation*. 1993, 87, 1435-1441.
10. Орлов В.В. Плетизмография. М.: Медицина, 1961. 218 с.
11. Bohr D.F. Cell membrane in hypertension // *News Physiol. Sci.* 1989, 4, 85-88.
12. Dominicz A.F., Bohr D.F. Cell membrane abnormalities and the regulation of intracellular calcium concentration in hypertension // *Clin. Sci.* 1990, 79, 415-423.
13. Безродная Л.В., Свищенко Е.П., Мхитарян Л.С. и др. Роль внеклеточного и внутриклеточного кальция в регуляции артериального давления // *Укр. кардіол. журн.* 1998, N 1, 86-88.

Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с патологией щитовидной железы и вторичным эндокринным остеопорозом

С.Т.Зубкова, О.В.Булат

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

Изучалось состояние сердечно-сосудистой системы, взаимосвязь между нарушением гомеостаза кальция и гемодинамическими показателями у больных диффузным токсическим зобом и гипотиреозом. Исследование проводили с использованием электрокардиографии, поликардиографии и реоэнцефалографии. Изменения функционального состояния щитовидной железы сопровождались фазовыми нарушениями сердечного цикла, что характеризовалось наличием синдрома гипер- или гиподинамии, а также изменениями эластичности и тонуса сосудов мозга. Установлено влияние уровня кальция на продолжительность электрической систолы и показатели эластических свойств сосудов.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, гипотиреоз, рак щитовидной железы, обмен кальция, электрокардиография, поликардиография, реоэнцефалография.

Study of the status of the cardiovascular system in patients with thyroid pathology and secondary endocrine osteoporosis

S.T.Zubkova, O.V.Bulat

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

The authors have studied the status of the cardiovascular system and relationship between calcium homeostasis and hemodynamic parameters in patients with hyper- and hypothyroidism. Investigations were carried out using electrocardiography, polycardiography, and rheoencephalography. Changes in thyroid functional status were associated with phase shifts of cardiac cycle, being characterized by the presence of hyper- and hypodynamia syndromes, as well as by changes in brain vessel elasticity and tension. It has been established that calcium level affected the duration of electric systole and elastic properties of vessels.

Key words: diffuse toxic goiter, hypothyroidism, thyroid cancer, calcium metabolism, electrocardiography, polycardiography, rheoencephalography.

(Надійшла 5.06.2003)

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ГІПЕРТРОФІЧНІЙ ФОРМІ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

Ю.В.Булдигіна*, В.А.Олійник, С.Т.Зубкова

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

У статті розглядається вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на структурно-функціональний стан щитоподібної залози, стан імунної системи у хворих на гіпертрофічну форму автоімунного тиреоїдиту з еутиреозом. Встановлено, що терапія низькоінтенсивним лазерним випромінюванням за розробленою та апробованою методикою призводить до зменшення розмірів зоба у 66,26 % хворих з еутиреозом. При дослідженні імунного статусу хворих у процесі лазерної терапії засвідчені позитивні зміни, що включали зростання рівня Т_ч Е-РУК, зменшення вмісту в крові В-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів, Ig G та зменшення кількості антитіл до тиреоглобуліну. Спостереження у віддалений період не виявили негативних наслідків лазерного лікування. Розміри щитоподібної залози, вміст тиреоїдних гормонів та показники імунного статусу через 6 та 9 міс залишались на рівні, досягнутому в результаті лазерної терапії.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит, гіпертрофічна форма, лазерне випромінювання, еутиреоз, субклінічний та явний гіпотиреоз, імунний статус.

Проблема ефективного лікування автоімунного тиреоїдиту (АІТ) є однією з актуальних в сучасній ендокринології. В першу чергу це пояснюється тим, що захворюваність на АІТ в структурі тиреоїдної патології складає 46 %, а в Україні вона збільшилась за останні 10 років більше, ніж в 10 разів. У зв'язку з несприятливою екологічною ситуацією очікується подальше зростання цієї патології [1-3].

Існуючі методи лікування АІТ – медикаментозний та хірургічний – часто не можуть задовольнити клініцистів, оскільки мають ряд недоліків та обмежень.

Хірургічний метод лікування, що включає резекцію всієї або частини залози, неефективний, оскільки ускладнюється розвитком гіпотиреозу та рецидивів [4-6]. Медикаментозні методи лікування АІТ включають замісну гормональну терапію, вживання глюкокортикоїдів в якості імунодепресантів, використання імуномодуляторів [7, 8]. Однак для отримання позитивних результатів необхідно довготривале та безперервне вживання медикаментозних препаратів, що загрожує виникненням побічних реакцій, передозуванням та поліпрагмазією. Крім того, можливістю клініцистів обмежені у випадках нестерпності хворих до препаратів тиреоїдних гормонів, в осіб літнього віку із супровідною серцево-судинною патологією. Наведені обмеження обґрунтовують пошук нових патогенетичних методів лікування АІТ, що можуть зменшити або виключити несприятливі ефекти медикаментозної терапії.

Останнім часом у клінічній практиці знаходять широке застосування немедикаментозні засоби лікування, серед яких велике розповсюдження отримало використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання.

Відомо, що низькоінтенсивне лазерне випромінювання (НІЛВ) не викликає пошкодження і призводить до фізіологічних змін в організмі, які реалізу-

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

ються в терапевтичний ефект. Лазерне випромінювання має імунотропні, протинабрякові, протизапальні та регенераційні властивості, що відповідає вимогам до патогенетичного лікування АІТ. Нечисленні публікації щодо використання лазерної терапії (ЛЗ-терапії) в лікуванні тиреопатій вказують на її ефективність [9, 10]. Однак не описана сукупність клінічних ефектів з боку структурного та функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ), а також імунної системи на тлі лікування НІЛВ. Не вивчені віддалені результати ЛЗ-терапії і не розроблені чіткі показання до застосування НІЛВ при АІТ.

Мета дослідження: охарактеризувати можливості низькоінтенсивного лазерного випромінювання в лікуванні гіпертрофічної форми аутоімунного тиреоїдиту (ГФАІТ) у стадії еутиреозу шляхом оцінки структурно-функціонального стану ЩЗ та імунологічних показників в процесі лікування і у віддалений період після нього.

Матеріали та методи

Для вивчення впливу НІЛВ на організм хворих на ГФАІТ методом випадкової вибірки були відібрані 89 пацієнтів віком від 16 до 66 років. Тривалість захворювання становила від 1 до 5 років.

В план обстеження пацієнтів входив збір анамнезу, скарг хворих та пальпація ЩЗ. Розміри ЩЗ оцінювались за класифікацією ВООЗ (1988). Для визначення щільності ЩЗ та оцінки динаміки змін її структури в процесі лікування була розроблена система балів: 1 бал – еластична залоза, 2 бали – незначно ущільнена залоза, 3 бали – щільна залоза, 4 бали – залоза кам'яної щільності.

З метою підтвердження діагнозу АІТ до лікування всім хворим виконувалася тонкогількова пункційна аспіраційна біопсія ЩЗ під контролем ехографії.

Для визначення об'єму і структури ЩЗ до і після кожного курсу лікування проводилося ультразвукове дослідження ЩЗ за стандартною методикою з використанням апарату "Toshiba" SS-A-240-A.

Для оцінки впливу НІЛВ на імунологічні показники всім хворим здійснювали комплексне імунологічне обстеження, що відповідає вимогам Меморандуму ВООЗ (1988). Імунологічне обстеження включало оцінку кількості Т- і В-клітин у крові методом Е- і ЕАС-розеткоутворення, визначення рівня імуноглобулінів класів А, М, G у сироватці венозної крові, рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ).

Окрім визначення загальної кількості Е-РУК, підраховували субпопуляції Т-лімфоцитів, які відрізнялись за чутливістю до теофіліну. Рівень основних класів імуноглобулінів (Ig) визначали у сироватці крові методом простої імунодифузії в гелі за Mancini. Для постановки реакції використовувались бар'ячні моноспецифічні антисироватки та стандарти Ig A, Ig M, Ig G (Росія).

Вміст АТТГ визначали радіоімунологічним методом за допомогою стандартного набору фірми "Immunotech" (Чехія), рівень ЦІК – методом селективної преципітації комплексів антиген-антитіло.

Для оцінки функціонального стану ЩЗ досліджувався вміст гормонів у сироватці венозної крові радіоімунологічним методом за допомогою стандартних наборів фірми "Immunotech" (Чехія): загальний тироксин, трийодтиронін, тиреотропін та вільний тироксин.

Аналіз клінічних, гормональних, імунологічних показників, результатів ультразвукового дослідження здійснювався до і після кожного курсу лікування, а також через 6 і 9 міс після закінчення останнього курсу ЛЗ-терапії.

Статистичну обробку даних робили методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента і визначенням вірогідності різниці середніх величин. Різницю вважали вірогідною при $P < 0,05$.

Для лікування хворих на ГФАІТ нами був розроблений та апробований у клініці Інституту метод лікування низькоінтенсивним комбінованим лазерним випромінюванням [11].

Лікування хворих на ГФАІТ здійснювалось за допомогою лазерного апарату "Адепт" з різною довжиною хвилі (0,634 мкм, 0,85 мкм і 1,3 мкм) та потужністю від 2 до 70 мВт контактним та дистанційним способом (в залежності від об'єкта опромінювання), що дозволило забезпечити необхідну глибину проникнення лазерного випромінювання. Лазерним випромінюванням впливали на ЩЗ (1-й спосіб), кров – черезшкірно в ділянках проекції підшкірних вен в ліктьових ямках (2-й спосіб) та акупунктурні біологічно-активні точки (3-й спосіб). Перший спосіб впливу застосовували кожен день,

крім вихідних. Курс лікування складався із 10-15 сеансів в залежності від розмірів і щільності ЩЗ. Вплив на елементи крові здійснювався черезшкірним методом за допомогою почергового опромінювання ліктьових ямок двох рук червоним гелій-неоновим лазером. Лазерну пунктуру виконували гелій-неоновим лазером, використовуючи три групи біологічно-активних точок (БАТ): точки центральних і периферичних імунотопетентних органів, точки загальної тонізації, паравертебральні точки.

Даний спосіб лікування АІТ складався із трьох курсів (по 15 сеансів кожен) з інтервалами між ними в 3 міс. Через 6 міс проводився 4-й курс ЛЗ-терапії. Через 6 та 9 міс після четвертого курсу здійснювався контроль і при необхідності (відсутність стійкої ремісії, імунологічні порушення) курси ЛЗ-терапії повторювались.

Результати та їх обговорення

При обстеженні пацієнтів на ГФАІТ перед лікуванням НІЛВ визначено, що в групі хворих переважали пацієнти з II ступенем зоба і щільною консистенцією ЩЗ. За результатами ультразвукового дослідження об'єм ЩЗ в середньому по групі хворих з еутиреозом перевищував норму (таблиця). Оцінюючи функціональний стан ЩЗ обстежуваних на початку лікування, було відмічено, що в середньому по групі хворих рівень ТТГ складав $4,02 \pm 0,31$ мОд/л, загального тироксину – $75,04 \pm 4,41$ нмоль/л, вільного тироксину – $13,54 \pm 0,44$ пмоль/л, загального трийодтироніну – $1,56 \pm 0,05$ нмоль/л.

При аналізі імуограм хворих було зафіксоване вірогідне зниження відносної кількості Е-РУК, при цьому їх субпопуляційний склад також відрізнявся від рівня здорових осіб: спостерігалось переважне зниження кількості Тч Е-РУК і Тр Е-РУК. Рівень ЕАС-РУК в цій групі вірогідно перевищував норму. Концентрація Ig M і Ig G, АТТГ та ЦІК також була вірогідно вищою, ніж в контрольній групі.

Динаміка змін об'єму ЩЗ (за даними пальпації) в результаті проведення 4-х курсів НІЛВ у пацієнтів з ГФАІТ та еутиреозом була позитивною, що проявлялося у поступовому зменшенні розмірів зоба. До початку ЛЗ-терапії в групі пацієнтів з ГФАІТ переважали хворі з II ступенем зоба (83,14 %), а кількість пацієнтів з Іб ступенем і ІІІ ступенем зоба становила 10,12 % і 6,74 %, відповідно. У процесі ЛЗ-терапії нами було зафіксоване поступове зменшення розмірів ЩЗ (в цілому по даній групі). В результаті 4-х курсів ЛЗ-терапії розміри ЩЗ зменшились у 59 хворих (з 89). У 6 пацієнтів розміри зоба зменшились з ІІІ до ІІ ступеня, у 49 – з ІІ до Іб ступеня і у 4-х пацієнтів розміри зоба зменшились з Іб до Іа ступеня. За даними УЗД було відмічено, що в результаті 4-х курсів терапії НІЛВ об'єм ЩЗ вірогідно зменшився (таблиця). Аналіз обстеження пацієнтів у віддалений період (через 6 і 9 міс) підтвердив стабільність досягнутих результатів. Паралельно зі зменшенням розмірів зоба відмічалось зменшення щільності ЩЗ, яка визначалась пальпаторно.

Зменшення розмірів зоба та “пом'якшення” тканини ЩЗ ми пов'язували із зниженням інтенсивності запального процесу у тканині ЩЗ, зменшенням лім-

Таблиця. Динаміка розмірів щитоподібної залози за даними УЗД в групі хворих з ГФАІТ та еутиреозом (n=89) в залежності від курсу ЛЗ-терапії ($M \pm m$)

Термін обстеження	Права доля ЩЗ (см ³)	Ліва доля ЩЗ (см ³)
До лікування	$21,35 \pm 2,10$	$20,22 \pm 2,40$
Після 1 курсу	$18,70 \pm 1,40$	$16,77 \pm 1,20$
Після 4 курсу	$14,47 \pm 1,70^*$	$12,74 \pm 2,71^*$
Через 6 міс	$13,21 \pm 1,32^*$	$12,81 \pm 0,97^*$
Через 9 міс	$14,10 \pm 2,02^*$	$12,40 \pm 2,30^*$

Примітка: * – $P < 0,05$ – вірогідність змін у порівнянні з вихідними розмірами.

фоїдної інфільтрації та кількості тиреоїдасоціюваної лімфоїдної тканини, зменшенням продукції рістстимулюючих антитіл.

При аналізі показників клітинного імунітету у хворих з ГФАІТ і еутиреозом спостерігалось вірогідне збільшення відносної кількості загальних Т-лімфоцитів та Т_ч Е-РУК. Кількість Т_р Е-РУК суттєво зменшувалась в процесі лікування і не змінювалась через 6 міс після ЛЗ-терапії. Кількість ЕАС-РУК помітно зменшилась наприкінці 3-го курсу ЛЗ-терапії. При контролі через 6 та 9 міс кількість ЕАС-РУК знаходилась в межах норми і була виразно нижчою від початкової. З боку гуморальної ланки імунітету спостерігались наступні зміни: після 4-х курсів ЛЗ-терапії зафіксовано вірогідне зниження кількості ЦІК, яке зберігалось при контролі через 6 та 9 міс після лікування. Вміст Ig G достеменно зменшився в процесі лікування і при контрольних дослідженнях був вірогідно нижчим початкового та знаходився в межах норми. Кількість Ig M значуще знижувалась на початку 4-го курсу і зберігалась на такому ж рівні при контролі через 6 та 9 міс.

Найсуттєвішими для оцінки ефективності лікування були зміни з боку динаміки рівня АТТГ. Після чотирьох курсів ЛЗ-терапії рівень концентрації АТТГ у пацієнтів з еутиреозом вірогідно знизився з 823 ± 120 Од/мл до 314 ± 68 Од/мл ($P < 0,05$). При аналізі результатів у віддаленому періоді було зафіксовано, що через 6 міс після останнього курсу ЛЗ-терапії рівень АТТГ становив 168 ± 48 Од/мл, а через 9 міс – 220 ± 84 Од/мл.

При оцінці рівня концентрації ТТГ і тиреоїдних гормонів у сироватці крові пацієнтів з еутиреозом в процесі ЛЗ-терапії спостерігалась позитивна динаміка. В результаті 4-х курсів лікування рівень ТТГ вірогідно знизився з $4,02 \pm 0,31$ мОд/л до $2,20 \pm 0,25$ мОд/л ($P < 0,05$). При контрольних дослідженнях (через 6 та 9 міс) концентрація ТТГ не підвищувалась.

Паралельно нами було зафіксоване вірогідне ($P < 0,05$) зростання рівня загального тироксину в цій групі вже після 2-го курсу ЛЗ-терапії з $75,04 \pm 4,41$ нмоль/л до $101,61 \pm 2,90$ нмоль/л. В подальшому рівень загального тироксину помітно перевищував вихідні значення і при закінченні 4-го курсу лікування становив $98,60 \pm 2,39$ нмоль/л. Аналіз віддалених результатів показав, що рівень загального тироксину через 6 міс становив $87,52 \pm 3,77$ нмоль/л, а через 9 міс – $86,89 \pm 3,77$ нмоль/л, що вірогідно ($P < 0,02$) перевищувало вихідні значення. Коливання рівня вільного тироксину і трийодтироніну в групі пацієнтів з еутиреозом в процесі лікування були незначними.

Таким чином, використання НІЛВ червоного та інфрачервоного спектру (по розроблених та апробованих технології) в лікуванні ГФАІТ призводить до зменшення розмірів зоба, поліпшення консистенції ЩЗ та нормалізації рівня тиреоїдних гормонів. В результаті застосування НІЛВ відмічались позитивні зміни імунологічного стану пацієнтів, що проявлялись у зростанні вмісту Т_ч Е-РУК, зниженні продукції Ig G, АТТГ та ЦІК. Терапію НІЛВ можна вважати патогенетично обґрунтованою і рекомендувати як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з препаратами тиреоїдних гормонів.

Показаннями для призначення НІЛВ при ГФАІТ можуть бути: нестерпність до препаратів тиреоїдних гормонів, недостатня компенсація гіпотиреозу за неможливості підвищення доз тиреоїдних препаратів, похилий вік пацієнтів, а також наявність супутньої кардіальної патології.

Висновки

1. Вплив поєднаного гелій-неонового та напівпровідникового лазерного випромінювання на різні біологічні структури (щитоподібну залозу, кров, біологічно-активні точки) сприяє корекції імунологічних порушень, частковому відновленню морфологічної структури ЩЗ та поліпшенню її функціонального стану.

2. Низькоінтенсивне лазерне випромінювання є неспецифічним імуномодулятором, який призводить до ліквідації дефіциту теофілінчутливої субпопуляції Т-лімфоцитів, зниження рівня В-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів, антитіл до тиреоглобуліну.

3. Лазерна терапія може використовуватись як самостійний метод лікування гіпертрофічної форми аутоімунного тиреоїдиту або як додатковий метод, що значно підвищує ефективність традиційної медикаментозної терапії.

4. Ефект низькоінтенсивного лазерного випромінювання є пролонгованим, що підтверджується спостереженням за динамікою імунологічних, гормональних та ультразвукових показників через 6 та 9 міс після лікування.

Література

1. Левит И.Д. Аутоиммунный тиреоидит. Южно-Уральское изд-во, 1991. 156 с.
2. Пилипенко Н.И., Афанасьева Н.И. Динамика тиреоидной патологии на востоке Украины за 1984-1994 годы // Тези доп. Українського конгресу радіологів (Київ, 15-18 травня 1995). К., 1995, 179-180.
3. Караченцев Ю.И. Аутоиммунный тиреоидит (сучасні погляди на етіопатогенез та діагностику) // Ендокринологія. 1998, 3, № 2, 203-210.
4. Кудряшов В.К., Гоч Е.М., Плохов В.Н. Хирургическая тактика при хроническом аутоиммунном тиреоидите // Пробл. эндокринологии. 1992, 38, № 2, 29-31.
5. Аширов А.А., Романчишен А.Ф. Отдалённые результаты хирургического лечения аутоиммунного тиреоидита // Хирургия эндокринных желёз: Матер. IV Рос. симпоз. по хирургической эндокринологии (Уфа, 26-28 сентября 1995). Санкт-Петербург, 1995, 8 - 10.
6. Берёзов Х.С. Аутоиммунный тиреоидит: Предисловие. Бишкек, 1996, 5-6.
7. Конач В.М. Клінічні проблеми аутоімунного тиреоїдиту // Лікарська справа. 1999, № 7-8, 38-46.
8. Боднар П.М., Конач В.М., Матюшенко В.В., Прапро О.В. Аутоімунний тиреоїдит: діагностика та лікування // Ендокринологія. 2001, 6, додаток, с. 23.
9. Караченцев Ю. И. Лазерне опромінення в лікуванні аутоімунних тиропатій // Лікарська справа. 1998, № 1, 180-183.
10. Булдыгина Ю., Зубкова С., Шляхтыч С. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения у больных гипертрофической формой аутоиммунного тиреоидита и субклиническим гипотиреозом // Ліки України. 2001, № 3, 62-63.
11. Зубкова С.Т., Олійник В.А., Епштейн О.В., Булдыгіна Ю.В. Спосіб лікування аутоімунного тиреоїдита: патент 94076316 МКИ А61N5/06, Україна. Заявл. 20.07.94; Опубл. 30.09.96. Бюл. №3, с. 2.

Клиническая оценка эффективности лазерной терапии при гипертрофической форме аутоиммунного тиреоидита

Ю.В. Булдыгина, В.А. Олейник, С.Т. Зубкова

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

В статье рассматривается влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на структурно-функциональное состояние щитовидной железы и иммунной системы у больных с гипертрофической формой аутоиммунного тиреоидита и эутиреозом. Установлено, что терапия низкоинтенсивным лазерным излучением по разработанной и апробированной нами методике приводит к уменьшению размеров зоба у 66 % больных. При исследовании иммунного статуса больных в процессе лазерной терапии выявлены положительные изменения, заключающиеся в увеличении уровня Т_ч Е-РОК, снижении содержания в крови В-лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов, Ig G и уменьшении количества антител к тиреоглобулину. Наблюдение в отдалённый период не выявило негативных последствий лазерного лечения. Размеры щитовидной железы, уровни тиреоидных гормонов и показатели иммунного статуса через 6 и 9 мес после лечения оставались на уровне, достигнутом в результате ЛЗ-терапии.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма, лазерное излучение, эутиреоз, субклинический и явный гипотиреоз, иммунный статус.

The clinical evaluation of the laser therapy efficacy in the hypertrophic form of autoimmune thyroiditis

Yu. Buldygina, V.Olejnik, S.Zubkova

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

The influence of low-intensive laser radiation on the structural and functional status of the thyroid gland in patients with hypertrophic form of autoimmune thyroiditis and euthyroidism is considered in this paper. After the conducted laser therapy according to the developed and tested method it was determined that the low-intensive laser therapy resulted in the reduction of goiter size in 66 % of patients. The positive changes consisting in the increase of the level of theophylline sensitive cells, reduction of b-lymphocytes in blood, circulating immune complexes and reduction of the quantity of antibodies to thyroglobulins were revealed during the research of autoimmune status of patients in the process of laser therapy. The negative dynamics was not revealed during the follow-up. The size of the thyroid gland, levels of thyroid hormones and indices of the immune status 6 and 9 months after treatment remained at the level reached as a result of laser therapy.

Key words: autoimmune thyroiditis, hypertrophic form, laser radiation, euthyroidism, subclinical hypothyrosis, immune status.

(Надійшла 03.02.2003)

ОСОБЛИВОСТІ ДИСФУНКЦІЇ НАДНИРНИКІВ У ХВОРИХ З МЕНІНГІОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

М.С.Кваша*

Інститут нейрохірургії ім. А.П.Ромоданова АМН України, 04050 Київ, Україна

У статті проаналізовані клінічні, інструментальні і лабораторні дослідження у 52 хворих (41 жінки і 11 чоловіків) з менінгіомами головного мозку (МГМ), у 28 з яких виявлена дисфункція наднирників (ДН). Визначено діагностичні критерії гіперфункції наднирників і недостатності наднирників, наведені детальні клініко-морфологічні дані крайнього прояву ДН у хворих з МГМ – крововиливу в наднирники. Показана частота і виразність ДН у хворих з МГМ різної локалізації, гістоструктури, розмірів пухлини, характеру і напрямку росту пухлини, характеру дислокації серединних структур мозку. Виділено 2 типи функціонального стану гіпоталамуса у хворих на МГМ з ДН. Отримані результати дозволили визначити раціональну тактику комплексної терапії хворих на МГМ з ДН в залежності від функціонального стану гіпоталамуса до, під час операції і в післяопераційному періоді, що сприяло зниженню післяопераційної смертності, інвалідності і підвищенню якості життя хворих.

Ключові слова: менінгіоми головного мозку, синдром гормональних порушень, гіпер- і гіпофункція наднирників.

Діагностика і лікування менінгіом головного мозку пов'язана з великими труднощами. Під впливом пухлини та операції в організмі відбуваються різноманітні зміни [1-3], виявляючи які ми прагнемо коригувати їх. Встановлено, що результат оперативного втручання залежить від стану адаптаційних систем організму, у першу чергу, від адекватної реакції наднирників на операційний стрес.

Важливість вивчення дисфункції наднирників визначається, головним чином, невідповідністю між технічними можливостями повного видалення МГМ і розвитком синдрому гормональних порушень (СГП), що мають місце до операції, виникають під час операції чи у післяопераційному періоді, і часто є головними у його перебігу та нерідко призводять до негативних наслідків [2, 4, 5]. Важливе значення в генезі ДН має не виявлений до операції прихований СГП [3, 4].

При МГМ порушується нормальна діяльність наднирників, секреція глюко- і мінералокортикоїдів, а, отже, і регульованих ними водно-електролітного, вуглеводного і білкового обмінів, порушується функціонування тканин і органів. Гіперфункція наднирників (ГН), а особливо недостатність наднирників (НН) і крововилив в наднирники (КН) – важкі захворювання, що характеризуються різними ендокринними, соматичними і неврологічними розладами у хворих на МГМ.

Основною причиною НН є атрофія кори наднирників внаслідок тривалої гормональної терапії, інфекцій (ревмоваскуліту, гломерулонефриту, хронічного тонзиліту), аутоімунних порушень, нерадикальної операції з довготривалим прийомом (у зв'язку з набряком мозку) стероїдів [6]. При НН в надниркових залозах відбувається атрофія клітинних елементів усіх зон кори, але переважно пучкової зони, з лізисом цитоплазми, втратою клітинних меж, пікнозом ядер, осередковим збіднінням ліпідами [3, 6]. Зниження рівня кортикостерої-

*Адреса для листування (Correspondence): Інститут нейрохірургії ім. А.П.Ромоданова АМН України, вул. Мануїльського, 32, 04050 Київ, Україна; факс: (044) 213-95-73

дів супроводжується зменшенням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з підвищеним виділенням натрію і реабсорбцією калію у ниркових каналцях. Внаслідок цих змін порушується метаболізм нервової тканини, розвивається спочатку функціональна, а надалі і тяжка органічна патологія [4, 7, 8].

В основі ГН, навпаки, лежить гіперплазія або гормонально-активна пухлина наднирників з підвищеним виділенням кортизолу і розвитком гіпокаліємії і гіпернатріємії.

Мета даного дослідження – вивчити неврологічні прояви, визначити особливості діагностичних критеріїв та ефективності комплексної терапії хворих з МГМ, які супроводжуються ДН.

Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 52 хворих на МГМ – 41 жінка і 11 чоловіків, віком від 38 до 64 років. За гістологічною структурою пухлини розподілялися так: типові – 31, атипові – 16, анапластичні – 5. Стан 24 хворих був задовільним, 19 – середньої тяжкості з різним ступенем виразності загальноомозкових і осередкових порушень, у 9 – стан був тяжким з переважанням у клінічній картині захворювання грубих порушень загальноомозкового характеру. Всі хворі були оперовані: у 40 – пухлина видалена тотально, у 8 – субтотально й у 4 – частково.

По місцю знаходження 13 МГМ мали базальну і 39 – конвекситальну локалізацію, у 32 випадках пухлини були розташовані на відстані від серединних структур мозку, у 20 – уражали серединні структури або ділянки, що прилягають до них.

Операція в більшості хворих протікала гладко. У 6 випадках спостерігалось зниження артеріального тиску (АТ) до 60 мм рт. ст., у 3 – в момент видалення пухлини АТ протягом декількох хвилин не визначався. Слід зазначити, що крововтрата в усіх пацієнтів була вчасно і адекватно компенсована.

Всі хворі ретельно обстежені, включно з неврологічним і рентгенологічним (КТ і/або МРТ) дослідженням. Всім хворим визначали рівень (до і після операції) еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, електролітів сироватки крові (Na і K), креатиніну, загального білка, глюкози; досліджували показники системи згортання крові – час згортання, протромбіновий індекс, тромботест, фібриноген.

Концентрація кортизолу в крові визначалася радіоімунологічним методом [2, 4] в радіоізотопних лабораторіях Інституту нейрохірургії й Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України до операції – всім 52 хворим вранці, у 9 хворих – під час операції і у 28 хворих – після видалення пухлини, або у випадку надниркового кризу (набір СТЕРОН-І-125, Білорусія).

В якості контролю визначали вміст кортизолу у 10 практично здорових осіб (5 жінок і 5 чоловіків).

Результати та їх обговорення

Характер гормональних порушень залежав від фази захворювання і дозволив виділити два різних типи функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарної системи (ГГС) у хворих на МГМ. У 40 (76,9 %) пацієнтів (з компенсацією хвороби – у 24, субкомпенсацією – у 14 і помірною декомпенсацією – у 2) встановили підвищення функціональної активності ГГС, у 12 (23,1 %) хворих (з помірною – 3 чоловіки і вираженою декомпенсацією – 9 чоловік) – стан функціонального пригнічення її. Клінічний перебіг захворювання при обох станах функціонування ГГС ускладнювався появою гіпоталамо-гіпофізарних кризів. Рівень кортизолу у хворих з підвищенням активності ГГС був вищим ($386,0 \pm 25,3$ нмоль/л, $P < 0,05$), а у хворих з пригніченням системи – нижчим ($179,2 \pm 35,5$ нмоль/л, $P < 0,05$), ніж у здорових людей ($281,0 \pm 20,4$ нмоль/л).

Оперативне втручання, проведене за умов напруження компенсаторно-приспосувальних механізмів головного мозку, нерідко призводило до зриву компенсації – розвитку у післяопераційному періоді гіпоталамо-гіпофізарних кризів, що посилювались наявністю початкової дисфункції ГГС.

Так, у четвертій частини хворих (12 осіб) з підвищеною активністю ГГС

розвинулась гіперергічна форма раннього післяопераційного періоду – підсилалась існуюча до операції гіперфункція ГГС. Характерний симптом гіперергічної форми – порушення свідомості, яке, як правило, не перевищувало оглушення, відмічали у 9 хворих. В післяопераційному періоді рівень кортизолу у них підвищувався ще більше (до операції – $348,7 \pm 54,2$ нмоль/л, після операції – $841,2 \pm 92,5$ нмоль/л, $P < 0,05$).

У хворих зі зниженою активністю ГГС розвиток гіперергічної форми після операційного періоду – підсилення існуючої до операції гіпофункції ГГС – відмітили у двох третин пацієнтів (8 осіб). У цих хворих свідомість в тій чи іншій мірі була збережена, АТ був нижчим середніх показників, знижувався рівень кортизолу у крові (до операції – $184,7 \pm 96,5$ нмоль/л, після операції – $90,4 \pm 20,8$ нмоль/л, $P < 0,05$).

Нормергічна форма післяопераційного періоду відповідала адаптивній реакції на стрес і її спостерігали у більшості хворих (у 28 із 40) з підвищеною активністю ГГС і у третини хворих (4 особи) зі зниженою активністю ГГС. Клінічно нормергічна форма проявлялась помірною артеріальною гіпертензією, підвищенням температури тіла, тахікардією на тлі збереженої свідомості, які регресували протягом перших 3-5 днів після операції і не потребували спеціального лікування. В післяопераційному періоді у цих пацієнтів спостерігали тенденцію до незначного коливання рівня кортизолу у крові у порівнянні з його доопераційним вмістом ($P > 0,05$).

Таким чином, при аналізі отриманих даних було виділено три групи хворих в залежності від характеру реакції кори наднирників на операційний стрес. У першу групу увійшли хворі (12), у яких рівень кортизолу був підвищеним до операції і ще більше підвищився під час її виконання або після оперативного втручання. У другу групу увійшли хворі (32), у яких рівень кортизолу у післяопераційному періоді не змінювався або змінювався мало. Третю групу склали хворі (8), у яких рівень кортизолу був низьким до операції і ще більше знижувався у післяопераційному періоді (порівняно з контрольною групою).

Найчастіше гіпоталамічні розлади спостерігалися у пацієнтів із конвексимальною локалізацією МГМ у ділянці середньої третини верхнього подовженого синуса (у 13 із 39 хворих) і у 7 із 13 хворих з базально-серединною локалізацією.

Перший тип функціонального стану гіпоталамуса проявлявся симптомами підвищення функцій аденогіпофіза, інших залоз внутрішньої секреції, підвищенням тону симпатико-адреналової системи.

Другий тип функціонального стану гіпоталамуса характеризувався симптомами пригнічення його функцій, зв'язаних із ними функцій аденогіпофіза, периферичних залоз внутрішньої секреції, зниженням тону симпатико-адреналової системи. Клінічно це проявлялося латентними ознаками вторинної НН, зниженням резервних можливостей кори наднирників.

До операції СГП виявили у 10 (19,2 %) із 52 хворих на МГМ, причому майже у половини цих хворих він клінічно не проявлявся. Після операції, особливо після перших двох тижнів, істотно зросла питома вага СГП, що був виявлений у 28 хворих (53,8 %).

При клініко-морфологічному дослідженні у 6 (11,5 %) померлих хворих із клінічними ознаками СГП виявлені явища вираженого набряку головного мозку, різні дислокації структур головного мозку, в тому числі зміщення сосочкових тіл, дистрофічні і дегенеративні зміни в діенцефально-гіпоталамічних структурах, а також різноманітні судинні порушення в них, аж до тромбозу судин.

Таким чином, гормональні порушення є досить частими і характерними симптомами у хворих на МГМ. У їх виникненні істотну роль відіграють внутрішньочерепна гіпертензія, набряк мозку і різні види дислокацій структур мозку.

Проявами СГП, особливо після операції, були вторинні ГН і НН.

У 16 із 40 хворих І тип функціонального стану гіпоталамуса із ГН клінічно проявлявся артеріальною гіпертензією і гіпокаліємією з коливаннями рівня кортизолу від 294,5 до 933,7 нмоль/л. Основними і найбільш постійними ознаками його були помірна і висока артеріальна гіпертензія (особливо з підвищенням діастолічного АТ) з гіпертонічними кризами, сильними головними болями, змінами на очному дні, гіпертрофією лівого шлуночка, різкою м'язевою слабкістю, поверхневим диханням і зниженням зору. Внаслідок різкого підвищення АТ і вираженої гіпокаліємії на ЕКГ виявлялось подовження інтервалу Q-T, зниження зубця Т або негативний зубець Т, зменшення інтервалу S-T, збільшення зубця U. Можливим був і розвиток ускладнень кризу: порушення мозкового кровообігу, гостра лівошлуночкова і коронарна недостатність, набряк і крововилив у сітківку ока.

У 8 із 12 хворих з ІІ типом функціонального стану гіпоталамуса виявлені симптоми НН із коливаннями рівня кортизолу від 69,6 до 281,2 нмоль/л. З наростанням НН зменшувався рівень кортизолу, натрію, глюкози у крові, але підвищувався вміст калію. У цих хворих мали місце болі у ділянці серця, схильність до гіпотензії і брадикардії, задишка, гіпергідроз, а також органічна симптоматика (анізокорія, патологічні рефлексії), розвивався синдром ендокринно-гіпотонічної енцефалопатії з притаманними йому гіпотонічними кризами (сінкопальні пароксизми). На ЕКГ відмічалися ознаки дифузного ураження міокарда, зміщення інтервалу S-T нижче ізолінії, негативний зубець Т, передсердно-шлуночкова блокада першого ступеня.

Крайнім проявом дисфункції наднирників був крововилив у надниркові залози. У наших дослідженнях КН виявлено на секції у 6 хворих (11,5 %), оперованих з приводу МГМ. Раніше цей показник досягав 23,9 % [8].

КН частіше мав місце в осіб молодого і середнього віку (у 4 із 6), причому в 2 рази частіше у жінок, ніж у чоловіків. У 4 пацієнтів КН спостерігався при базальній локалізації МГМ, в тому числі у 1 пацієнта – при розташуванні МГМ в ділянці передньої черепної ямки і у 3 хворих – середньої. При конвексимальних МГМ КН виявлені у 2 пацієнтів. Порівняння об'єму оперативного втручання з частотою післяопераційних ускладнень показало, що у хворих із КН у 3 випадках було тотальне, у 2 випадках – субтотальне і в 1 – часткове видалення МГМ.

Розміри КН були різними – від невеликих, ледь помітних оком, до значних. При цьому у 2 хворих відзначалися двобічні крововиливи, у 4 – односторонні, частіше в лівий (3 випадки) наднирник. У 2 пацієнтів мали місце невеликі КН (із залученням мозкового шару без збільшення органа), у 3 хворих – помірні (із дифузним просочуванням мозкового і всіх шарів кори, без різкого збільшення органа) й в 1 – значні (повна деструкція наднирника із збільшенням об'єму органа).

Клініка КН характеризувалася тим, що у 3 хворих був гострий початок, без передвісників – головна біль, болі в животі, в м'язах, нудота, блювота, ціаноз, задишка, адинамія, гіпотонія, крапкові крововиливи в слизові оболонки. КН здебільшого тривав від кількох годин до 2-3 діб, при цьому наростали астения, гіпертермія, з'являлися судоми, розвивався сопор, а потім і кома з наступним смертельним кінцем. З 6 хворих лише в одного КН був єдиною причиною смерті. В більшості випадків КН розвивався на тлі інших ускладнень, частіше – явищ дислокації мозку при порушеннях мозкового кровообігу (3 випадки) і пневмонії (2 випадки).

Характер і частота патологічних порушень у ЦНС і у внутрішніх органах після операції маскували чітку клінічну картину гострої НН у більшості хворих з МГМ.

Прижиттєва діагностика КН була складною. Правильність діагнозу багато в чому визначалася наявністю або відсутністю характерних для цієї патології

клінічних симптомів. У діагностиці КН мали значення ряд чинників, що сприяють КН – попередня і тривала гормональна терапія, складність і довготривалість операції (4-5 ступінь складності), крововтрата (більше 1200 мл), наявність малих ознак НН (астенія, головний біль, ознаки психічної депресії або лабільності) [8].

Однак головний біль, астенія, зміна психіки у хворих на МГМ не могли служити симптомами НН, оскільки ці симптоми були обумовлені основним захворюванням і були практично у всіх хворих на МГМ. Не виявлено нами і наявності гіперпігментації повік і долонь, характерних для НН.

З лабораторних методів дослідження про схильність до гострої НН перед операцією свідчили: зниження у сироватці крові рівня натрію (нижче 140 ммоль/л), підвищення рівня калію (до 5 ммоль/л), збільшення абсолютного числа еозинофілів крові, лімфоцитів і тенденція до гіпоглікемії.

Результати дослідження деяких показників крові до операції і після неї в період, що передував КН, наведені в табл. 1.

Зниження гемоглобіну, еритроцитів і гематокриту в післяопераційному періоді було результатом операційної крововтрати, а помірний лейкоцитоз, лімфоцитопенія і підвищення ШОЕ – звичайними показниками цього періоду.

Додатково були досліджені електроліти сироватки крові (K^+ і Na^+), загальний білок, глюкоза і креатинін до і після операції. Ці дані наведені в табл. 2.

Після видалення МГМ були виявлені помірні зміни електролітного складу крові, що було цілком природним і фізіологічно обґрунтованим, як реакція організму на крововтрату й операційний стрес. Калій був дещо нижчим норми, натрій – в межах норми, але трохи нижчим доопераційного рівня. У післяопераційному періоді значно зменшився загальний білок крові і спостерігалася післяопераційна гіперглікемія; креатинін крові майже не змінювався, що свідчило про нормальну функцію нирок.

Лабораторні дослідження до і після операції складових елементів крові, загального білка, глюкози, креатиніну й електролітів у плазмі крові не виявили яких-небудь змін, характерних саме для КН.

Результати дослідження згортаючої системи крові подані в табл. 3.

Отримані дані дозволяють вважати, що КН не зв'язаний з грубими порушеннями коагуляційних властивостей крові.

Наше дослідження показало, що КН виникали частіше (в 2 рази) при базальній локалізації МГМ, ніж при конвексимальному чи парасагітальному їх розташуванні. КН спостерігався як при радикальному видаленні МГМ, так і при неповному видаленні пухлини. Для розвитку КН мав значення не стільки об'єм операції, скільки операційна травма і ускладнений перебіг післяопераційного періоду, тяжка супутня патологія і стрес.

У 6 хворих з ускладненим перебігом післяопераційного періоду, що померли від КН, рівень кортизолу до операції в середньому складав $205,1 \pm 40,25$ нмоль/л і значно знижувався після операції на 2-5 день, досягаючи рівня від 30,16 до 165,9 нмоль/л, що вказувало на виснаження кори наднирників навіть на тлі високої добової дози (32-64 мг) дексаметазону.

Прихований клінічний перебіг КН пояснювався загальним тяжким станом хворих, в яких розвивалося це ускладнення у післяопераційному періоді. Крім того, КН у багатьох хворих виникав вже після розвитку ряду інших ускладнень, таких як дислокаційні зміни в головному мозку на тлі гострого порушення мозкового кровообігу, пневмонії, тромбоемболії та ін. КН спостерігали при тяжких операціях, тяжкому післяопераційному стані хворих, обумовленому ускладненнями з боку ЦНС і внутрішніх органів. У всіх цих хворих до операції відзначалося зниження функціональної активності надниркових залоз.

Проведені дослідження дозволили виділити у хворих на МГМ із КН два важливих патогенетичних чинники, що пояснюють це ускладнення. Насампе-

Таблиця 1. Показники крові хворих на МГМ із крововиливом в наднирники до і після операції (M±m, P<0,01)

Час визначення	Показники				
	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	Гематокрит, %	Лейкоцити, $\times 10^9/л$	Лімфоцити, %
До операції	136,7±2,1	4,2±0,1	43,9±0,6	6,3±0,2	31,6±1,4
Після операції	98,3±2,4	3,1±0,1	30,6±1,3	12,8±0,3	12,6±1,2
					ШОЕ, мм/год
					10,8±1,1
					42,5±3,9

Таблиця 2. Електроліти, білок, глюкоза і креатинін у хворих з крововиливом в наднирники до і після операції (M±m)

Час визначення	Показники				
	К ⁺ , ммоль/л	Na ⁺ , ммоль/л	Загальний білок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Креатинін, ммоль/л
До операції	4,68±0,06	138,12±0,6	66,8±1,3	4,29±0,08	0,89±0,02
Після операції	3,52±0,10	132,57±1,08	53,3±0,5	10,29±1,3	0,84±0,03

Таблиця 3. Показники згортання крові у хворих на МГМ із крововиливами в наднирники до і після операції (M±m)

Час визначення	Показники		
	Час згортання	Протромбіновий індекс, %	Тромботест, ст.
До операції	4хв21с±17с	96,2±3,6	IV-VI
Після операції	5хв22с±16с	80±2,8	IV-V
			Фібриноген, г/л
			3,40±0,2
			3,61±0,5

ред, КН слід розглядати, як один із проявів генералізованих судинних розладів в організмі при ускладненому перебігу післяопераційного періоду. Крім того, КН свідчить про зрив компенсації в діяльності ендокринної системи при крайній її напрузі у відповідь на потреби організму.

При порівнянні середніх рівнів кортизолу у групах із конвекситальною (39 хворих) і базальною (13 хворих) локалізацією МГМ встановлено, що у пацієнтів із конвекситальною локалізацією пухлини збільшення рівня кортизолу крові виражене значно чіткіше (в 1,6 рази) і статистично вірогідно підвищується ($P=0,05$) уже відразу після операції, в той час як у хворих з базальною локалізацією МГМ рівень кортизолу підвищується у середньому в 1,2 рази тільки через деякий час, у більшості хворих на 5-8 день після операції.

Основною причиною, яка визначала ускладнений перебіг післяопераційного періоду у хворих на МГМ, були крововиливи і размягчення лобно-скронево-підкіркових, гіпоталамічних, стовбурових відділів мозку, обумовлених операційною травмою, порушенням кровопостачання і венозного відтоку. Все це призводить до виникнення рефлексорних порушень гемодинаміки головного мозку з підвищенням судинної проникності і діapedезними крововиливами, ураження гіпоталамо-ретикулярних структур, що обумовили гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову недостатність, вираженням якої став КН.

Що стосується розмірів МГМ, то у 8 хворих їх розміри були меншими 3 см у діаметрі, у 34 хворих – в межах 3-5 см і у 10 хворих – більшими 5 см. При цьому, СГП був виразнішим у хворих із серединною локалізацією МГМ (навіть до 3 см) і при великих розмірах МГМ (більших 5 см) при базальній локалізації їх, а також в ділянці середньої третини верхнього подовженого синуса, що спричиняло компресію гіпоталамічних структур мозку.

При аналізі змін рівня кортизолу в залежності від гістоструктури пухлин встановлено, що реакція наднирників на операційний стрес по своїй виразності у хворих із доброякісними пухлинами як базальної, так і конвекситальної локалізації підвищена, в той же час у хворих із злоякісними МГМ, розташованими навіть на значній відстані від медіанних структур мозку, вона знижена. Достатнє підвищення рівня кортизолу крові спостерігалось тільки у хворих в задовільному стані і стані середньої тяжкості (І тип функціонального стану гіпоталамуса).

Водночас слід зазначити, що нормальна реакція на стрес наприкінці операції відзначена в більшості обстежених, за винятком хворих, що знаходилися у тяжкому стані. Ці дані свідчать про те, що при тяжкому стані хворих (ІІ тип функціонального стану гіпоталамуса) страждають не тільки системи, що регулюють функцію наднирників, але і ті, що регулюють біосинтез глюкокортикоїдів у корі надниркових залоз.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про те, що у хворих на МГМ ступінь підвищення глюкокортикоїдної функції кори наднирників у відповідь на операційний стрес залежить від локалізації, гістоструктури пухлини і стану хворих. Особливої уваги, із практичної точки зору, заслуговують наступні факти: в усіх без винятку обстежених хворих із злоякісними МГМ реакція наднирників на операційний стрес була знижена або відсутня, зниження рівня кортизолу в крові під час операції відзначене також у 7 хворих з доброякісними МГМ базальної локалізації, що пошкоджували медіанні структури мозку або прилягали до них.

Зниження або відсутність реакції наднирників на операційний стрес може призвести до розвитку відносної НН як під час хірургічного втручання, так і в післяопераційному періоді з подальшим розвитком порушень життєвих функцій організму. Це слід враховувати у процесі передопераційної підготовки хворих, під час операції й у найближчому післяопераційному періоді.

Отже, можна говорити про значну поширеність дисфункції наднирників у хворих на МГМ як до, так і особливо після операції. Хірургічне лікування

хворих на МГМ не завжди призводить до відновлення функції наднирників, а в ряді випадків спостерігається поява або навіть наростання ступеня ДН.

У процесі передопераційної підготовки хворим на МГМ з I типом функціонального стану гіпоталамуса забезпечували психоемоційний спокій і проводили заходи щодо стабілізації АТ. При відсутності гіпоталамо-гіпофізарних кризів призначали (під контролем АТ) пророксан по 0,015-0,03 г 3 рази на день або бутироксан по 0,01-0,02 г 3 рази на день, при стабільному підвищенні АТ – проазин по 0,5-1 мг 3 рази на день. Терапію кризів здійснювали із залученням нейролептиків: реланіум (седуксен) по 0,005 г 2-3 рази на день або по 2 мл 0,5 % розчину в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньом'язово (в/м) і/або внутрішньовенно (в/в) повільно, струйно 1-2 рази на день; дімедрол – по 1 мл 1 % розчину, супрастин – по 1 мл 2 % розчину в/м або всередину по 1 табл. 2-3 рази на день.

Основу лікування хворих на МГМ з ДН і II типом функціонального стану гіпоталамуса склала замісна гормональна терапія (кортизону ацетат, гідрокортизон, преднізолон). Добову дозу препаратів розподіляли з урахуванням біологічного ритму секреції глюкокортикоїдів наднирниками. Їх призначали: 1) двічі на день – 2/3 добової дози вранці до 8-9 год і 1/3 увечері до 18-19 год; або 2) тричі на день – 50 % добової дози вранці до 8-9 год, 30 % в 13-14 год і 20 % у 20-21 год.

Напередодні операції при легкому ступені НН кортизону ацетат призначали в дозі 12,5-25 мг на добу. При середньому ступені НН у 8-9 год пацієнтам давали 5-7,5 мг преднізолону, а в 18-19 год – 25 мг кортизону. Хворі із тяжким ступенем НН отримували після сніданку у 8-9 год 5-7,5 мг преднізолону і 5 мг дексаметазону під язик, після обіду в 13-14 год – 25 мг кортизону і після вечері в 20-21 год – 12,5 мг кортизону. Напередодні операції в/м вводили гідрокортизон по 50 мг кожні 8 год.

В день операції – в/м 50-75 мг гідрокортизону, а в ході операції – в/в крапельно 75-100 мг гідрокортизону в 400 мл 5 % розчину глюкози.

Протягом 1-2 доби після операції гідрокортизон вводили в/м по 50-75 мг кожні 6 год, на 3-4 добу – по 50 мг кожні 8 год, на 5-6 добу – по 50 мг 2 рази на день і преднізолон – всередину по 5-10 мг на день. На 7 добу в/м вводили 50 мг гідрокортизону і призначали всередину по 5 мг преднізолону 2-3 рази на день. Крім того, протягом перших 3-4 днів після операції хворим вводили одноразово в/м 4-8 мг дексаметазону. Починаючи з 8 доби хворих переводили на звичайну пероральну замісну терапію в дозах, що вони отримували до операції. У випадку погіршення їх стану, терміново вводили 50-100 мг гідрокортизону або 30-60 мг преднізолону. Після досягнення компенсації дозу гормонів поступово знижували до підтримуючої, мінімально ефективної.

Адекватна замісна гормональна терапія ацетатом кортизону, гідрокортизоном, преднізолоном і симптоматичні засоби (аскорбінова кислота, харчова сіль, ноотропіл, вітаміни B₁, B₆ і E, алое, прозерин та ін.) гальмували наростання симптомів НН і дозволяли досягти клінічної компенсації. Прогноз був сприятливіший у хворих із легкою і середньою тяжкістю НН, в них при лікуванні регресувала практично вся неврологічна симптоматика.

Патогенетично обумовлена гормональна терапія при виконанні оперативного лікування хворих на МГМ із ДН сприяє підвищенню якості життя оперованих пацієнтів.

Висновки

1. Головна роль у генезі гіперергічних реакцій у найближчому післяопераційному періоді належить гіперфункції гіпофізарно-надниркової системи, обумовленої виникненням стійкого ірритативного процесу в утвореннях гіпотала-

мічної ділянки. Тому патогенетично обґрунтованим є застосування нейролептиків, що блокують холін- і адренергічні структури гіпоталамуса у хворих на МГМ із I типом функціонального стану гіпоталамуса.

2. Гіпофункція гіпофізарно-надниркової системи у хворих на МГМ із гіпергічними реакціями є найтяжчим ускладненням, що найчастіше визначає клінічну картину найближчого післяопераційного періоду. Можливість розвитку відносної недостатності наднирників, що наростає під час і після операції, робить патогенетично обґрунтованим застосування глюкокортикоїдних гормонів (замісна гормональна терапія).

3. Клінічні прояви дисфункції наднирників різноманітні – від незначних вегетативно-дієнцефальних приступів до виражених ендокринно-обмінних розладів; час виникнення, частота і виразність симптомів залежать від локалізації і розмірів, характеру і напрямку росту пухлини, виразності супутніх реакцій – набряку головного мозку, локальних і загальних проявів порушення гемо- і ліквородинаміки, а також характеру дислокацій структур головного мозку.

Література

1. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н. Внутрочерепные менингиомы. СПб: Из-во РНХИ им. проф. А.Л.Поленова, 2001. 260 с.
2. Кваша М.С. Комплексное лечение больных с лобно-базальными менингиомами // Український хіміотерапевтичний журнал. 2002, №1 (13), 48-53.
3. Могила В.В. Послеоперационные осложнения у больных с менингиомами головного мозга супратенториальной локализации (клинико-морфологическое исследование): Автореф. докт. дисс. К., 1990. 32 с.
4. Мартынов Ю.С. Нервная система и внутренние органы. Соматоневрологические синдромы. М.: Знание-М, 2001. 239 с.
5. Shalet S.M., Toogood A., Rahim A., Brennan B.M.D. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adult // Endocr. Rev. 1998, 19, 203-223.
6. Бохман Я.В., Мерабишвили В.М., Семиглазов В.Ф. Патогенетические подходы к профилактике и лечению гормонозависимых опухолей. Л.: Медицина, 1983, 184 с.
7. Kepes J. (ed). Meningiomas. Biology, Pathology and Differential Diagnosis. New York: Masson, 1982, p.38.
8. Black P. Meningiomas // Neurosurgery. 1993, 32, 643-657.

Особенности дисфункции надпочечников у больных с менингиомами головного мозга
М.С.Кваша

Институт нейрохирургии им. А.П.Ромоданова АМН Украины, 04050 Киев, Украина

В статье проанализированы клинические, инструментальные и лабораторные исследования у 52 больных (41 женщина и 11 мужчин) с менингиомами головного мозга (МГМ), у 28 из которых выявлена дисфункция надпочечников (ДН). Определены диагностические критерии гиперфункции надпочечников и надпочечниковой недостаточности (НН), детально охарактеризованы клинико-морфологические данные крайнего проявления ДН у больных с МГМ – кровоизлияния в надпочечники. Показана частота и выраженность ДН у больных с МГМ различной локализации, гистоструктуры, размеров опухоли, характера и направления роста опухоли, характера дислокации срединных структур мозга. Выделено 2 типа функционального состояния гипоталамуса у больных с МГМ и ДН. Полученные результаты позволили определить рациональную тактику комплексной терапии больных с МГМ и ДН в зависимости от функционального состояния гипоталамуса перед, во время операции и в послеоперационном периоде, что способствовало снижению послеоперационной смертности, инвалидности и повышению качества жизни больных.

Ключевые слова: менингиомы головного мозга, синдром гормональных нарушений, гипер- и гиподисфункция надпочечников.

Peculiarities of the adrenal dysfunction in patients with brain meningiomas

M.S.Kvasha

A.P.Romodanov Institute of Neurosurgery of AMS, 04050 Kyiv, Ukraine

The article gives the analysis of clinical, instrumental and laboratory investigations of 52 patients (41 women and 11 men) with brain meningiomas (BM), in 28 of them adrenal dysfunction (AD) was found. Diagnostic criteria of adrenal hyperfunction and adrenal insufficiency (AI) were established, clinical and morphologic data on the manifestation of AD – adrenal apoplexy – were characterized in details. The incidence and severity of AD in patients with BM of various localization, histological structure, tumour size, character and direction of tumour growth as well as dislocation of the brain median structures were shown. Two types of the functional status of the hypothalamus were identified in BM and AD patients. The results obtained made it possible to define rational scheme for complex therapy of BM and DA patients irrespective of the functional status of the hypothalamus before, during the operation and postoperatively. This scheme contributes to decreased postoperative mortality and disability rate and improved quality of life of patients.

Key words: brain meningiomas, syndrome of hormonal disorders, hyper- and hypofunction of the adrenals.

(Надійшла 7.05.2003)

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА У МАЛЬЧИКОВ

О.О.Хижняк*, Е.И.Плехова, Т.Н.Сулима, Н.В.Багацкая

Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, 61153 Харьков, Украина

По результатам клинического обследования 220 мальчиков-подростков, которым был поставлен диагноз гипоталамического синдрома пубертатного периода, установлена роль некоторых наследственных и средовых факторов в развитии заболевания. Показано, что тяжесть течения заболевания зависит от сочетания этих факторов. Ведущую роль среди наследственных факторов играет отягощенная наследственность по ожирению, среди средовых факторов – травмы головы и позвоночника, а также патология беременности и родов.

Ключевые слова: гипоталамический синдром пубертатного периода, мальчики-подростки, наследственные факторы, факторы среды.

Гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) – мультифакториальное заболевание, характеризующееся большим разнообразием клинических проявлений. С конца 80-х годов прошлого века существует устойчивое мнение, что ГСПП развивается в подростковом возрасте после перенесенных инфекционных заболеваний, черепно-мозговых травм, на фоне хронической тонзиллярной инфекции или в результате комбинации этих факторов. В свою очередь, нейроэндокринная перестройка детского организма в пубертатном периоде служит пусковым механизмом возникновения заболевания. Указанные факторы могут вызвать первичное поражение гипоталамуса. Вторичное же поражение межучного мозга может развиваться у детей вследствие систематического перекармливания в раннем детском возрасте на фоне конституционального ожирения: при этом имеет значение не только перенапряжение центров гипоталамуса, регулирующих аппетит, но и особенности периферического стероидогенеза, происходящего в жировой ткани при ожирении [1, 2]. Среди неблагоприятных наследственных факторов, влияющих на развитие ГСПП, следует отметить наличие ожирения у одного или обоих родителей.

Эпидемиологические исследования, проведенные в промышленно развитых странах за последнее десятилетие, указывают на рост количества подростков с избыточной массой тела и артериальной гипертензией [3, 4]. За последние годы в результате проведенных фундаментальных исследований по проблеме ожирения были выявлены генетические механизмы, детерминирующие нарушение процессов метаболизма углеводов и жиров в тканях, а также связь ожирения с сахарным диабетом 2 типа и гипертензией [5, 6]. В то же время, эти клинические симптомы являются наиболее характерными и для ГСПП. Поэтому, представилось важным провести количественную оценку вклада наследственных и средовых факторов в этиологию различных вариантов клинического течения ГСПП у мальчиков.

*Адреса для листування (Correspondence): Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків АМН України, просп. 50-річчя ВЛКСМ, 52А, 61153 Харків, Україна

Объект и методы исследования

Для решения поставленной задачи использовали данные клинического наблюдения за 220 мальчиками 10-17 лет, которым в клинике Института охраны здоровья детей и подростков АМН Украины был поставлен диагноз ГСПП. Все обследованные больные были разделены на четыре подгруппы в соответствии с клиническими вариантами течения болезни: 1 – типичный ГСПП; 2 – гипоталамический синдром с ведущим симптомом ожирения; 3 – гипоталамический синдром с ведущим симптомом артериальной гипертензии; 4 – стертая форма [7, 8].

По результатам семейного анамнеза устанавливалась наследственность, отягощенная по гипертонической болезни, ожирению, сахарному диабету 2 типа и патологии щитовидной железы. Среди средовых факторов изучались такие особенности пре- и постнатального онтогенеза, как течение беременности и родов у матерей пробандов, травмы головы и позвоночника, перенесенные нейроинфекции (энцефалит, менингит), заболевания носоглотки (наличие тонзиллита и/или аденоидита и операции по поводу этой патологии) у мальчиков.

Статистическая оценка качественных признаков осуществлялась по критерию Хи-квадрат. Групповые различия по фенотипу оценивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Вклад наследственных и средовых факторов в вариабельность ГСПП-фенотипа анализировался с помощью множественного регрессионного анализа. Все статистические процедуры выполнялись в пакете компьютерных программ "Statgraphics Plus 3.0" (Manugistic Inc. США).

Результаты и их обсуждение

Проведенный ранее системный анализ симптомов и жалоб у больных с ГСПП позволил обосновать существование четырех клинических вариантов этого заболевания [7]. На основании этого была создана экспертная система, позволяющая осуществлять дифференциальную диагностику больных в рамках выделенных нами четырех клинических форм. Было установлено, что основными клиническими признаками, относительно которых происходит объединение больных в кластеры, являются наличие и степень выраженности синдрома артериальной гипертензии и ожирения [8]. Нами было сделано предположение о том, что разнообразие клинических проявлений ГСПП у мальчиков, вероятно, связано с различным вкладом в его этиологию ряда наследственных и средовых факторов.

Теоретической предпосылкой для реализации анализа вкладов наследственных и средовых факторов в развитие ГСПП явилось сформулированное В.М.Гиндилисом и соавторами [9] уравнение генетики наследования полигенных признаков человека. Согласно этому уравнению, "общая или полная фенотипическая дисперсия признака есть в общем случае сумма компонент, каждая из которых отражает определенный тип влияния генетических и средовых факторов на количественное выражение признака и его вариацию".

В математически формализованном виде это уравнение представляет собой уравнение множественной регрессии

$$Y = a_0 + a_1 X^1 + a_2 X^2 + \dots + a_n X^n,$$

где Y – интегральная оценка индивидуального ГСПП-фенотипа,

X^n – вектор набора наследственных и средовых факторов n -го больного,

a_n – коэффициенты множественной регрессии, отражающие относительный вклад определенных наследственных и средовых факторов в объяснение вариабельности фенотипа;

a_0 – константа, определяющая роль других факторов, не связанных с наследственностью и средой, в объяснении вариабельности фенотипа.

В наших исследованиях ГСПП-фенотип представлял собой комбинацию из шести клинических признаков различной степени выраженности: артериаль-

ной гипертензии, ожирения, уровня полового развития, гинекомастии, состояния щитовидной железы и наличия стрий на коже. Индивидуальная количественная оценка ГСПП-фенотипа являлась суммой этих признаков, закодированных в баллах в соответствии со степенью их выраженности. Схема кодирования клинических признаков в баллах представлена в табл. 1.

Дисперсионный анализ показателей ГСПП-фенотипа, вычисленных по вышеуказанной схеме, показал, что среднее значение фенотипа у больных с первой клинической формой достоверно выше ($P < 0,01$) одноименных оценок у больных с второй, третьей и четвертой клиническими формами течения ГСПП. О величине групповых средних оценок ГСПП-фенотипа можно судить по графику, представленному на рисунке.



Рисунок. Дисперсия групповых средних оценок фенотипа больных с различными клиническими формами течения гипоталамического синдрома пубертатного периода у мальчиков.

Для обоснованного выбора тех или иных показателей семейного анамнеза в качестве факторов, влияющих на развитие ГСПП, была проанализирована частота их встречаемости. Результаты представлены в табл. 2. Отмечена высокая частота встречаемости отягощенной наследственности по ожирению, как в целом по всей выборке больных с ГСПП (58,55 %), так и в зависимости от варианта течения заболевания (достоверно чаще ($P < 0,05$) у пациентов 1 и 3 подгрупп). Также зарегистрирована и высокая частота случаев отягощенной наследственности по сахарному диабету 2 типа у мальчиков с ГСПП (достоверно чаще ($P < 0,05$) у больных 1 и 2 подгрупп) и по гипертонической болезни (у больных 1 и 3 подгрупп, $P < 0,05$).

Неравноценно и влияние различных средовых факторов в формировании ГСПП. Имела место сравнительно высокая частота встречаемости патологии родовой деятельности (в 25,6 % случаев) у матерей пробандов, а также травм головы и позвоночника (27,4 % случаев) у самих пробандов.

Для количественной оценки вкладов вышеуказанных наследственных и средовых факторов в развитие ГСПП в целом по всей выборке больных была построена математическая модель множественной регрессии. Эта модель позволила ответить на вопрос, в какой степени взятые нами наследственные и средовые факторы могут объяснить вариабельность характерных для ГСПП фенотипических признаков. Из параметров модели множественной регрессии, представленных в табл. 3, можно сделать заключение о том, какие из взятых нами факторов значимо влияют на вариабельность фенотипа и в какой мере.

Перечисленные выше изучаемые наследственные и средовые факторы объясняют 73,76 % вариабельности ГСПП-фенотипа у мальчиков (табл. 3). Это достаточно высокая степень детерминации, которая позволяет говорить о ведущей роли наследственности в развитии болезни. Статистически значимый вклад

Таблица 1. Схема кодирования основных клинических признаков ГСПП-фенотипа

№ п/п	Клинические признаки	Оценка клинического признака в баллах				
		0	1	2	3	4
1	Артериальное давление	-	Соответствует возрастным нормам	Транзиторно повышено	Стойко повышено САД (>139 мм рт. ст.)	Стойко повыше- но САД(>139 мм рт. ст.), ДАД (>90 мм рт. ст.)
2	Ожирение	нет	1 степени	II степени	III степени	IV степени
3	Гинекомастия	нет	Ложная	Истинная		
4	Уровень полового созревания	-	Задержка	Соответствует возрастным нормативам	Опережение	-
5	Наличие стрий	нет	Стрии белые	Стрии багровые	Стрии смешанные (белые, багровые)	-
6	Размеры щитовидной железы	Нормальные	Диффузный зоб I степени	Диффузный зоб II степени	Аутоиммун- ный тиреои- дит	-

Таблица 2. Частота встречаемости некоторых показателей семейного анамнеза у больных с различными клиническими формами ГСПП

Показатели семейного анамнеза	Частота встречаемости в %				
	В целом по группе	Клинические варианты ГСПП			
		1	2	3	4
Отягощенная наследственность:					
- по ожирению	58,5	66,6	47,6	64,2	58,5
- по гипертонической болезни	26,9	34,5	14,2	42,8	26,8
- по сахарному диабету 2 типа	18,2	24,3	19,0	7,1	9,7
- по заболеваниям щитовидной железы	3,1	2,7	1,6	7,6	2,4
Патология беременности	15,6	16,6	14,2	13,3	16,6
Патология родовой деятельности	25,6	22,5	25	23,5	38,2
Хроническая ЛОР-патология, перенесенные операции тонзилл- и аденотомии	11	15,3	6,25	6,6	11,9
Травмы головы и позвоночника	27,4	33,3	24,5	28,5	31,2
Перенесенные нейроинфекции	3,3	1,29	7,24	0	2,2

Таблица 3. Параметры модели множественной регрессии, построенной по всей выборке больных ГСПП

Наследственные и средовые факторы	Коэффициенты a_n	Уровень значимости Р
Отягощенная наследственность:		
- по ожирению	5,95	0,0001
- по гипертонической болезни	2,16	0,008
- по сахарному диабету 2 типа	4,35	0,0001
- по заболеваниям щитовидной железы	3,32	0,086
Патология беременности	1,35	0,028
Патология родовой деятельности	0,57	0,36
Хроническая ЛОР-патология, перенесенные операции тонзилл- и аденотомии	0,99	0,033
Травмы головы и позвоночника	1,33	0,001
Перенесенные нейроинфекции	2,07	0,25
Коэффициент детерминации модели	73,76%	0,0001

вносит отягощенная наследственность по ожирению, гипертонической болезни и сахарному диабету 2 типа.

На основании анализа коэффициентов множественной регрессии, максимальный вклад из наследственных факторов вносит отягощенная наследственность по ожирению, минимальный – по гипертонической болезни. Из средовых факторов, статистически значимый вклад в вариабельность ГСПП-фенотипа вносят: хроническая ЛОР-патология и операции, перенесенные по этому поводу, травмы головы и позвоночника, и патологическое течение беременности.

В то же время, учитывая различия в частоте встречаемости вышеперечисленных наследственных и средовых факторов, можно предположить перераспределение их вкладов в формирование различных клинических вариантов ГСПП.

Для проверки этой гипотезы были построены регрессионные модели отдельно по выборкам, в соответствии с обозначенными клиническими формами ГСПП. Результаты представлены в табл. 4.

У больных с типичной клинической формой ГСПП имеет место отягощенная наследственность по трем патологиям. Статистически значимым средовым

фактором в развитии заболевания в этой группе были травмы головы и позвоночника.

Таблица 4. Характеристики моделей множественной регрессии, построенных по данным обследования мальчиков с различными клиническими вариантами гипоталамического синдрома пубертатного периода

Клинические варианты ГСПП	Наследственные и средовые факторы	Коэффициенты a_n	Уровень значимости Р
1	Отягощенная наследственность:		
	- по ожирению	7,70	0,0001
	- по гипертонической болезни	3,34	0,013
	- по сахарному диабету 2 типа	3,88	0,0001
	Травмы головы и позвоночника	2,11	0,001
	Коэффициент детерминации	77,82%	0,0001
2	Отягощенная наследственность:		
	- по ожирению	5,63	0,0001
	- по сахарному диабету 2 типа	5,09	0,0001
	Травмы головы и позвоночника	1,61	0,013
	Перенесенные нейроинфекции	3,77	0,049
	Коэффициент детерминации	68,91%	0,0001
3	Отягощенная наследственность:		
	- по ожирению	6,37	0,002
	- по гипертонической болезни	3,41	0,040
	Коэффициент детерминации	75,92%	0,0001
4	Отягощенная наследственность по ожирению	6,32	0,0001
	Патология беременности	3,71	0,022
	Коэффициент детерминации	65,53%	0,0001

У больных с вторым вариантом ГСПП статистически значимое влияние на развитие болезни имеет отягощенная наследственность по ожирению и сахарному диабету 2 типа. Пусковыми факторами развития заболевания могли быть перенесенные нейроинфекции, травмы головы и позвоночника. У больных с третьей клинической формой ГСПП статистически значимое влияние на формирование ГСПП оказывает отягощенная наследственность по ожирению и гипертонической болезни. Вследствие малочисленности этой группы, нам не удалось выявить средовой фактор, который можно было бы считать пусковым. Вероятно, что таким фактором является само начало пубертата, которое можно рассматривать как физиологический стресс. У больных с четвертой клинической формой ГСПП статистически значимой является отягощенная наследственность по ожирению, которая в сочетании с патологией беременности могла привести к формированию данной патологии у мальчиков.

Выводы

Проведенный анализ дает нам основание утверждать, что тяжесть течения ГСПП зависит от количества и сочетания патогенных факторов, скрытых за отягощенной наследственностью и условиями пре- и постнатального развития.

Ведущим наследственным фактором можно считать отягощенную наследственность по ожирению, которая зарегистрирована у 58,6 % больных с ГСПП. Значимыми средовыми факторами, способствующими развитию патологии,

являются патологическое течение беременности и родов у матерей пробандов, и черепно-мозговые травмы — у самих пробандов.

Доказана различная роль наследственных и средовых факторов в формировании клинических вариантов ГСПП.

Литература

1. Терещенко И.В. Пубертатно-юношеский диспитуитаризм (гипоталамический пубертатный синдром) // Педиатрия. 1989, № 12, 55-59.
2. Князев Ю.А., Картелишев А.В. Ожирение у детей. М.: Медицина, 1982. 80 с.
3. Sorof J., Daniels St. Obesity hypertension in children // Hypertension. 2002. 40, 441-448.
4. Korner A., Madacsy L. Rising tide of type 2 diabetes mellitus and impaired glucosetolerance among Hungarian children and adolescents // Diabetologia Hungarica. 2002, 10, Suppl. 2, 22-27.
5. Tsigos C., Kyrou I., Raptis S.A. Monogenic forms of obesity and diabetes mellitus // J. Pediatr. Endocrinol. Metabol. 2002, 15, N 3, 241-253.
6. Friedman I.E., Ishizuka T., Liu S. et al. Reduced insulin receptor signaling in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat // Amer. J. Physiology. 1997, 273, 1014-1023.
7. Корнев Н.М., Хижняк О.О., Сулима Т.Н. Системный подход к анализу клинических проявлений гипоталамического синдрома пубертатного периода у мальчиков // Вест. Харьков. ун-та. 2002, № 546, Сер. Медицина, вып. 4, 94-98.
8. Хижняк О.О., Сулима Т.Н. Экспертная система для дифференциальной диагностики различных клинических форм гипоталамического синдрома пубертатного периода у мальчиков // Пробл. эндокрин. патологии. 2003, № 1, 48-53.
9. Гиндилис В.М., Финогенова С.А., Животовский Л.А. Некоторые аспекты генетического анализа полигенных признаков человека на основе семейных корреляций. Проблемы генетической психофизиологии человека. М.: Медицина, 1978, 196-221.

Роль чинників спадкування та оточення у формуванні гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у хлопців

О.О.Хижняк, О.І.Плехова, Т.Н.Суліма, Н.В.Багацька

Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України, 61153 Харків, Україна

За результатами клінічного обстеження 220 хлопців, у яких діагностували гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, встановлена роль чинників спадкування та оточення у розвитку захворювання. Продемонстровано, що тяжкість перебігу хвороби залежить від поєднання цих чинників. Провідну роль серед чинників спадкування відіграє обтяжена спадковість щодо ожиріння, серед чинників оточення — травми голови і хребта у пробандів, а також — патологія вагітності і пологів у матерів пробандів.

Ключові слова: гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, хлопці-підлітки, чинники спадкування та оточення.

Role of hereditary and environmental factors in formation of pubertal hypothalamic syndrome in boys

О.О.Хижняк, О.І.Плехова, Т.Н.Суліма, Н.В.Багацька

Institute of Children and Adolescents Health Protection of AMS, 61153 Kharkiv, Ukraine

On the basis of clinical observation of 220 adolescent boys with the diagnosis of pubertal hypothalamic syndrome the role of some hereditary and environmental factors in the development of the disease was established. It was shown that the severity of pubertal hypothalamic syndrome depended on combination of those factors. The leading role among hereditary factors belongs to hereditary obesity and among environmental factors — to cranio-cerebral traumas as well as to pathological pregnancy and labor.

Key words: pubertal hypothalamic syndrome, adolescent boys, hereditary and environmental factors.

(Надійшла 13.05.2003)

МЕХАНІЗМ ДІЇ ТАКСОЛУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЙОГО ВИКОРИСТАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*М.Д.Тронько, В.М.Пушкарьов**

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

В огляді літератури аналізуються дані щодо механізмів канцеростатичної дії таксолу на клітини злоякісних пухлин та їх стійкості до таксолу. Наводяться докази на користь участі р53, NF κ B, gas, MAPK, інших чинників в індукції таксомом апоптозу. Оцінюються перспективи його використання для лікування різних видів раку щитоподібної залози людини.

Ключові слова: таксол, мікротрубочки, внутрішньоклітинні сигнальні механізми, апоптоз, злоякісні пухлини, щитоподібна залоза.

Одним з найважливіших завдань, що стоять перед клінічною ендокринологією, є пошук та впровадження у практику нових, високоефективних сполук для лікування пухлин ендокринних залоз. Останнім часом, у зв'язку з аварією на Чорнобильській АЕС, надзвичайно актуальним стає лікування злоякісних новоутворень щитоподібної залози (ЩЗ).

За кілька минулих десятиліть найвагомішим доповненням до хіміотерапевтичних препаратів, що використовуються для лікування різних видів раку, виявився таксол (Ptx) – речовина, яка екстрагується з деревини деяких видів тису (*Taxus* sp.). Канцеростатичні властивості Ptx були віднайдені в результаті масового скринінгу екстрактів з великої кількості найрізноманітніших рослин за програмою Національного Інституту Раку в США, що діяла в 60-х роках минулого століття. Вперше Ptx виділили з *Taxus brevifolia*. Активною субстанцією одержаного екстракту є паклітаксел – дитерпеноїд зі складним трициклічним ядром, який виділили у 1971 році. Пізніше виявилось, що в голках Європейського тису (*Taxus baccata*) міститься попередник – 10-деацетилбаккатін III, який порівняно легко екстрагується, і з якого, після хімічної модифікації, одержують аналог паклітаксела – доцетаксел (таксотер). Останній трохи краще розчиняється у воді і є активнішим порівняно з паклітакселом [1]. Головною мішенню Ptx в клітині є мікротрубочки (MT).

1. Структура мікротрубочок

Основними складовими частинами цитоскелету є MT, мікрофіламенти та проміжні філаменти. MT – елемент цитоскелету, що відіграє найважливішу роль в діленні клітини, транспортних та регуляторних процесах.

MT є самозбірною структурою, що складається з 9-16 протофіламентів, які, в свою чергу, є полімерами тубуліну, що знаходяться в динамічній рівновазі з гетеродимерами α - і β -тубулінових субодиниць [2]. Обидві субодиниці можуть

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

перебувати в різних ізотипічних формах та зазнавати різноманітних посттрансляційних модифікацій. Мікрофіламенти асоціюються паралельно, утворюючи циліндричну стінку МТ. Паралельність розміщення протофіламентів зумовлює різну полярність МТ ("плюс"- та "мінус"-кінці), що має важливе значення для їх функціонування. Окрім того, з мікротрубочками зв'язані численні асоційовані з мікротрубочками білки (МАР-білки) та моторні білки. На α -субодиноці, біля місця димеризації α - і β -тубулінових субодиноць, знаходиться N-сайт зв'язування з необхідним ГТФ, який контролює стабільність гетеродимера, тоді як на β -субодиноці знаходиться E-сайт зв'язування обмінного ГТФ/ГДФ, який контролює стабільність МТ та визначає їх функціональний стан [3]. Структура ГТФ-зв'язуючого домена тубуліну нагадує структуру багатьох ГТФаз – p21-gas, трансдуцину, EF-Tu. Разом з тим, тубулін має властивості білка-активатора ГТФаз [2]. МТ в клітині організовані так, що їх мінус-кінці, асоційовані з організаційним центром МТ, розміщуються біля ядра, а плюс-кінці зорієнтовані на периферію клітини [4].

Полімеризація та деполімеризація тубуліну є основою динаміки МТ. Велика кількість лігандів може зв'язуватись з мікротрубочками, впливаючи на їх динаміку. На даний час у розпорядженні дослідників є значний арсенал хімічних сполук, що мають своїми мішенями МТ і використовуються як хіміотерапевтичні препарати [2]. Похідні Рtx зв'язуються з полімеризованим тубуліном і попереджають деполімеризацію, в той час як інші сполуки, такі як вінбластин та колхіцин, взаємодіють з мономерами тубуліну, перешкоджаючи їх полімеризації [5].

2. Механізм дії Рtx

Дія Рtx на клітину є широким, багатоплановим процесом, в якому беруть участь багато чинників та різнонаправлених механізмів передачі регуляторних сигналів. Цитотоксичний ефект Рtx спочатку пояснювався виключно його здатністю стабілізувати МТ і, як наслідок, – зупиняти ділення клітини. Згодом виявилось, що Рtx провокує арешт клітинного циклу у фазі G2/M та ініціює загибель клітин шляхом апоптозу. Рtx активує численні кіназні системи, в першу чергу, сигнальні каскади стрес-активованих протеїнкіназ (SAPK), інші сигнальні механізми, імітує дію бактеріальних полісахаридів [6] та ростових чинників [7], викликає швидке вивільнення Ca^{2+} з внутрішньоклітинного пулу, безпосередньо впливає на проникливість мембран мітохондрій [8], порушує функціонування ядерної мембрани, дезорганізує комплекси ядерних пор, пригнічує транспортні процеси між ядром та цитоплазмою [9]. Розрізняють ефекти низьких (1-10 нМ) та високих (100 нМ-10 мкМ) концентрацій Рtx. В низьких концентраціях Рtx або зовсім не впливає на стан МТ, або лише модулює їх динаміку, в той час як при високих концентраціях сполуки іноді спостерігається навіть деградація МТ. Очевидно, що механізми залежної від Рtx токсичності у цих випадках будуть зовсім різні [5, 10]. Ефекти Рtx по-різному проявляються в нормальних клітинах, клітинах різних пухлин і навіть в різних клітинних лініях однієї пухлини. Все це свідчить, що до повного розуміння подій, які відбуваються в нормальній та пухлинних клітинах при дії Рtx, ще далеко.

2.1. Взаємодія з МТ

Основою цитотоксичності Рtx щодо пухлинних клітин є його здатність зв'язуватися з мікротрубочками. Сайт зв'язування Рtx відрізняється від місць зв'язування колхіцину, вінбластину та ГТФ. Одна молекула Рtx зв'язується з гетеродимером тубуліну. Рtx контактує з 31 амінокислотою N-кінцевої ділянки β -тубуліну [11, 12] і розміщується в кишенці, утвореній кількома гідрофобними

залишками, приблизно посередині мономера [2]. Асоціація сполуки з тубуліном призводить до скорочення лаг-періоду реакції полімеризації і зсуває динамічну рівновагу між димерами тубуліну і мікротрубочками, що спричиняє стабілізацію МТ, стійкість їх до деполімеризації. Це, в свою чергу, визначає порушення нормального ділення клітин і зупинку мітозу на стадії G2/M [13]. Таким чином, його дія протилежна дії колхіцину та алкалоїдів барвінку – вінбластину та вінкрестину, які зупиняють полімеризацію МТ. Проте наслідки дії останніх і Ptx є подібними – це зупинка ділення клітини та подальша ініціація апоптозу.

2.2. Механізми індукції апоптозу Ptx

Дія Ptx на клітину характеризується двома основними ефектами, які зазвичай реалізуються за різними механізмами – зупинка (арешт) мітозу та перехід до власне апоптичних процесів в результаті тривалої зупинки ділення клітини. Тому можна було припустити, що спочатку Ptx ініціює механізми, які зупиняють клітинний цикл, а потім вмикаються інші механізми, що переводять клітину в режим апоптозу.

Паклітаксел індукує характерні для апоптозу морфологічні та функціональні зміни в клітині – інверсію клітинної мембрани, вивільнення цитохрому С з мітохондрій, зростання активності протеолітичних ферментів – каспаз, розщеплення полі(АДФ-рибозо)полімерази (PARP) і фрагментацію ДНК [14]. Більшість даних свідчить, що ключовою подією в Ptx-залежній індукції апоптозу є фосфорилування антиапоптичного білка bcl-2, що призводить до його інактивації через втрату здатності формувати гетеродимери з проапоптичним білком бах. З іншого боку, встановлено, що фосфорилування цього білка є звичайним явищем при переході клітини до мітозу [15]. А в кортикальних нейронах Ptx ініціював апоптоз незалежно від фосфорилування bcl-2 [16]. Нарешті Ptx може безпосередньо взаємодіяти з bcl-2 і якимсь чином фосфорилувати його [17]. Все це свідчить, що навіть у визначенні ключових ланок проапоптичної дії Ptx повної ясності ще немає, хоча більшість даних вказує на мітохондріальний варіант індукованого Ptx апоптозу через пригнічення сімейства антиапоптичних білків – bcl-2 або їх близького гомолога bcl-xL та активацію проапоптичних білків – бах, bid, bad, bak.

На ефекторній стадії залежного від Ptx апоптозу діє каспаза-3, яка звичайно активується через каспазу-8. Однак були описані випадки активації каспази-3 через каспазу-9 [18], а також участь в ефекторній фазі апоптозу інших каспаз, таких як каспаза-6 [19] та каспаза-7 [19, 20]. Є також дані, що свідчать про існування незалежних від каспаз шляхів [21], що ведуть до загибелі клітини – так звана „повільна смерть” [22].

Регуляторні шляхи, що призводять до смерті клітини в присутності Ptx, можуть включати кілька сигнальних механізмів та багато чинників, які визначають напрямок розвитку процесу.

2.2.1. р53-залежні шляхи проведення сигналу

Природно було б припустити, що індукований Ptx апоптоз розвивається через р53-залежні механізми. р53 – основний, центральний репресор пухлинного росту, який виконує в клітині „охоронну” функцію. Він активується при пошкодженні ДНК, різноманітних стресах, радіаційному та ультрафіолетовому опроміненні, вірусних інфекціях, надекспресії онкогенів, гіпоксії, порушенні клітинної архітектури, в тому числі і цитоскелету. Це, так би мовити, найбільш універсальний тригер, який в залежності від суми факторів, що діють в конкретний момент часу, переводить клітину на „рейки” апоптозу, або спричиняє зупинку клітинного циклу у фазі переходу G1/S. Білок р53 має

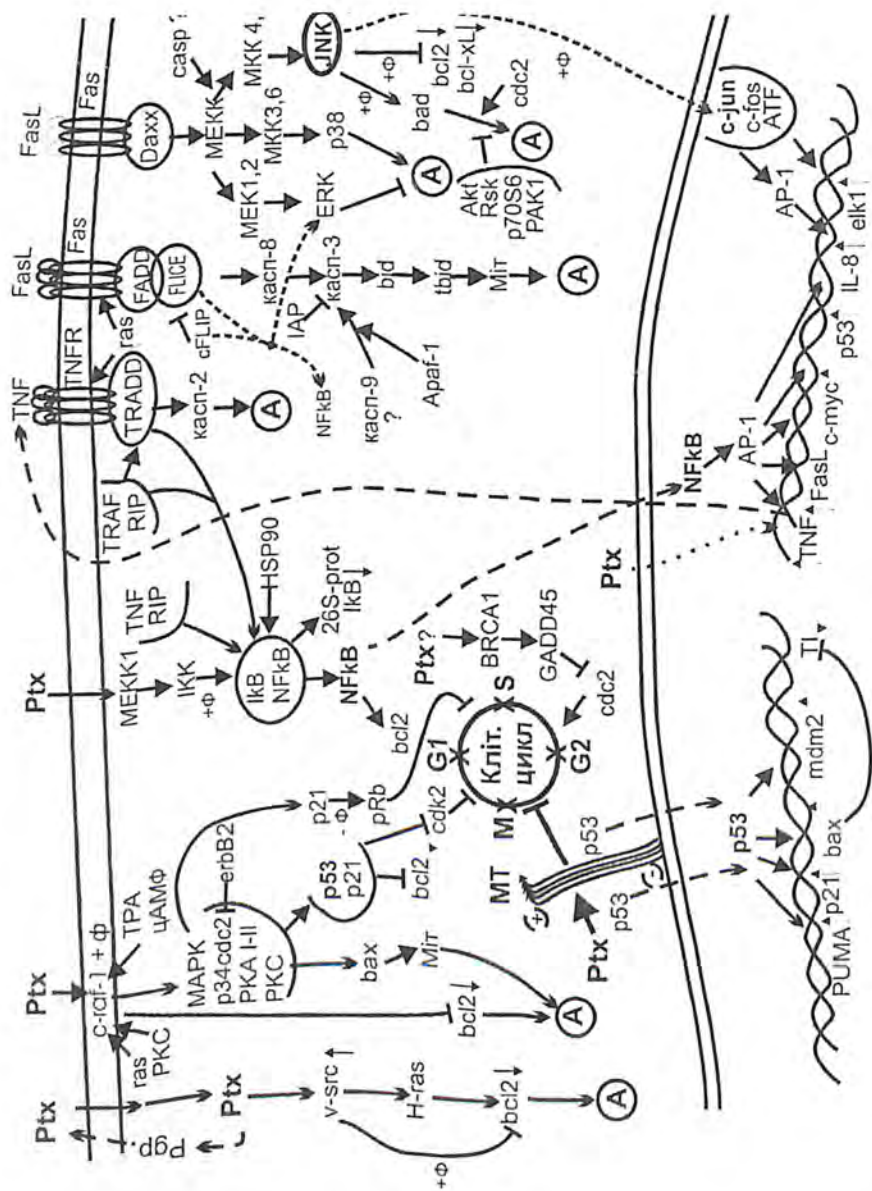
невеликий період напіврозпаду і в нормі його концентрація невисока. Контролюється вона білком mdm2, зв'язування з яким призводить до деградації p53 в протеасомах [23]. При генотоксичному стресі p53 фосфорилується, набуває стійкості проти mdm2 і трансактивує специфічні гени, продукти яких відповідають за зупинку клітинного циклу у фазі G1/S та апоптоз [24, 25].

Припущення про участь p53 в цитотоксичних ефектах Ptx було підтверджено серією робіт M.V. Blagosklonny та співавторів. Так, було показано, що Ptx індукує накопичення p53 та залежного від нього білка p21^{WAF1/CIP1} (p21), який є інгібітором циклін-залежних кіназ – cdk2 та cdk4 [26]. При цьому відмічалось, що збільшення вмісту цих білків відбувалось як в культурі клітин MCF7 з диким типом p53 (wt-p53), так і в клітинах РС3М з мутантним геном p53, хоча і в різній кількості. Накопичення p53 відбувалось за рахунок стабілізації білка. Надекспресія wt-p53 посилює токсичність Ptx як в нормальних, так і в пухлинних клітинах [27, 28]. Пізніше виявилось, що p53 локалізується в МТ і при пошкодженні ДНК транспортується в ядро по МТ за допомогою моторного білкового комплексу – динеїн/динактин [29]. Порушення мережі МТ у присутності високих концентрацій Ptx або вінкристину гальмує транспорт p53 і, як наслідок, p53-залежну активацію специфічних генів-мішеней. Низькі (3-6 нМ) концентрації Ptx, що не призводять до руйнування МТ, а лише змінюють їх динаміку, посилюють перенесення p53 в ядро клітини, де останній індукує синтез мРНК p53-залежного стимулюючого модулятора апоптозу (PUMA), активує p53-залежні гени та ген інгібітора p53-mdm2 [4]. Крім того, p21, кількість якого також збільшується при накопиченні в ядрі p53, інгібує гени топоізомерази. Підвищення концентрації p21 зупиняє клітинний цикл не тільки у фазі G2, що є характерним для Ptx, але й у фазі G1 [30]. Однак є дані, які свідчать, що дія p53 при обробці клітин раку яєчників Ptx зосереджується не стільки на збільшенні p21, як на експресії гена бах – безпосереднього учасника проапоптичних процесів в цитоплазмі клітини [31]. У присутності wt-p53 ефект Ptx посилювався в 500-1000 разів.

В реалізації p53-сигнального механізму важливе місце займає c-raf-1- залежний шлях передачі сигналу [32]. Raf – центральна ланка шляху трансдукції сигналу, який стимулюється ростовими чинниками, протеїнкіназою C (PKC), іншими кіназами. Активація raf-1 відбувається на плазматичній мембрані після взаємодії з gas-сімейством білків, що є класом невеликих за розмірами ГТФаз, які відіграють важливу роль в численних регуляторних процесах [33]. Хоча роль raf-1 асоціюється в основному з виживанням клітин, проліферативними процесами, він задіяний і в проапоптичних механізмах. Так, була показана його здатність утворювати комплекси як з R-ras, так і з bcl-2. Ptx активує c-raf-1, можливо, через фосфорилування його 259 залишку серину [34], після чого c-raf-1, напевно, фосфорилує bcl-2. За відсутності c-raf-1 Ptx не стимулював фосфорилування bcl-2 та апоптоз [32].

Згідно із схемою (мал.), яка узагальнює проапоптичний ефект Ptx, що реалізується через p53-залежні механізми, агенти, які взаємодіють з МТ (як стабілізатори, так і дестабілізатори МТ), викликають швидку активацію різноманітних кіназ – c-raf/ras, MAP, p34^{cdc2}, PKA I і II, PKC та індукцію білка бах. Ці кінази прямо або через стабілізацію та експресію білків p53, p21 фосфорилують bcl-2. Збільшення концентрації супресора пухлинного росту p53, інгібітора cdk-кіназ p21, промотора апоптозу бах та пригнічення функції антиапоптичного чинника bcl-2 формують “сигнал смерті” для клітини [35]. Слід, проте, зауважити, що представлена схема не одержала ще конкретного фактичного наповнення в усіх її ланках.

В цілому ж аналіз літератури свідчить, що p53 не відіграє основної ролі в індукції апоптозу при дії Ptx. З'являється все більше даних, які вказують на існування інших механізмів цитотоксичного ефекту Ptx, незалежних від p53-



Малюнок. Схема можливих механізмів дії токсоду (Ptx) в клітині.

Мм – клітинна мембрана, А – апоптоз, Ф – фосфат, Мт – мітохондрії, ТРА – форболові ефіри, TRADD, FADD, FLICE, Daxx – компоненти проапоптотичних комплексів за участі «рецепторів смерті»; касп – каспази, cFLIP – інгібітор Fas-рецепторного комплексу; BRCA1 – ядерний чинник, відповідальний за репарацію ДНК; Araf-1 чинник, що активує протеази апоптозу; 26S – протеасоми; cdk2 – циклін-залежна кінάза; pRb – білок-супресор, що контролює вхід в S-фазу; IAP – інгібітор білків апоптозу; GADD45 – p53-респонсивний елемент. Штриховою лінією позначені процеси транспортування чинників, точковою – вірогідні механізми дії окремих чинників. Решта пояснень – у тексті.

сигнальних шляхів. Показано, що Ptx може реалізувати якісь обхідні механізми, в яких p53 якщо й бере участь, то швидше допоміжну [36-41]. Та й той факт, що у присутності wt-p53 клітини виявляють тільки більшу чутливість до Ptx, свідчить на користь синергічності p53-залежних механізмів щодо інших сигнальних шляхів, які відіграють основну роль у реалізації проапоптичних ефектів цієї сполуки.

На нашу думку, індуковані Ptx p53-залежні механізми зупиняють клітинний цикл у фазі G1, що може, разом з арештом циклу в фазі G2/M, генерувати додатковий проапоптичний стимул.

2.2.2. Роль NFκB в цитотоксичних ефектах Ptx

Ядерний транскрипційний чинник κ-B (NFκB) був спочатку ідентифікований, як посередник активації гена κ-легкого ланцюга у В-клітинах. Це гетеродимер, що складається з двох субодиниць p50 та p65. NFκB входить до сімейства транскрипційних чинників rel і, разом зі своїм специфічним інгібітором IκB-α, опосередковує численні біологічні процеси, в тому числі проліферацію клітин і апоптоз [38]. В нормі NFκB знаходиться в цитоплазмі в неактивному комплексі з IκB-α, який контролює його локалізацію в клітині, здатність зв'язуватися з ДНК і, отже, – транскрипційну активність. Під дією певних чинників IκB-α фосфорилується і швидко деградує, внаслідок чого NFκB мігрує в ядро і активує транскрипцію деяких генів [38].

Детальне дослідження ролі NFκB в Ptx-залежній стимуляції апоптозу показало, що в клітинах раку легенів людини VCap37, Ptx пригнічує IκB-α, що, в свою чергу, сприяє переміщенню NFκB в ядро та посилює здатність його зв'язуватися з ДНК [38, 42]. Було встановлено, що опосередкований NFκB ефект Ptx на апоптоз не пов'язаний з його здатністю стабілізувати МТ. Глюкокортикостероїди здатні пригнічувати ефект Ptx через посилення транскрипції IκB-α мРНК, але не впливають на його здатність зупиняти мітоз. При цьому автори не виявили ніяких змін експресії генів *p53*, *bax* і *c-myc*, хоча і відмітили фосфорилування *bcl-2* та *c-raf-1* [38]. З іншого боку, у присутності вінбластину спостерігалась опосередкована NFκB активація гена *c-myc* [43], що за певних умов також може ініціювати апоптоз [44], наприклад, через трансактивацію гена *p53*. У процесі активації NFκB може брати участь РКС [45]. Активація Ptx чинника NFκB через рецепторний комплекс TLR4-MD-2 для деяких клітинних ліній мишей була підтверджена і іншими авторами [46].

Показана індукція Ptx деяких цитокінів, в тому числі і чинника некрозу пухлин (TNF), який разом з білком, що взаємодіє з рецептором (RIP), також активує NFκB [47]. В активації NFκB у присутності Ptx, можливо, відіграють певну роль і білки теплового шоку, в першу чергу – Hsp90. Специфічний інгібітор останнього, гелданаміцин, блокує Ptx-індукований транспорт NFκB в ядро та експресію TNF в макрофагах мишей [5]. Було показано, що в клітинах раку яєчників Ptx індукує синтез інтерлейкіну-8 (IL-8) через активацію NFκB та комплексу AP-1, хоча IL-8 не є індуктором апоптозу [48]. Ptx посилює вивільнення TNFα та інтерлейкіну-1, але знижує кількість рецепторів до TNFα та інтерферону-γ. Індукована Ptx експресія TNFα може розглядатися як ще один незалежний механізм його проапоптичної дії через рецептор смерті TNF-R1 [37].

Дані, одержані при вивченні стресу, викликаного дією на клітини печінки доксорубіцину, який пошкоджує ДНК, свідчать, що NFκB активується і у цьому випадку, навіть більшою мірою, ніж p53 [49], хоча генотоксичні стреси активують в першу чергу саме p53-залежні механізми. Наведені факти вказують на певну універсальність NFκB у формуванні реакції клітини на стрес, що спричиняється пошкодженням архітектури клітини та її ДНК.

Згідно із запропонованою схемою, яка пояснює дію Ptx через NFκB (мал.),

Ptx накопичується в цитоплазмі, що, з одного боку, призводить до гіперполімеризації MT і зупинки мітозу в фазі G2/M. З іншого боку, Ptx посилює експресію кіназного комплексу ІКК (ІкВ-кіназа), який складається з трьох протеїнкіназ – двох субодиниць ІКК γ , ІКК α та ІКК β . Ptx активує останню кіназу, яка фосфорилує ІкВ- α . Це призводить до її деградації в протеасомах, звільненню NF κ B з неактивного комплексу і транспортування чинника в ядро, де він впливає на транскрипцію певних генів проапоптичного напрямку [38].

Як бачимо, “наповненість” і цієї схеми конкретними даними не набагато краща від попередньої, проте факт активації NF κ B у присутності Ptx можна вважати доведеним. Складніше зрозуміти роль цього чинника в індукції апоптозу, оскільки NF κ B задіяний в основному в антиапоптичних процесах, що ведуть до виживання клітин [50,51]. Напевно, вибір між апоптозом та проліферативними процесами в клітині визначається сумою всіх чинників, які діють на клітину в даний момент часу. Тому одні і ті ж сигнальні механізми можуть брати участь і в процесах, що призводять до смерті клітини, і в процесах, що визначають її здатність до виживання.

2.2.3. Значення активації мітоген-активованих протеїнкіназ

Інтенсивні дослідження, проведені в кінці 90-х років, показали, що Ptx активує залежні від мітоген-активованих протеїнкіназ (МАРК) шляхи трансдукції сигналу. Ці кінази належать до серин-треонінових протеїнкіназ, які активуються у відповідь на дію найрізноманітніших стимулів – гормонів, нейротрансмітерів, ростових та стресових чинників [52]. З п’яти (за іншими даними – семи) підсемеїв МАРК основними, які беруть участь у формуванні реакції клітини на дію Ptx, є три: с-Jun NH $_2$ -термінальні кінази (JNK), позаклітинні сигнал-залежні кінази (ERK) та р38-кінази [53]. Сигнальні ланцюги, пов’язані з МАРК, характеризуються послідовними каскадами, в яких МАРКкіназа кінази (МАРККК, МЕКК) фосфорилують і активують МАРК кінази (МАРКК, МЕК), що, в свою чергу, активують МАРК. Сімейство стрес-активованих кіназ JNK-1-3 послідовно фосфорилується кіназами вищого рівня – МЕКК-1-4, МКК-4,7 по сериновому та треоніновому залишку у відповідь на дію цитокінів та різноманітних стресів [52]. Вони відіграють важливу роль у механізмах, що визначають переключення клітини на апоптичний шлях або проліферацію [54]. В клітинах лейкоїї HL-60 активація МЕКК1 у присутності Ptx відбувалася за рахунок розщеплення її специфічною каспазою, пригнічення якої призводило до блокування активації МЕКК1, JNK, фосфорилування bcl-2 та апоптозу [55]. Далі JNK може фосфорилувати ряд транскрипційних чинників – с-jun, ATF-2, Elk1. Білки с-jun, junB та junD здатні димеризуватися між собою та з білками сімейств Fos і ATF, що призводить до формування та активації транскрипційного чинника AP-1 [54,55] (мал).

Доведено, що Ptx активує JNK/SAPK. Неактивні структурні похідні Ptx не активують JNK. Так само ця кіназа не активується в стійких до Ptx клітинах [56]. Проте ще не цілком ясно, чи призводить активація цього кіназного комплексу до апоптозу. Так, активація JNK/SAPK в клітинах карциноми яєчників BR призводить до активації каспази-3, але не визначає Ptx-залежного фосфорилування bcl-2, хоча супресія JNK/SAPK захищає клітину від індукованого Ptx апоптозу. Припускається, що стабілізація Ptx MT на ранній стадії призводить до активації JNK/SAPK-залежних шляхів, а на пізній стадії вмикаються інші механізми [14]. З іншого боку, в клітинах MDA-MB-231 Ptx-залежне фосфорилування bcl-2 і наступний апоптоз пов’язані саме з активацією JNK [57]. Ні ERK, ні р38-кінази не впливали на фосфорилування bcl-2, хоча активація ERK мала місце. На клітинах карциноми KB3 було показано, що MT-інгібітори активують JNK, яка, в свою чергу, активує транскрипцій-

ний чинник AP-1. AP-1 активує деструктивні механізми, необхідні для завершення апоптозу. Крім того, JNK може прямо фосфорилувати bcl-2 та bcl-xL, знижуючи їх антиапоптичні властивості [58]. Відмічалось і JNK-залежне фосфорилування проапоптичного білка bad по 128 залишку серину в первинних нейронах [59].

В В-лімфобластах Ptx стимулював здатність до зв'язування з ДНК комплексу AP-1 через короткочасну активацію JNK та сімейства jun-білків. Білки cFos, Fra1, FosB не брали участі в активації AP-1 [60]. Спостерігалось також пригнічення активності ERK2 – медіатора проліферативних процесів у клітині. Для визначення процесів, що передують активації транскрипційного чинника AP-1 в клітинах раку яєчників, L.F. Lee та співавтори досліджували активність JNK1, p38, ERK1 та аналізували роль IκB в Ptx-індукованому апоптозі. Виявилось, що Ptx активує JNK, меншою мірою p38 і не впливає на активність ERK1. AP-1 зв'язувався з промотором гена IL-8. Можливо, активація транскрипції гена IL-8 необхідна для прогресу апоптозу в клітині. Активацію JNK та сигнал-регулюючої кінази апоптозу (ASK1) у відповідь на дію Ptx відмічали в клітинах мишей NXS2 [61]. Автори вважають, що ASK1-опосередкований апоптоз розвивається через p38-залежні шляхи. Досліди зі специфічними інгібіторами ERK та p38 – PD98059 та SB203580 показали, що активність обох цих сигнальних каскадів визначає ступінь апоптичних змін в клітинах карциноми молочної залози, MCF7 [62]. Ці інгібітори не впливали на залежні від Ptx зміни активності білків, які регулюють клітинний цикл – p53, p21 та Cdk-2. Більше того, інактивація p53 не впливала на цитотоксичність Ptx. Активація JNK через ASK1 та gas-залежні регуляторні шляхи була показана для фібробластів людини, клітин раку легенів та інших клітинних ліній [55], хоча gas через послідовну активацію PI3K та Akt може генерувати і антиапоптичний сигнал [14]. Вважається, що інший G-білок – gas, відіграє визначальну роль в активації JNK-залежного сигнального каскаду та апоптозу [14].

Зупинка клітинного циклу у фазі G2/M, незалежно від її причин, стимулює сигнальний каскад за участю рецепторів смерті TNF-R1 та Fas, ASK1/MKK7/JNK1, що призводить до фосфорилування bcl-2 по залишках серину – 70, 87 та треоніну – 69. Ptx також може активувати кіназний комплекс ASK1/MKK7/JNK1 незалежно від рецепторів [63], хоча цілком можлива стимуляція апоптозу і через класичні, рецепторні шляхи індукції апоптозу. Щодо ролі TNF у Ptx-залежному апоптозі вже згадували [37]. Участь Fas-залежного сигнального шляху в індукції апоптозу Ptx, церамідом та цисплатином була продемонстрована на різних лініях клітин раку легенів [64]. При цьому не спостерігалось активації каспази-8, що є характерним для Fas-залежного сигнального шляху. Експресія Fas посилювалась в клітинах з диким типом p53. В іншій роботі також відмічалась роль Fas-залежних апоптичних механізмів у ініціації апоптозу Ptx в клітинах раку легенів H460 [21]. Автори відмічали активацію каспази-8, розщеплення проапоптичного білка bid та руйнування мітохондрій. Надекспресія bcl-xL призводить до пригнічення Ptx-залежної транскрипції гена FasL та апоптозу [65].

Протилежні результати були одержані в клітинах лейкемії. Ptx не активував MAPK-сигнальні механізми. Інгібітори MEK та p38 не впливали на фосфорилування bcl-2 та апоптоз. MEK і gas – активатори JNK і ERK також не змінювали ступінь фосфорилування bcl-2. Натомість raf-1, активований фібробластичними ефірами (TPA) або сАМФ, активував MAPK-залежну активацію p21^{WAF1/CIP1}, дефосфорилування pRb – білка, який в дефосфорильованому стані гальмує входження клітини в S-фазу, що спричиняло зупинку росту [66].

Роль ERK ще остаточно не встановлена в Ptx-залежній індукції апоптозу. Деякі білки, що асоційовані з тубуліном (1, 2, 4, Tau), є субстратами ERK1 та ERK2. Активовані ERK були знайдені в кінетофорах мітотичних клітин. Спо-

стерігали часову та концентраційну залежність активації Ptx Elk-1 шляху, опосередковану ERK [53]. Неактивний аналог Ptx та інші цитотоксичні агенти, що не зв'язуються з МТ, не викликали подібного ефекту. Порівняльне дослідження ролі різних MAPK у розвитку цитотоксичного ефекту етопозиду, цераміду та Ptx було проведено на трьох лініях пухлин людини. На підставі дослідів з використанням інгібіторів було встановлено, що JNK та р38-залежні шляхи визначають перехід клітини до апоптозу, в той час як ERK – її проліферацію і виживання [67].

2.2.4. Роль *ras*-білків

Функціональним компонентом цитоскелету є численна група асоційованих з ним білків, серед яких важливе місце посідають білки суперсімейства *ras*. Це мономерні поліпептиди з молекулярною масою 20-30 кДа, які здатні зв'язувати ГТФ і виявляють властивості ГТФаз. Вони відіграють суттєву роль у диференціюванні клітин та їх проліферації. Мутації гена *ras* часто призводять до трансформації клітин [33], у тому числі і в щитоподібній залозі [68]. Вважається, що функціонально-активні білки *ras* зазнають посттрансляційної модифікації (ізопренілювання фарнезилтрансферазою С-кінця молекули), що дозволяє їм вбудовуватися у внутрішню поверхню клітинної мембрани. Визначальну роль в їх розподіленні по клітині відіграють МТ [69]. Ptx негативно впливає на ці процеси [70].

Вище вже згадувалося про участь *ras*-білків у різних механізмах передачі регуляторного сигналу. Використання епітеліальних клітин людини HA6-1, трансфєкованих активним *ras* або *v-src* показало, що чутливість до таксотеру зростала в клітинах з експресією тирозинкінази *src*. При цьому спостерігалось посилення фосфорилування *bcl-2* та індукція апоптозу. Обробка клітин гербіміцином А, специфічним інгібітором сімейства тирозинкіназ *src* знімала ці ефекти. В клітинах з активованим H-*ras*, який є нижчою регуляторною ланкою щодо *src*, спостерігалось підвищення стійкості до таксотеру в 2,5 – 4,8 разів. На чутливість до препарату не впливає РКС та РІЗК [71]. Використання інгібіторів фарнезилтрансферази також показало, що наявність активних *ras*-білків підвищує резистентність клітини до Ptx [72]. В той же час, на клітинах плоскоклітинного раку стравоходу людини TE-5 та TE-8 була продемонстрована послідовна активація регуляторного каскаду *ras*/MEK/ERK, яка відбувалася незалежно і не впливала на індукований Ptx апоптоз. Ефекторна фаза апоптозу у цьому випадку опосередковувалася не каспазою-3, а каспазою-7 [20]. Очевидно, білки *ras* можуть генерувати і про-, і антиапоптичні сигнали, використовуючи різні сигнальні механізми [14, 55].

Таким чином, аналіз даних щодо механізмів індукованого Ptx апоптозу дозволяє виділити наступні основні моменти:

1. На підставі одержаних до цього часу даних не є можливим виділити якийсь один, головний механізм дії Ptx на клітину.

2. Основний механізм трансдукції сигналу Ptx може визначатися конкретними умовами, у яких перебуває тканина, як позаклітинними, так і внутрішньоклітинними, тривалістю та інтенсивністю дії різноманітних чинників.

3. Цілком ймовірно, що в реакції клітини на Ptx задіяні кілька, або навіть всі згадані сигнальні механізми. Можливо також, що деякі месенджерні механізми слугують позитивним тлом для головного сигнального шляху, або є дублюючими механізмами.

4. Очевидно також, що різні сигнальні шляхи, які активуються за присутності Ptx, можуть мати протилежне спрямування, як такі, що визначають загибель клітини або її виживання. Не виключено, що спочатку можуть активуватися сигнальні механізми, що протидіють впливу Ptx, а при неможливості зняти викликаний ним стрес – апоптичні чи некротичні механізми.

5. Описані механізми не вичерпують всіх регуляторних процесів, що ініціюються в клітині під впливом Ptx. Попередні дані свідчать про участь p42/p44 MAPK, простагландинів, цитоплазматичних тирозинкіназ, деяких цитокінів (IL-8, IL-1 α , IL-1 β), глікопротеїнів 49B і CD53 та багатьох інших чинників, роль яких ще повинна бути встановлена.

3. Механізми стійкості до Ptx та способи її подолання

Концентрація Ptx в клітині залежить від його позаклітинної концентрації, швидкості зв'язування в клітині та активності Р-глікопротеїна (Pgp), який виконує функцію помпи, що викачує Ptx з клітини [73,74]. Активація гена *mdr1*, який кодує Pgp, призводить до підвищення стійкості пухлинної клітини до Ptx [75]. У мишей з нокаутованим геном *mdr1* або у присутності інгібітора Pgp, GF120918, динаміка накопичення Ptx в клітинах зростала більше ніж в 6 раз. Стійкість до Ptx може визначатися мутаціями гена β -тубуліну, активацією ERK [76]. Деякі глікозиди, такі як оубаїн та дигітоксин також підвищують резистентність малігнізованих клітин до Ptx, можливо, через послаблення або відміну арешту клітинного циклу на стадії G2/M та апоптозу [77].

Резистентність до Ptx може частково визначатися і геном CAS/CSE1L, продукт якого регулює переміщення імпорину, що, в свою чергу, контролює транспорт багатьох проліферативних чинників, продуктів онкогенів, транскрипційних чинників та супресорів пухлин, у тому числі p53 та BRCA1 [78]. Відомо, що пригнічення залежного від MEK1 фосфорилування стимулює чутливість клітин раку молочної залози, яєчників та легень до Ptx. Оскільки CAS також фосфорилується MEK1, автори вважають, що і цей ген також може певною мірою визначати стійкість до Ptx. Пригнічення Ptx-залежного апоптозу може бути обумовлене також активацією онкогену *bcr-abl* через PKC δ [79].

Вивчення ролі сигнальних каскадів PI3K-Akt-bad, ERK-bad та Akt-raf-1 у стійких до Ptx клітин раку яєчників людини SW626, у яких відсутній функціональний p53, показало, що Ptx активує Akt та ERK, але із зсувом у часі. Akt негативно регулює raf-1. Крім того, ERK-залежне фосфорилування bad (112 Сер) та PI3K-Akt-залежне фосфорилування bad по 136 та 259 залишках серину пригнічують індукований Ptx апоптоз [34].

Ефективність використання Ptx можна збільшити через зниження міжстінкової гіпертензії у пухлинах. Останню стимулює чинник росту, похідний від тромбоцитів (PDGF) [80].

Резистентність до Ptx можна подолати при використанні інших сполук, які пригнічують транспортні механізми, що обумовлюють стійкість клітин [81]. Перспективним є застосування речовин, які пригнічують клітинні механізми, спрямовані на виживання клітини. Це може бути блокування шляхів трансдукції сигналу, які здійснюють негативний контроль щодо апоптичних процесів через гальмування або виключення їх окремих елементів. Так, мануміцин посилює токсичний ефект Ptx, гальмуючи активацію gas-білків, які стимулюють антиапоптичні сигнальні шляхи [82]. Пригнічення erbB2 – інгібітора p34^{Cde2} кінази – герцептином посилювало ефект Ptx в клітинах раку легень [83]. Іншим способом є активація проапоптичних сигнальних механізмів. Наприклад, інфекування клітин анапластичного раку ЦЗ аденовірусом, що несе ген wt-p53, посилювало їх чутливість до хімотерапевтичних препаратів [84]. Специфічний агоніст рецепторів ретинової кислоти, ефект якого опосередковується фосфорилуванням bcl-2 через JNK/AP-1-залежні сигнальні механізми, також посилював дію Ptx [85].

В цілому, розуміння тонких механізмів трансдукції регуляторних сигналів, що обумовлюють проліферацію клітин, їх диференціацію та апоптоз, дає можливість досить точно підбирати хімічні препарати та їх комбінації, що можуть спрямовано впливати на конкретні процеси в клітині.

4. Перспективи використання Ptx для лікування раку ЩЗ

Найуспішніше Ptx використовується для лікування раку молочної залози, саркоми легенів, раку яєчників, злоякісних пухлин голови та шиї [1]. Проте останнім часом з'являється все більше робіт, присвячених вивченню можливостей його використання для терапії раку ЩЗ. До 90 % всіх видів злоякісних новоутворень ЩЗ складають папілярна та фолікулярна карциноми. Основним методом їх лікування залишається хірургічне видалення у поєднанні з радіотерапією, яка є особливо ефективною у випадку метастазів [86, 87]. Найбільш небезпечними видами злоякісної трансформації ЩЗ залишаються медулярна карцинома та недиференційований (анapластичний) рак. Останній зустрічається відносно рідко (до 10 % від усіх злоякісних пухлин ЩЗ), але характеризується значною агресивністю та поганим прогнозом з летальним наслідком у більшості випадків протягом року [88]. Саме для терапії анапластичної карциноми ЩЗ вивчаються можливості використання Ptx в наш час. Дослідження дії Ptx на клітини недиференційованої карциноми з використанням різних моделей як *in vitro*, так і *in vivo* показало досить високу ефективність цієї сполуки. Більше того, Ptx був єдиним препаратом, який виявив суттєву клінічну активність щодо цього захворювання [89]. Клінічні ж дослідження пройшли першу та другу стадії тестування, але не стали надто обнадійливими. Автори відмітили позитивний ефект Ptx у частини хворих, помірну токсичність препарату і підкреслили необхідність у продовженні таких досліджень для визначення оптимального дозування та частоти введення Ptx в організм хворого [89, 95].

Пригнічував Ptx і ангіогенез в анапластичних пухлинах ЩЗ [90]. Особливо ефективним є використання Ptx у комбінації з іншими сполуками – цисплатином, мануміцином [82], радіотерапією та радіоімунотерапією [91].

Теоретичною базою для використання Ptx при лікуванні раку ЩЗ можуть бути порівняльні дослідження ключових механізмів трансдукції регуляторних сигналів у нормі, у трансформованих клітинах та за участю Ptx. Так, було показано, що тиреотропін через Gi-РКС-та cAMF-РКА-залежні шляхи регулює активність JNK [92] – стрес-кінази, яка, можливо, відіграє головну роль у індукованому Ptx апоптозі. Є також дані про протипухлинну активність деяких цитокінів щодо папілярної карциноми ЩЗ, в тому числі і TNF α [93], який утворюється і екскретується у позаклітинне середовище під впливом Ptx. Важливими чинниками злоякісної трансформації клітин ЩЗ є *ras*, *c-jun*, *c-myc*, *p53*, *МАРК*, інші кіназні системи [68, 88], які активуються і при дії Ptx. Не менш важливим моментом у процесі злоякісного переродження клітини ЩЗ є регуляція клітинного циклу [94], порушення функціонування якого є безпосереднім результатом дії Ptx. Вивчення точок перехрещення усіх цих чинників і механізмів, визначення головних та дублюючих, обхідних напрямків розвитку сигналів, що ведуть до проліферації клітини, та пошук додаткових агентів, що у комбінації з Ptx могли б блокувати ці шляхи, є найближчою перспективою у плані розробки високоефективних терапевтичних засобів для лікування злоякісних пухлин ЩЗ.

Основні завдання, що постають перед дослідниками, можна сформулювати наступним чином:

1. Створення модифікацій Ptx, які були б менш токсичними і більш ефективними.
2. Розробка нових сполук (форм), які б полегшували доставку Ptx у клітини-мішені.
3. Пошук ефективних синергістів Ptx.
4. Дослідження природи стійкості пухлинних клітин до Ptx і пошук шляхів її подолання.
5. Визначення умов вибіркової дії Ptx на пухлинні клітини.

Література

1. Rowinsky E.K. The development and clinical utility of the taxane class of an antimicrotubule chemotherapy agents // *Ann. Rev. Med.* 1997, **48**, 353-374.
2. Downing K. H. Structural basis for the interaction of tubulin with proteins and drugs that affect microtubule dynamics // *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 2000, **16**, 89-111.
3. Diaz J.F., Strobe R., Engelborghs Y. et al. Molecular recognition of taxol by microtubules // *J. Biol. Chem.* 2000, **275**, N 34, 26265-26276.
4. Giannakakou P., Nakano M., Nicolaou K.C. Enhanced microtubule-dependent trafficking and p53 nuclear accumulation by suppression of microtubule dynamics // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002, **99**, N 16, 10855-10860.
5. Yvon A.-M. C., Wadsworth P., Jordan M.A. Taxol suppresses dynamics of individual microtubules in living human tumor cells // *Mol. Biol. Cell.* 1999, **10**, N 4, 947-959.
6. Byrd C.A., Bornmann W., Erdjument-Bromage H. et al. Heat shock protein 90 mediates macrophage activation by Taxol and bacterial lipopolysaccharide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999, **96**, N 10, 5645-5650.
7. Kottke T.J., Blajeski A.L., Martins L.M. Comparison of paclitaxel-, 5-fluoro-2'-deoxyuridine-, and epidermal growth factor (EGF)-induced apoptosis. Evidence for EGF-induced anoikis // *J. Biol. Chem.* 1999, **274**, N 22, 15927-15936.
8. Kidd J.F., Pilkington M.F., Schell M.J. et al. Paclitaxel affects cytosolic calcium signals by opening the mitochondrial permeability transition pore // *J. Biol. Chem.* 2002, **277**, N 8, 6504-6510.
9. Theodoropoulos P.A., Polioudaki H., Kostaki O. et al. Taxol affects nuclear lamina and pore complex organization and inhibits import of karyophilic proteins into the cell nucleus // *Cancer Res.* 1999, **59**, 4625-4633.
10. Torres K., Horwitz S.B. Mechanisms of Taxol-induced cell death are concentration dependent // *Cancer Res.* 1998, **58**, 3620-3626.
11. Rao S., Krauss N.E., Heering J.M. et al. 3'-(p-azidobenzamido)taxol photolabels the N-terminal 31 amino acids of beta-tubulin // *J. Biol. Chem.* 1994, **269**, 3132-3134.
12. Rao S., He L., Chakravarty S. et al. Characterization of the Taxol binding site on the microtubule. Identification of Arg(282) in beta-tubulin as the site of photoincorporation of a 7-benzophenone analogue of Taxol // *J. Biol. Chem.* 1999, **274**, 37990-37994.
13. Rowinsky E.K., Donehower R.C. Paclitaxel (Taxol) // *N. Engl. J. Med.* 1995, **332**, 1004-1014.
14. Wang T.H., Popp D.M., Wang H.S. et al. Microtubule dysfunction induced by paclitaxel initiates apoptosis through both c-Jun N-terminal kinase (JNK)-dependent and -independent pathways in ovarian cancer cells // *J. Biol. Chem.* 1999, **274**, 8208-8216.
15. Scatena C.D., Stewart Z.A., Mays D. Mitotic phosphorylation of bcl-2 during normal cell cycle progression and taxol-induced growth arrest // *J. Biol. Chem.* 1998, **273**, 30777-30784.
16. Figueroa-Masot X. A., Hetman M., Higgins M.J. et al. Taxol induces apoptosis in cortical neurons by a mechanism independent of bcl-2 phosphorylation // *J. Neurosci.* 2001, **21**, N 13, 4657-4667.
17. Rodi D.J., Janes R.W., Sanganee H.J. et al. Screening of a library of phage-displayed peptides identifies human bcl-2 as a taxol-binding protein // *J. Mol. Biol.* 1999, **285**, 197-203.
18. Pan J., Xu G., and Yeung S.-C.J. Cytochrome C release is upstream to activation of caspase-9, caspase-8, and caspase-3 in the enhanced apoptosis of anaplastic thyroid cancer cells induced by manumycin and paclitaxel // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, **86**, 4731-4740.
19. Kottke T.J., Blajeski A.L., Meng X.W. et al. Lack of correlation between caspase activation and caspase activity assays in paclitaxel-treated MCF-7 breast cancer cells // *J. Biol. Chem.* 2002, **277**, N 1, 804-815.
20. Okano J., Rustgi A.K. Paclitaxel induces prolonged activation of the Ras/MEK/ERK pathway independently of activating the programmed cell death machinery // *J. Biol. Chem.* 2001, **276**, N 22, 19555-19564.
21. Huisman C., Ferreira C.G., Bröker L.E. Paclitaxel triggers cell death primarily via caspase-independent routes in the non-small cell lung cancer cell line NCI-H460 // *Clin. Cancer Res.* 2002, **8**, 596-606.

22. Blagosklonny M.V., Robey R., Sheikh M.S., Fojo T. Paclitaxel-induced FasL-independent apoptosis and slow (non-apoptotic) cell death // *Cancer Biol. Ther.* 2002, 1, N 2, 113-117.
23. Vousden K.H. Activation of the p53 tumor suppressor protein // *Biochim. Biophys. Acta.* 2002, 1602, 47-59.
24. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // *Биохимия.* 2000, 65, 5-33.
25. Чумаков П.М. Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью // *Биохимия.* 2000, 65, 34-47.
26. Blagosklonny M.V., Schulte T.W., Nguyen P. et al. Taxol induction of p21WAF1 and p53 requires c-raf-1 // *Cancer Res.* 1995, 55, N 20, 4623-4626.
27. Blagosklonny M.V., El-Deiry W.S. Acute overexpression of wt p53 facilitates anticancer drug-induced death of cancer and normal cells // *Int. J. Cancer.* 1998, 75, N 6, 933-940.
28. Blagosklonny M.V., Giannakakou P., Wojtowicz M. et al. Effects of p53-expressing adenovirus on the chemosensitivity and differentiation of anaplastic thyroid cancer cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, N 7, 2516-2522.
29. Giannakakou P., Sackett D.L., Ward Y. et al. p53 is associated with cellular microtubules and is transported to the nucleus by dynein // *Nat. Cell Biol.* 2000, 2, N 10, 709-717.
30. Giannakakou P., Robey R., Fojo T., Blagosklonny M.V. Low concentrations of paclitaxel induce cell type-dependent p53, p21 and G1/G2 arrest instead of mitotic arrest: molecular determinants of paclitaxel-induced cytotoxicity // *Oncogene.* 2001, 20, N 29, 3806-3813.
31. De Feudis P., Vignati S., Rossi C. et al. Driving p53 response to Bax activation greatly enhances sensitivity to taxol by inducing massive apoptosis // *Neoplasia.* 2000, 2, N 3, 202-207.
32. Blagosklonny M.V., Schulte T., Nguyen P. et al. Taxol-induced apoptosis and phosphorylation of bcl-2 protein involves c-Raf-1 and represents a novel c-Raf-1 signal transduction pathway // *Cancer Res.* 1996, 56, N 8, 1851-1854.
33. Khosravi-Far R., Der C.J. The Ras signal transduction pathway // *Cancer Metastasis Rev.* 1994, 13, 67-89.
34. Mabuchi S., Ohmichi M., Kimura A. et al. Inhibition of phosphorylation of BAD and Raf-1 by Akt sensitizes human ovarian cancer cells to paclitaxel // *J. Biol. Chem.* 2002, 277, N 36, 33490-33500.
35. Wang L.G., Liu X.M., Kreis W., Budman D.R. The effect of antimicrotubule agents on signal transduction pathways of apoptosis: a review // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1999, 44, N 5, 355-361.
36. Strobel T., Swanson L., Korsmeyer S., Cannistra S. A. BAX enhances paclitaxel-induced apoptosis through a p53-independent pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996, 93, 14094-14099.
37. Lanni J.S., Lowe S.W., Licitra E.J. et al. p53-independent apoptosis induced by paclitaxel through an indirect mechanism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997, 94, 9679-9683.
38. Huang Y., Johnson K.R., Norris J.S., Fan W. Nuclear factor-kappaB/IkappaB signaling pathway may contribute to the mediation of paclitaxel-induced apoptosis in solid tumor cells // *Cancer Res.* 2000, 60, 4426-4432.
39. Takahashi M., Kigawa J., Minagawa Y. et al. Sensitivity to paclitaxel is not related to p53-dependent apoptosis in ovarian cancer cells // *Eur. J. Cancer.* 2000, 36, N 14, 1863-1868.
40. Cassinelli G., Supino R., Perego P. et al. A role for loss of p53 function in sensitivity of ovarian carcinoma cells to taxanes // *Int. J. Cancer.* 2001, 92, N 5, 738-747.
41. Das G.C., Holiday D., Gallardo R., Haas C. Taxol-induced cell cycle arrest and apoptosis: dose-response relationship in lung cancer cells of different wild-type p53 status and under isogenic condition // *Cancer Lett.* 2001, 165, N 2, 147-153.
42. Huang Y., Fan W. IkappaB kinase activation is involved in regulation of paclitaxel-induced apoptosis in human tumor cell lines // *Mol. Pharmacol.* 2002, 61, N 1, 105-113.
43. Bourgarel-Rey V., Vallee S., Rimet O. et al. Involvement of nuclear factor kB in c-myc induction by tubulin polymerization inhibitors // *Mol. Pharmacol.* 2001, 59, N 5, 51165-51170.

44. Packham G., Cleveland J.L. c-Myc and apoptosis // *Biochim. Biophys. Acta.* 1995, 1242, 11-28.
45. Lee M. and Young J.J. Paclitaxel-induced immune suppression is associated with NF κ B activation via conventional PKC isotypes in lipopolysaccharide-stimulated 70Z/3 pre-B lymphocyte tumor cells // *Mol. Pharmacol.* 2001, 59, N 2, 248-253.
46. Kawasaki K., Akashi S., Shimazu R. Mouse toll-like receptor 4-MD-2 complex mediates lipopolysaccharide-mimetic signal transduction by taxol // *J. Biol. Chem.* 2000, 275, N 4, 251-2254.
47. Jung Y., Isaacs J.S., Lee S. et al. Hypoxia-inducible factor induction by tumour necrosis factor in normoxic cells requires receptor-interacting protein-dependent nuclear factor kappaB activation // *Biochem. J.* 2003, 370, 1011-1017.
48. Lee L.-F., Li G., Templeton D.J., Ting J. P.-Y. Paclitaxel (taxol)-induced gene expression and cell death are both mediated by the activation of c-Jun NH₂-terminal kinase (JNK/SAPK) // *J. Biol. Chem.* 1998, 273, N 43, 28253-28260.
49. Lavon I., Pikarsky E., Gutkovich E. et al. Nuclear factor-B protects the liver against genotoxic stress and functions independently of p53 // *Cancer Res.* 2003, 63, 25-30.
50. De Smaele E., Zazzeroni F., Papa S. et al. Induction of gadd45 β by NF κ B downregulates pro-apoptotic JNK signalling // *Nature.* 2001, 414, 308-313.
51. Tang G., Minemoto Y., Dibling B. et al. Inhibition of JNK activation through NF κ B target genes // *Nature.* 2001, 414, 313-317.
52. Pearson G., Robinson F., Gibson T. B. et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions // *Endocr. Rev.* 2001, 22, N 2, 153-183.
53. McDaid H.M., Horwitz S.B. Selective potentiation of paclitaxel (taxol)-induced cell death by mitogen-activated protein kinase kinase inhibition in human cancer cell lines // *Mol. Pharmacol.* 2001, 60, N 2, 290-301.
54. Weitzman J.B. Life and death in the JUNGle // *Trends Mol. Med.* 2001, 7, N 4, 141-142.
55. Shiah S.-G., Chuang S.-E., Kuo M.-L. Involvement of Asp-Glu-Val-Asp-directed, caspase-mediated mitogen-activated protein kinase kinase 1 cleavage, c-jun n-terminal kinase activation, and subsequent bcl-2 phosphorylation for paclitaxel-induced apoptosis in HL-60 cells // *Mol. Pharmacol.* 2001, 59, N 2, 254-262.
56. Wang T.H., Wang H.S., Ichijo H. et al. Microtubule-interfering agents activate c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase through both Ras and apoptosis signal-regulating kinase pathways // *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 4928-4936.
57. Srivastava R.K., Mi Q.-S., Hardwick J. M., Longo D.L. Deletion of the loop region of Bcl-2 completely blocks paclitaxel-induced apoptosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999, 96, N 7, 3775-3780.
58. Fan M., Goodwin M., Vu T. Vinblastine-induced phosphorylation of bcl-2 and bcl-x_i is mediated by JNK and occurs in parallel with inactivation of the raf-1/MEK/ERK cascade // *J. Biol. Chem.* 2000, 275, N 39, 29980-29985.
59. Donovan N., Becker E.B.E., Konishi Y., Bonni A. JNK phosphorylation and activation of BAD couples the stress-activated signaling pathway to the cell death machinery // *J. Biol. Chem.* 2002, 277, N 43, 40944-40949.
60. Amato S.F., Swart J.M., Berg M. Transient stimulation of the c-Jun-NH₂-terminal kinase/activator protein 1 pathway and inhibition of extracellular signal-regulated kinase are early effects in paclitaxel-mediated apoptosis in human B lymphoblasts // *Cancer Res.* 1998, 58, N 2, 241-247.
61. Arvidsson Y., Hamazaki T.S., Ichijo H., Funa K. ASK1 resistant neuroblastoma is deficient in activation of p38 kinase // *Cell Death Differ.* 2001, 8, 1029-37.
62. Bacus S.S., Gudkov A.V., Lowe M. et al. Taxol-induced apoptosis depends on MAP kinase pathways (ERK and p38) and is independent of p53 // *Oncogene.* 2001, 20, N 2, 147-155.
63. Yamamoto K., Ichijo H., Korsmeyer S.J. Bcl-2 is phosphorylated and inactivated by an ASK1/Jun N-terminal protein kinase pathway normally activated at G2/M // *Mol. Cell. Biol.* 1999, 19, 8469-8478.
64. Ferreira C.G., Span S.W., Peters G.J. et al. Chemotherapy triggers apoptosis in a caspase-8-dependent and mitochondria-controlled manner in the non-small cell lung cancer cell line NCI-H460 // *Cancer Res.* 2000, 60, 7133-7141.
65. Biswas R.S., Cha H.J., Hardwick J.M., Srivastava R.K. Inhibition of drug-induced Fas

- ligand transcription and apoptosis by bcl-XL // *Mol. Cell. Biochem.* 2001, 225, 7-20.
66. Blagosklonny M.V., Chuman Y., Bergan R.C., Fojo T. Mitogen-activated protein kinase pathway is dispensable for microtubule-active drug-induced Raf-1/Bcl-2 phosphorylation and apoptosis in leukemia cells // *Leukemia*. 1999, 13, 1028-1036.
 67. Pan Z.-Z., Bruening W., Giasson B.I. γ -Synuclein promotes cancer cell survival and inhibits stress- and chemotherapy drug-induced apoptosis by modulating MAPK pathways // *J. Biol. Chem.* 2002, 277, N 38, 35050-35060.
 68. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В. и др. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы // *Пробл. эндокринолог.* 2000, N 2, 22-30.
 69. Chen Z., Otto J.C., Bergo M.O. et al. The C-terminal polylysine region and methylation of k-ras are critical for the interaction between k-ras and microtubules // *J. Biol. Chem.* 2000, 275, N 52, 41251-41257.
 70. Danesi R., Figg W.D., Reed E., Myers C.E. Paclitaxel (taxol) inhibits protein isoprenylation and induces apoptosis in PC-3 human prostate cancer cells // *Mol. Pharmacol.* 1995, 47, N 6, 1106-1111.
 71. Boudny V., Nakano S. Src tyrosine kinase augments taxotere-induced apoptosis through enhanced expression and phosphorylation of bcl-2 // *Br. J. Cancer*. 2002, 86, N 3, 463-469.
 72. Shi B., Yaremko B., Hajian G. et al. The farnesyl protein transferase inhibitor SCH66336 synergizes with taxanes *in vitro* and enhances their antitumor activity *in vivo* // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2000, 46, N 5, 387-393.
 73. Shah M.A., Schwartz G.K. Cell cycle-mediated drug resistance: an emerging concept in cancer therapy // *Clin. Cancer. Res.* 2001, 7, 2168-2181.
 74. Jang S.H., Wientjes M.G., Au J.L. Interdependent effect of P-glycoprotein-mediated drug efflux and intracellular drug binding on intracellular paclitaxel pharmacokinetics: application of computational modeling // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304, N 2, 773-780.
 75. Sparreboom A., Asperen J., van Mayer U. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997, 94, 2031-2035.
 76. Barlow S.B., Gonzalez-Garay M.L., Cabral F. Paclitaxel-dependent mutants have severely reduced microtubule assembly and reduced tubulin synthesis // *J. Cell Sci.* 2002, 115, 3469-3478.
 77. Huang D.M., Guh J.H., Huang Y.T. et al. Cardiac glycosides induce resistance to tubulin-dependent anticancer drugs in androgen-independent human prostate cancer // *J. Biomed. Sci.* 2002, 9, N 5, 443-452.
 78. Behrens P., Brinkmann U., Wellmann A. CSE1L/CAS: Its role in proliferation and apoptosis // *Apoptosis*. 2003, 8, N 1, 39-44.
 79. Jamieson L., Carpenter L., Biden T.J., Fields A.P. Protein kinase C α activity is necessary for Bcr-Abl-mediated resistance to drug-induced apoptosis // *J. Biol. Chem.* 1999, 274, N 7, 3927-3930.
 80. Pietras K., Rubin K., Sjoblom T. et al. Inhibition of PDGF receptor signaling in tumor stroma enhances antitumor effect of chemotherapy // *Cancer Res.* 2002, 62, N 19, 5476-5484.
 81. Terwogt J.M.M., Malingre M.M., Beijnen J.H. et al. Coadministration of oral cyclosporin A enables oral therapy with paclitaxel // *Clin. Cancer Res.* 1999, 5, N 11, 3379-3384.
 82. Yeung S.C., Xu G., Pan J. et al. Manumycin enhances the cytotoxic effect of paclitaxel on anaplastic thyroid carcinoma cells // *Cancer Res.* 2000, 60, N 3, 650-656.
 83. Lee S., Yang W., Lan K.H. et al. Enhanced sensitization to taxol-induced apoptosis by herceptin pretreatment in erbB2-overexpressing breast cancer cells // *Cancer Res.* 2002, 62, 5703-5710.
 84. Nagayama Y., Yokoi H., Takeda K. et al. Adenovirus-mediated tumor suppressor p53 gene therapy for anaplastic thyroid carcinoma *in vitro* and *in vivo* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, N 11, 4081-4086.
 85. Vivat-Hannah V., You D., Rizzo C. et al. Synergistic cytotoxicity exhibited by combination treatment of selective retinoid ligands with taxol (paclitaxel) // *Cancer Res.* 2001, 61, 8703-8711.
 86. Gimm O. Thyroid cancer // *Cancer Lett.* 2001, 163, 143-156.

87. Mazzaferri E.L., Kloos R.T. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, N 4, 1447-1463.
88. Богданова Т.И., Козырицкий В.Г., Тронько Н.Д. Патология щитовидной железы у детей. Атлас. К.: Чернобыльинтеринформ, 2000. 280 с.
89. Ain K.B., Egorin M.J., DeSimone P.A. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group // *Thyroid.* 2000, 10, N 7, 587-594.
90. Xu G., Pan J., Martin C., Yeung S.C. Angiogenesis inhibition in the *in vivo* antineoplastic effect of manumycin and paclitaxel against anaplastic thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, N 4, 1769-1777.
91. Stein R., Juweid M., Zhang C.H., Goldenberg D.M. Assessment of combined radioimmunotherapy and chemotherapy for treatment of medullary thyroid cancer // *Clin. Cancer Res.* 1999, 5, N 10, Suppl., 3199s-3206s.
92. Hara T., Namba H., Takamura N. et al. Thyrotropin regulates c-Jun N-terminal kinase (JNK) activity through two distinct signal pathways in human thyroid cells // *Endocrinology.* 1999, 140, N 4, 1724-1730.
93. Ohta K., Pang X.-P., Berg L., Hershman J. Antitumor action of cytokines on new human papillary thyroid carcinoma cell lines // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, 81, N 7, 2607-2612.
94. Sandal T. Molecular aspects of the mammalian cell cycle and cancer // *Oncologist.* 2002, 7, N 1, 73-81.
95. Ain K.B. Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology, and therapeutic approaches // *Thyroid.* 1998, 8, N 8, 715-726.

Механизм действия таксола и перспективы его использования для лечения злокачественных опухолей щитовидной железы (обзор литературы)

Н.Д.Тронько, В.М.Пушкарев

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

В обзоре литературы анализируются данные относительно механизмов канцеростатического действия таксола на клетки злокачественных опухолей и их устойчивости к таксолу. Приводятся доказательства в пользу участия p53, NFkB, ras, MAPK, других факторов в индукции таксолом апоптоза. Оцениваются перспективы его использования для лечения различных видов рака щитовидной железы человека.

Ключевые слова: таксол, микротрубочки, внутриклеточные сигнальные механизмы, апоптоз, злокачественные опухоли, щитовидная железа.

The mechanism of taxol action and perspectives of its use for treatment of thyroid tumours (review of literature)

M.D.Tron'ko, V.M.Pushkarev

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

The review presents analysis of mechanisms of cytotoxic action of taxol on tumor cells and their resistance to taxol. The evidences are provided on participating of p53, NFkB, ras, MAPK and other factors in taxol-depended apoptosis induction. The perspectives of its use for treatment of different human thyroid tumours are evaluated.

Key words: taxol, microtubules, intracellular signal mechanisms, apoptosis, malignant tumors, thyroid gland.

(Надійшла 22.04.2003)

НЕІН'ЄКЦІЙНІ МЕТОДИ ВВЕДЕННЯ ІНСУЛІНУ: ЕФЕКТИВНІСТЬ, НЕДОЛІКИ, ПЕРСПЕКТИВИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

П.Л.Старокадомський*

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, 03143 Київ, Україна

Дотепер ін'єкції лишаються єдиним шляхом введення інсуліну хворим на діабет, хоча постійно розробляються альтернативні способи введення гормону. Основні напрямки – це розробка оральних, ректальних, назальних, окулярних, інгаляційних, трансдермальних способів введення. Але дослідники не можуть створити ефективний носій, який би захищав орально введений гормон від дії ферментів шлунка. Назальні та ректальні препарати інсуліну протягом багатьох років вважались потенційно прийнятними, щоб у близькому майбутньому замінити ін'єкції, оскільки при таких шляхах введення гормон швидко поглинався слизовими оболонками. Але згодом стало зрозуміло, що ефективність таких способів низька і потребує наявності сильних стимуляторів всмоктування. Крім того, метаболічний ефект від таких препаратів досить короткий і не може бути корисним у широкій медичній практиці. Багатообіцяючим був і інгаляційний метод введення інсуліну – за допомогою інгаляторів. Численні моделі інгаляторів з інсуліновими сумішами проходили клінічні випробування. Але відносна ефективність інгаляційних сумішей складала біля 10 %, тобто інгаляційна доза гормону мала бути в 10 разів вищою за ін'єкційну дозу. Дермальний шлях введення інсуліну не дав бажаних результатів – гормон не міг подолати високоефективний бар'єр, яким є шкіра. У цілому, після багатьох років досліджень, ін'єкційний метод лишається єдиним надійним та ефективним шляхом введення інсуліну хворим на цукровий діабет.

Ключові слова: цукровий діабет, інсулін, способи введення, стимулятори всмоктування.

Існують різні способи введення лікарських речовин в організм людини. Найрадикальнішим з усіх є ін'єкційний метод. Але ін'єкції дискомфортні, потребують амбулаторних умов чи кваліфікації при самообслуговуванні. Крім того, ін'єкції в більшості випадків призводять до миттєвого збільшення концентрації введеного препарату у крові. Ін'єкційне застосування інсуліну вперше було запропоновано його першовідкривачами – Фредериком Бантінгом і Чарльзом Бестом на початку 20-х років минулого століття. Вони ін'єкційно вводили екстракт підшлункової залози собакам з видаленою підшлунковою залозою і показали, що таким способом можна знижувати концентрацію глюкози в крові. Пізніше вони приготували екстракт, який можна було випробувати на людині. 11 січня 1922 року його було введено 14-річному хворому на цукровий діабет Леонарду Томпсону, який не мав надії на вилікування. В подальшому екстракт був вдосконалений, що значно збільшило його ефективність. Леонардо Томпсон помер значно пізніше, і від пневмонії [1]. Його можна вважати першим з кількох мільйонів хворих на цукровий діабет, які були врятовані від смерті інсуліном, введеним ін'єкційно. До сьогоднішнього дня єдиним надійним та ефективним способом введення гормону лишається ін'єкція.

Поступово накопичуються дані і про побічні ефекти, що виникають при ін'єкційному введенні інсуліну. Найсуттєвіші з них такі:

1. Імунологічні реакції, пов'язані з імунною відповіддю організму на систематичне введення чужорідного білка.

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, вул. Акад. Заболотного 150, 03143 Київ, Україна; E-mail: pedro77@ukr.net

2. Явища, обумовлені ненормальними коливаннями концентрації інсуліну як гормону, що регулює вуглеводний та ліпідний обміни (місцева ліподистрофія, гіпоглікемія, дифузійні набряки, дисбаланс електролітів, збільшення печінки, ожиріння, атеросклероз тощо).

3. Звикання до препарату, що викликає необхідність постійно збільшувати дозу інсуліну (інсулінорезистентність).

4. Больові ефекти та постійна психологічна травма.

Це стимулює безперервну модернізацію традиційних методів інсулінотерапії: винайдення препаратів інсуліну пролонгованої дії, введення в обіг надтонких голок для інсулінових шприців тощо. Крім того, в усьому світі постійно ведеться пошук нових, неін'єкційних методів введення інсуліну в організм людини.

Звичайно, в першу чергу був випробуваний оральний шлях введення інсуліну, але у чистому вигляді він був неефективний, оскільки гормон миттєво руйнувався у шлунку [1-3]. Тому розробка неін'єкційних методів інсулінотерапії орієнтується на модифікацію оральних способів і на нові методи введення інсуліну, такі як ректальний, інгаляційний, назальний, трансдермальний тощо. Нижче представлений аналіз найважливіших результатів цих досліджень.

Оральний шлях введення інсуліну та інсулінових препаратів

Оральний шлях є фізіологічнішим, ніж ін'єкційний, оскільки інсулін зразу попадає у портальну систему кровообігу, як це відбувається у природних умовах. Першою спробою застосування інсуліну *per os* можна вважати експеримент М.Меринга і О.Мінковського у 1889 р. Ці вчені вивчали значення підшлункової залози у процесі травлення. Після її видалення оперовані собаки втрачали масу і за 2-3 тижні гинули. Одночасно відмічалось різке зростання цукру у крові. Годування собак шматочками підшлункової залози ефекту не давало. Але було відмічено, що при імплантації шматочків підшлункової залози під шкіру в оперованих тварин симптоми захворювання зникали (цей спосіб введення можна вважати першим прототипом сьогоденних ін'єкцій інсуліну) [1].

Дослідження показали, що сухі препарати інсуліну не можуть подолати слизовий бар'єр порожнини рота. Інсулін у розчиненому стані проходить крізь слизову порожнину рота у мізерних кількостях. Введення інсуліну у суміші з судинно-розширюючими препаратами ефекту також не давало [3-6]. Всмоктування інсуліну слизовою оболонкою рота посилюється у суміші з жовчними кислотами, зокрема, дезоксихолатом натрію [5-7]. Але ці способи не вирішують проблеми, оскільки більша частина інсуліну ковається і розпадається у шлунку.

Вперше огляд про застосування інсуліну *per os* був опублікований В.П.Комісаренком у 1941 р. [1]. В ньому було відмічено, що ні розчини сапонінів, ні танін, ні органічні барвники, ні спирти, ні хінін і органічні кислоти не захищають інсулін від знищення у травному каналі.

Наприкінці 1960-х років з'явилися нові носії для молекул ліків – фосфоліпідні ліпосоми. Ліпосоми – це замкнені ліпідні везикули, які утворюються спонтанно або можуть бути виготовлені штучно (що було показано Bangham з співавторами у середині 1960-х років) [1, 8]. У кінці 1960-х років з'явилися нові роботи, які продемонстрували можливість ентеральної сорбції інсуліну при використанні масляної емульсії водного розчину інсуліну [9, 10]. Це супроводжувалось помітним зниженням рівня глюкози у крові і збільшенням концентрації імунореактивного інсуліну. Також відмічено, що зменшення розмірів ліпосом збільшує коефіцієнт проходження інсуліну крізь стінку кишківника. Привабливість цього шляху у тому, що ліпідна оболонка надійно захищає інсулін від дії протеолітичних ферментів шлунка. Інсулін виходить з лі-

посом тільки після дванадцятипалої кишки, коли жовчні кислоти руйнують фосфоліпідну мембрану, і потрапляє у просвіт кишківника, де гормон вже недосяжний для протеолітичного апарату організму. Однак виявилось, що жовч руйнує лише біля 50 % введених ліпосом з інсуліном. Крім того, не всі ліпосомы ефективно доставляють інсулін у кров. Різні автори вказували оптимальний склад ліпосом по-різному (дипальмітоїл-фосфатидил-холінові ліпосомы [3], дипальмітоїл-фосфатидил-холін:холестеринові ліпосомы [7], лецитин:холестеринові [11] та ін.). Було показано, що процент зв'язування інсуліну з ліпосомами залежить від співвідношення у складі ліпосом фосфоліпідів та холестерину. Так, з лецитиновими ліпосомами зв'язувалось всього 14 % інсуліну, наявного у розчині. При співвідношенні лецитину до холестерину як 9:1 ліпосомы зв'язували 34 %, 9:2 – 36 %, 1:1 – 38 % інсуліну [11]. З іншого боку, холестерин збільшує стійкість ліпосом до жовчі, що знижує ефективність ліпосомального інсуліну.

Ефективність ліпосомального інсуліну інтенсивно досліджувалась у 80-х роках і в нашій країні, зокрема, А.В.Стефановим і співавт. у Інституті біохімії [7], В.В.Ховакою і співавт. у НДІ ендокринології та обміну речовин [11], Е.А.Долгіною і співавт. у Інституті хімічної фізики [3] та іншими. А.В.Стефанов і співавт. показали, що при використанні лецитин:холестеринових ліпосом (9:2) гіпоглікемічний ефект спостерігався при дозах 6 МО/кг у щурів з діабетом і 40 МО/кг – у здорових щурів; максимальний ефект відмічався через 3 год, в цілому дія інсуліну виявлялася протягом 20 год [7]. Але складний спосіб виготовлення ліпосом (диспергування ліпідів при 50 °С, інкубація ліпосом з інсуліном 2 хв при 4°С, ультрацентрифугування та ресуспендування ліпосом при рН 3,0) не робить цей метод простим та дешевим [7].

Е.А.Долгінова і співавт. робили схожі дослідження на діабетичних щурах. Вони також показали ефективність ліпосомального інсуліну. Ліпосомы і інсулін, окремо введенні *per os*, суттєво не впливали на рівень цукру в крові. Додання желатину різко збільшувало гіпоглікемічну активність інсуліну. Можливо, желатин (колаген) утворює матрицю, на якій відбувається процес утворення комплексу ліпосом з інсуліном [3] (таблиця).

У літературі зустрічаються дані про дію ліпосомального інсуліну на людей з діабетом. Так, вдалось досягнути компенсації діабету після орального застосування 15 МО інсуліну 2-3 рази на добу при дотриманні суворої дієти у хворого, котрий протягом 11 років вводив інсулін підшкірно. У іншого хворого вдалось компенсувати діабет протягом 1,5 року при середньодобовій дозі орального інсуліну 72 МО (3 рази на добу). До цього він отримував ін'єкційно 47 МО на добу [1].

Одночасно розроблялись методи захисту інсуліну від ферментів шлунка за допомогою синтетичних полімерів різних типів з молекулярними масами 20000-30000 (резорцин, вкритий вінілацетатом; поліакрилціаноакрилат і т.п.) [1,

Таблиця. Рівень глікемії у щурів при різних варіантах перорального введення інсуліну з ліпідами [3].

Група тварин	Оральний препарат	Рівень глікемії (у % до вихідного рівня) через		
		1 год	4 год	24 год
Здорові щури	Ліпосомы з інсуліном	83,3±5,9	67,2±6,1	77,8±8,7
Діабетичні щури	Ліпосомы з інсуліном	60,7±5,2	43,3±5,6	57,5±4,1
	Інсулін	102,0±5,4	93,4±4,8	98,5±6,4
	Суміш ліпосом + інсулін	97,4±7,3	87,2±7,1	98,6±6,8
	Ліпосомы + інсулін + 1 % желатин	76,2±9,6	51,5±7,4	-

12-23]. З 1997 р. дотепер цікаві результати публікує Е.А.Носну з співавт. [14-19]. Вони використовують новий полімер Eudragit S100 (розчинність якого залежить від рН) як захисне покриття для оральних капсул з інсуліном, а в якості стимуляторів всмоктування інсуліну вони випробували цілий ряд сполук: солі саліцилової кислоти [15-19], солі жовчних кислот [14], поліетиленгліколь [17], біоадгезивні полімери та неіонні поверхнево-активні речовини (ПАР) [18], похідні целюлози [19], а також різноманітні комбінації цих речовин [15, 17, 18]. Так, оральні капсули, які містили полімер Eudragit S100 і холат натрію, викликали гіпоглікемічний ефект, що складав біля 69 % (через 3 год) і 48 % (через 5 год) від ефективності тої ж кількості ін'єкційного інсуліну [14]. Ефективність цих же капсул при використанні в якості стимулятора всмоктування саліцилату натрію збільшувалась до $79,59 \pm 5,75$ % (через 5 год) порівняно з ефективністю ін'єкцій [17].

При оральному введенні бичачого інсуліну у желатинових капсулах через 1,5-2 год спостерігали пік концентрації інсуліну в крові діабетичних собак [22]. Використання капсул, вкритих поліакрилом та метакрилатом, зберігало до 92 % інсуліну від дії панкреатичних ферментів [23], і призводило до наростання протягом 5 год імунореактивного інсуліну у крові [13]. Іншими дослідниками було відмічено збільшення рівня імунореактивного інсуліну у крові діабетичних щурів при введенні ліпосомального інсуліну у капсулах з хітозану [21]. М.А.Radwan використовував оральні капсули із сумішшю інсуліну та холату натрію, які були захищені поліізобутил-ціанакриловими наносферами. Він показав, що дія препарату спостерігалась протягом 8 годин, а максимальна ефективність його досягала $37,6 \pm 3,7$ % порівняно з ін'єкцією [20]. Е.Зів і співавт. вводили інсулін у суміші з жовчними кислотами та соєвим інгібітором трипсину у таблетках, вкритих захисною плівкою. Вони показали, що введений таким способом інсулін може зменшити концентрацію глюкози у плазмі на 20-40 % протягом 60-140 хв [24].

Російські вчені під керівництвом Н.А.Плате (Інститут нафтохімічного синтезу ім. А.В.Топчієва) створили та зараз випробовують інсулін у таблетках, виготовлений за абсолютно новою технологією. Нові ліки отримали назву "Рансулін". Російські вчені запропонували вкрити носій поліакриловою чи поліметакриловою кислотами, які не розчиняються у шлунку та розчиняються у кишківнику. Сам носій створили з пресованих шматочків гідрогелю. Кожний шматочок містить інсулін, хімічно не зв'язаний з гелем, інгібітор ферментів і "якір", який втримує гідрогель на стінці кишки. Інгібітор хімічно зв'язаний з гелем, тому він блокує активність тільки тих пептидаз, які проникають в середину і можуть спричиняти розпад інсуліну. В якості "якоря" автори використали полісахарид, хімічно зв'язаний з гелем. Він має здатність утримувати конструкцію на слизових оболонках кишок, поки інсулін дифундує в кров. Як показали результати досліджень, інсулін з'являється у крові вже через 30 хв і діє протягом 5-6 год [4, 25, 26].

Напрямок усіх досліджень схожий – дослідники шукають спосіб захистити інсулін від дії панкреатичних ферментів за допомогою захисних плівок, інгібіторів протеаз або за допомогою ліпосом; також йде пошук нових стимуляторів всмоктування інсуліну в слизові оболонки травного каналу. В цілому досі не винайдено ефективного орального препарату з інсуліном, який міг би замінити ін'єкції. Головні недоліки розробок наступні:

1. Пероральний інсулін є препаратом тривалої дії з важко прогнозованою дією. Одноразове введення інсуліну *per os* може давати слабкий ефект протягом одного тижня в залежності від швидкості очищення кишківника. Тому дуже складно контролювати його дію та визначати час наступного введення. Це викликає серйозні помилки при дозуванні інсуліну хворим [1].

2. Майже неможливе швидке ефективне введення інсуліну *per os* одразу після їжі.

3. Для досягнення ефекту потрібні дози, мінімум у 2,5-5 разів більші, ніж ін'єкційні дози, тобто препарат буде дорожчим мінімум у 3-5 раз! Крім того, до 50 % гормону гідролізується у печінці ферментом глутатіон-інсулін-трансгідрогеназою, хоча при діабеті її активність спадає [11].

4. Ліпосомальні препарати інсуліну досить дорогі; крім того, вони на сьогодні не можуть змагатися за ефективністю з ін'єкційними засобами.

Ректальний шлях введення інсуліну та інсулінових препаратів

Ректальні інсулінові препарати обминають центральну проблему орально-го способу – проблему збереження гормону від дії протеолітичних ферментів шлунка. Але одразу виникають нові питання – для забезпечення всмоктування інсуліну необхідні сильні стимулятори всмоктування, оскільки слизова та м'язова тканини товстої кишки є потужними бар'єрами для молекул з масою більше 1000-1500 Да [1].

Класична схема приготування інсулінових свічок наведена у монографії В.В.Корпачева [1]: інсулін (10-50 МО/г) змішують з масляною основою, яка містить ПАР. При введенні таких свічок собакам з видаленою підшлунковою залозою у дозі 5 МО/кг у плазмі різко піднімався рівень гормону (з 2 МО/мл до 167 МО/мл через 30 хв). Оптимальні результати отримані при використанні в якості масляної основи суміші з какао-масла, бавовняного масла та лазупола. При випробовуваннях на добровольцях початок дії інсуліну спостерігався вже через 20 хв, пік дії відмічали на 50-60 хв, а загалом тривалість дії – не більше 90 хв [1].

Аналогічні дослідження проводились багатьма науковцями [27-33]. Е.А. Носну і співавт. розробили ряд рецептур для ректального введення інсуліну. Вони використовували у якості стимуляторів всмоктування інсуліну солі жовчних кислот, а в якості масляної основи – полікарбол чи Witepsol W35. При введенні композиції, яка містила 50 МО інсуліну і 50 мг дезоксихолату чи таурохолату натрію відносна гіпоглікемія у кролів з алоксановим діабетом досягала 38-56 % від вихідного значення, що відповідало дії приблизно 40 МО ін'єкційного інсуліну [29, 30]. При введенні інсуліну у дозі 10 МО/кг з дезоксихолатом натрію на основі Witepsol W35 собакам з діабетом відносна гіпоглікемія досягала 28-49 % в залежності від кількості дезоксихолату [30]. Ці ж автори пізніше застосовували свічки на основі неіонного ПАР поліоксиетилен-9-лауринового ефіру (ПОЕЛЕ), де в якості стимулятора всмоктування використовувалась саліцилова кислота. При випробовуваннях даного препарату на діабетичних собаках концентрація глюкози в крові зменшувалась на 55 ± 11 % від вихідної (доза інсуліну – 4 МО/кг). Збільшення концентрації саліцилової кислоти не викликало збільшення ефекту, але було відмічено, що використання супозиторію з найменшою концентрацією ПОЕЛЕ (1%) призводило до максимального ефекту – зменшення глюкози на 68 % [30].

Із праць інших дослідників в даному напрямку відмітимо роботи S. Kim і співавт. [32]. Для посилення всмоктування інсуліну в прямій кишці автори використовували енамін (enamine) – продукт реакції ацетоацетатного ефіру з амінокислотою. Вони показали вірогідне зниження концентрації глюкози у сироватці діабетичних собак при введенні їм желатинових свічок з інсуліном та енамін-натрій-DL-фенілаланіном. Препарат знижував вміст глюкози до нормального рівня і діяв протягом 2,5 год.

Використовуючи в якості носія поліакрилові водяні гелі, інші дослідники [33] показали, що при дозах інсуліну 1, 3, 5 МО/кг в алоксанових щурів та кролів розвивалась слабка гіпоглікемія, а при дозі 10 МО/кг спостерігався сильний гіпоглікемічний ефект вже через 30 хв. Дія препарату була помітна протягом 5 год. Додавання неіонного ПАР Tween 80 не викликало посилення адсорбції інсуліну в прямій кишці. Оптимальною була обрана доза 5 МО/кг.

В. J. Aungst і співавт. показали, що при застосуванні інсуліну без стимуляторів всмоктування ректальний шлях введення ефективніший за оральний, назальний, але вдвічі поступається ін'єкційному способу [27, 28].

Напрямок усіх досліджень схожий – у супозиторій вводять достатньо високу дозу інсуліну та додають один чи декілька стимуляторів всмоктування. Метод дозволяє швидко досягати гіпоглікемічного ефекту (до 68 % ефекту від ін'єкції тої ж дози) [31]. Перевагою цього способу введення інсуліну є простота введення гормону, а також фізіологічність цього шляху (гормон зразу попадає в портальну систему кровообігу). Але треба зауважити, що до цього часу не знайдено ефективної рецептури для пролонгованої дії інсуліну. Головні недоліки розроблених ректальних препаратів наступні:

1. Ректальні інсулінвмісні препарати є препаратами з важко прогнозованою дією. Одноразова доза впливає на концентрацію глюкози залежно від очищення кишківника та швидкості виходу гормону з супозиторію. Тому самостійно, за допомогою інсулінових свічок, дуже складно контролювати концентрацію глюкози в крові протягом доби [1].

2. Швидка і коротка гіпоглікемічна дія свічок з інсуліном дозволяє використовувати їх виключно для корекції рівня глюкози перед/після їжі, на тлі дії базального, ін'єкційного інсуліну [1].

3. Для досягнення ефекту потрібні дози, мінімум у 2,5-5 разів більші, ніж ін'єкційні дози, тобто препарат буде дорожчим мінімум у 3-5 раз.

Назальний шлях введення інсуліну та інсулінових препаратів

Назальний шлях введення інсуліну є ще одним методом, який до сих пір вивчається і вважається перспективним напрямком. При такому способі введення спостерігається швидке збільшення інсуліну в крові і швидке повернення до вихідного рівня. Перші дослідження були проведені ще у 1935 р. на собаках – введення інсуліну в ацетатному чи фосфатному буферах забезпечувало всмоктування до 25-30 % інсуліну порівняно з ін'єкційним введенням. Ефективність інсуліну у вигляді порошку була вища, ніж ефективність розчинів [1]. Однак інші дослідники стверджують, що сам по собі, без стимуляторів всмоктування, інсулін не може подолати слизовий бар'єр [34]. Нині є достатньо інформації про назальні препарати з інсуліном [1, 12, 34-41]. Удосталь розроблені різноманітні методи введення інсуліну через слизову носових каналів.

Було запропоновано використовувати як стимулятор всмоктування дидеканоїл-L-фосфатидилхолін. При введенні назально суміші інсуліну (0,3-0,8 МО/кг) з фосфоліпідами добровольцям відмічався пік дії вже на 23-30 хв. Ефективність такої суміші була визначена як 8 % від ефективності ін'єкційної дози [36]. А. К. Mitra і співавт. виконали низку досліджень [34, 35] з назального введення інсуліну у комплексі з ліпідною емульсією [34] та у комплексі з лінолеатом натрію [35]. При цьому вони досягали зниження рівня глікемії на 47-55 %. В. J. Aungst і співавт. порівняли проникність інсуліну у різні слизові оболонки. Вони стимулювали всмоктування інсуліну за допомогою лаурил-9, саліцилату Na, Na₂ЕДТА, аprotиніну, а також жовчних кислот [28]. Вони показали, що назальний шлях введення ефективніший порівняно з інгаляційним, буккальним, ректальним способами, а при використанні Na-глікохолату ефективність назальних препаратів приблизно дорівнює 50 % ефективності ін'єкційного інсуліну [28].

Назальний шлях введення інсуліну підходить для швидкої та короткочасної корекції стану хворих. На відміну від ректального шляху, дозу інсуліну у вигляді назальних препаратів можна чітко дозувати в залежності від потреби. Але знову ж, створити назальний препарат з тривалою дією поки що не вдається. Крім того, і ця система введення має свої обмеження. Поверхня слизової оболонки носа вкрита війчастим епітелієм, війки якого спрямовують речо-

вини, що попали на епітелій, разом зі слизом до глотки зі швидкістю 5-6 мм/хв. І лікарські речовини, введенні назально, досить швидко видаляються з носової порожнини у шлунок, де залишки, що не встигли всмоктатись, швидко руйнуються. Тому інсулін може всмоктуватись в кров протягом досить короткого часу. Щоб отримати ефективний назальний препарат інсуліну, необхідні сильні стимулятори всмоктування. Були спроби включати у склад назальних крапель поверхнево-активні речовини, що можуть посилювати всмоктування інсуліну. Але ПАР викликали подразнення чутливої слизової оболонки носа, а також знижували активність в'язкого епітелію, що може призвести до інфікування дихальних шляхів. Тому більшість дослідників використовують м'які стимулятори, менш агресивні, але і менш дієві. Це ліпідні компоненти, натрієві солі саліцилової кислоти, ЕДТА та жовчні кислоти. Але максимальна ефективність біля 50 % і короткочасна дія препаратів не може конкурувати за ефектом з ін'єкцією інсуліну.

Інгаляційний шлях введення інсуліну та інсулінових препаратів

Цей спосіб передбачає введення інсуліну за допомогою інгалятора у вигляді аерозолі у дозах біля 500 МО/мл. Деякі науковці вважають такий спосіб найоптимальнішою альтернативою ін'єкційному введенню інсуліну [1, 38, 42-48]. Для приготування аерозолів використовують інсулін у вигляді розчину або у дрібнодисперсній формі [43]. Деякими дослідниками було показано всмоктування інсуліну в легенях навіть без спеціальних домішок, і при дозах 0,2 МО/кг інсулін знижував рівень глюкози в крові. Результати 3-місячного введення інгаляційного інсуліну продемонстрували ефективність та безпечність цього способу введення. Не було зафіксовано ніяких патологічних змін у легенях, була відмічена добра терпимість до препарату [1]. Пік дії інгаляційного інсуліну – 5-60 хв, і його профіль дії був схожий з фізіологічною дією інсуліну в здоровому організмі [38]. Максимальна проникність інсуліну при інгаляційному введенні – 10-20 % від введеної дози, а середня тривалість ефекту – 60-90 хв [43].

Щоб посилити дію, у склад інгаляцій почали вводити стимулятори всмоктування, наприклад, діоксил-сукцинат натрію [46], спеціальний носій для аерозолів Technosphere [42], а також ряд інших. Однак великої різниці в результатах не відмічалось – максимальна активність введеного інсуліну не перебільшувала 30 % від введеної дози у перерахунку на ін'єкцію [46].

Головний недолік інгаляційних препаратів – розпилений матеріал попадає на товстий (товщиною в десять долі міліметра) шар слизу, який за призначенням повинен захищати дихальні шляхи від будь-яких розпилених у повітрі речовин. Це викликає необхідність значно збільшувати дози інсуліну, добавляти стимулятори або ПАР тощо. Це, в свою чергу, може призвести до подразнення чи можливого ураження дихальних шляхів. Ще одне обмеження – інгаляційний метод не підходить для курців, оскільки їх легені значно забруднені, і як наслідок – виділяють додатково ще більше слизу. Тому сьогодні інгаляційний шлях введення інсуліну можна використовувати лише при так званому нетрадиційному приміненні інсуліну у лікуванні астми [1].

Трансдермальний шлях введення інсуліну та інсулінових препаратів

Публікації робіт цього напрямку зустрічаються досить рідко [1, 39, 48, 49]. Були випробувані два способи введення інсуліну: за допомогою сильних стимуляторів всмоктування [39, 48] та за допомогою іонофорезу [49]. Було показано, що невеликі кількості інсуліну проникали у підшкірну ділянку, але це не впливало на рівень глікемії. Шкіра ефективно затримує усі великі молекули, і інсулін в тому числі. Використання мазей та аплікацій обумовлює тільки місцеву, локальну дію.

Дійсно, щоб подіяти, інсулін має швидко попадати в кровообіг. Шкіра ж являється потужним бар'єром, через який здатні протиснутись лише соті долі від нанесеної дози. Головним використанням інсуліну у вигляді мазей та аплікацій може стати лікування трофічних виразок у хворих на цукровий діабет [1].

Окулярний шлях введення інсуліну у вигляді крапель

В середині 90-х років минулого століття з'явився новий напрямок – інсулін у вигляді очних крапель. Ряд дослідників стверджують, що око найоптимальніше підходить для регулярного введення гормону [50-52]. Так, G.C. Chiou [52] відмічав, що такий шлях введення ліків має наступні переваги:

1. Він дозволяє вводити інсулін точно та дозовано за рахунок швидкого проникання у капіляри.

2. Він більш простий та зручний, а також не потребує спеціальних навичок.

3. Адсорбція інсуліну тканинами ока набагато більша, ніж при ін'єкціях.

4. Тканини ока менш чутливі до подразнюючої дії стимуляторів всмоктування та менш чутливі до імунологічних реакцій порівняно з іншими тканинами.

5. Ліки, які попадають у кров через капіляри ока, не відразу попадають у печінку, що дозволяє їм бути більш ефективними протягом певного часу.

6. При окулярному введенні інсуліну не розвивається резистентність до гормону (що було показано при щоденному введенні інсуліну протягом 3 міс).

R.V.Morgan і співавт. у якості стимуляторів всмоктування використовували різноманітні сполуки: 0,5 % сапонін, 0,5 % Brij-78, 1 % BL-9 та 2 % BL-9 і досягали швидкого, але короткого гіпоглікемічного ефекту [51].

У цілому, автори демонстрували непогані результати, але останнім часом публікації з цієї теми майже не зустрічаються. Це можна пояснити наступним:

1. Очне яблуко підсвідомо вважається виключно тендітним органом, і будь-яке фізичне втручання підсвідомо сприймається як негативна дія. Хоча деякі автори вважають це не так, але ефектом "підсвідомого" у лікування нехтувати не можна.

2. Для введення інсуліну необхідне тривале всмоктування гормону у кров. Швидкий і короткий гіпоглікемічний ефект [51] очних крапель з інсуліном підходить лише для корекційної дії, але не для повноцінної довгострокової терапії.

3. Створення очних крапель інсуліну пролонгованої дії поки не принесло бажаних результатів, про що свідчить відсутність нових даних.

Підсумки

Ми розглянули основні методи неін'єкційного введення інсуліну. Коротко підсумуємо основні висновки. Головні напрямки робіт сьогодні:

- Створення оральних препаратів з інсуліном у капсулах з синтетичних полімерів.

- Створення ліпосомальних препаратів інсуліну з активаторами всмоктування для орального, назального чи ректального введення.

- Створення інгаляційних інсулінових сумішей.

1. Основна проблема усіх неін'єкційних методів – порівняно слабка проникність інсуліну у кров порівняно з ін'єкційним методом, і як наслідок – слабкий ефект. При ін'єкції інсулін в достатній кількості вводиться під шкіру (тобто швидко і без втрат долає головний бар'єр), і потім поступово розноситься по організму. Без фізичної дії (проколювання шкіри) такого ефекту досягнути не вдається. Тому сьогодні усі спроби спрямовані на пошук ефективного варіанту подолання бар'єру, який би по ефекту був аналогічний проколюванню. Інший напрямок досліджень спрямований на створення неін'єкційних препаратів пролонгованої дії.

2. Розробка оральної форми інсуліну орієнтується на створення орального носія для гормону. Це включає в себе розробку мікросфер-носіїв (ліпосоми, ліпідні везикули, хітинові, желатинові чи синтетичні полімерні мікрокапсули, Рансулін), а також розробку стимуляторів всмоктування. Поки що цей шлях дозволяє досягнути максимальної ефективності (біля 80-85 % ефективності ін'єкційної дози) [17], але протягом лише 3-5 год. Оральні препарати більш тривалої дії поки що менш ефективні.

3. Фізіологічно прийнятніші методи, за яких інсулін одразу після введення попадає у порталну систему кровообігу (оральний, ректальний), менш ефективні, оскільки у печінці фільтрується та руйнується більша частина гормону як "надлишок". В результаті до 50 % препарату не доходять до клітин-мішеней. Крім того, дуже важко регулювати дозу, так як невідомо, скільки інсуліну лишилось у кишкових масах чи у масі супозиторію, і через який час він попаде у кров. Дія інших способів – назального, окулярного, інгаляційного – більш прогнозована, але слабша. Лише слизові травного каналу адаптовані до масового всмоктування речовин, дихальні шляхи значно гірше підходять для цього, а тим більше для щоденного введення інсуліну – легка нежить відразу знизить ефективність назальних чи інгаляційних форм інсуліну.

Дослідження неін'єкційних способів введення інсуліну продовжуються до сих пір. При чому з кожним роком з'являється все більше і більше надій на успіх. За рахунок використання нових матеріалів, методик, техніки, а також на базі колосального досвіду колег, ефективність нових препаратів постійно росте. Але з іншого боку, вже стає зрозумілим, що для досягнення справжнього успіху необхідно використати ще невипробуваний, нестандартний шлях.

Література

1. Корпачев В.В. Инсулин и инсулинотерапия. К.: РВА "Триумф", 2001. 456 с.
2. Гафурова Д.Ф. Состояние полости рта у больных сахарным диабетом в процессе комплексного лечения: Автореф. дис. канд. мед. наук. Ташкент, 1974. 24 с.
3. Долгинова Е.А. Биологическая активность и агрегационная устойчивость липосом с инсулином: Автореф. дис. канд. биол. наук. М., 1989. 18 с.
4. Валуев Л.И. Инсулин в таблетках // Химия и жизнь - XXI век. 2001, №12, 86-87.
5. Марченко А.И. Исследование физиологических механизмов всасывания слизистой оболочкой полости рта и языка: Автореф. дис. д-ра. мед. наук. Одесса, 1966. 27с.
6. Марченко А.И., Радченко В.С. Проницаемость здоровой и воспаленной слизистой оболочки рта для разных индикаторов // Проблемы гистогематических барьеров: II совещ. М., 1965, 84-88.
7. Стефанов А.В., Кононенко И.Н., Лишко В.К., Шевченко А.В. Влияние инсулина в липосомах, введенного per os, на уровень сахара в крови крыс в норме и при экспериментальном диабете // Укр. биох. журн. 1980, 52, № 4, 497-501.
8. Холодова Е.А., Данилова Л.И. Липосомы в диабетологии // Пробл. эндокринологии. 1990, 36, № 6, 80-84.
9. Sings S., Sings R., Vyas S. Multiply emulsion-systems carrying insulin: development and characterization // J. Microencapsulation. 1995, 12, N 6, 609-615.
10. Dan D.Lasic. Novel applications of liposomes // Tibtech. 1998, 16, 307-321.
11. Ховака В.В. Изучение сахароснижающего действия инсулина, заключенного в липосомы, при пероральном введении: Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1988. 20 с.
12. Cournaire F., Auchere D., Chevenne D. et al. Absorption and efficiency of insulin after oral administration of insulin-loaded nanocapsules in diabetic rats // Int. J. Pharm. 2002, 21, N 1-2, 325-328.
13. Gwinup G., Elias A.N., Domurat E.S. Insulin and C-peptide levels following oral administration of insulin in intestinal-enzyme protected capsules // Gen. Pharmacol. 1991, 22, N 2, 243-246.
14. Hosny E.A., Ghilzai N.M., Elmazar M.M. Promotion of oral insulin absorption in dia-

- betic rabbits using pH-dependent coated capsules containing sodium cholate // *Pharm. Acta Helv.* 1997, **72**, N 4, 203-207.
15. Hosny E.A., Ghilzai N.M., Al-Najar T.A., Elmazar M.M. Hypoglycemic effect of oral insulin in diabetic rabbits using pH-dependent coated capsules containing sodium salicylate without and with sodium cholate // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1998, **24**, N 3, 307-311.
 16. Hosny E.A., El-Bagory I.M., Al-Jenoobi F.I. Enteric-coated insulin capsules: a combination with or a replacement of oral hypoglycaemic drugs // *Boll. Chim. Farm.* 2002, **141**, N 5, 379-384.
 17. Hosny E.A., Al-Shora H.I., Elmazar M.M. Oral delivery of insulin from enteric-coated capsules containing sodium salicylate: effect on relative hypoglycemia of diabetic beagle dogs // *Int. J. Pharm.* 2002, **237**, N 1-2, 71-76.
 18. Hosny E.A., Al-Shora H.I., El-Mazar M.M. Effect of bio-adhesive polymers, sodium salicylate, polyoxyethylene-9-lauryl ether and method of preparation on the relative hypoglycemia produced by insulin enteric coated capsules in diabetic beagle dogs // *Boll. Chim. Farm.* 2002, **141**, N 1, 67-74.
 19. Hosny E.A., Elkheshen S.A., Saleh S.I. Buccoadhesive tablets for insulin delivery: in-vitro and in-vivo studies // *Boll. Chim. Farm.* 2002, **141**, N 3, 210-217.
 20. Radwan M.A. Enhancement of absorption of insulin-loaded polyisobutylcyanoacrylate nanospheres by sodium cholate after oral and subcutaneous administration in diabetic rats // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2001, **27**, N 9, 981-989.
 21. Ramadas M., Paul W., Dileep K.J. et al. Lipoinsulin encapsulated alginate-chitosan capsules: intestinal delivery in diabetic rats // *J. Microencapsul.* 2000, **17**, N 4, 405-411.
 22. Saffran M., Field J.B., Pena J. et al. Oral insulin in diabetic dogs // *J. Endocrinol.* 1991, **131**, N 2, 267-278.
 23. Marschutz M.K., Caliceti P., Bernkop-Schnurch A. Design and in vivo evaluation of an oral delivery system for insulin // *Pharm. Res.* 2000, **17**, N 12, 1468-1474.
 24. Ziv E., Kidron M., Raz I. et al. Oral administration of insulin in solid form to nondiabetic and diabetic dogs // *J. Pharm. Sci.* 1994, **83**, N 6, 792-794.
 25. Plate N.A., Valuev I.L., Sytov G.A., Valuev L.I. Mucoadhesive polymers with immobilized proteinase inhibitors for oral administration of protein drugs // *Biomaterials.* 2002, **23**, N 7, 1673-1677.
 26. Valuev I.L., Sytov G.A., Valuev L.I., Plate N.A. Inhibitors of proteolytic enzymes in the treatment of diabetes mellitus // *Vopr. Med. Khim.* 2001, **47**, N 1, 132-139.
 27. Aungst B.J., Rogers N.J., Shefter E. Comparison of nasal, rectal, buccal, sublingual and intramuscularly insulin efficacy and the effects of a bile salt absorption promoter // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988, **244**, N 1, 23-27.
 28. Aungst B.J., Rogers N.J. Site dependence of absorption-promoting actions of laurth-9, Na salicylate, Na₂EDTA, and aprotinin on rectal, nasal, and buccal insulin delivery // *Pharm. Res.* 1988, **5**, N 5, 305-308.
 29. Hosny E.A. Relative hypoglycemia of rectal insulin suppositories containing deoxycholic acid, sodium taurocholate, polycarbophil, and their combinations in diabetic rabbits // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1999, **25**, N 6, 745-752.
 30. Hosny E.A., Al-Shora H.I., Elmazar M.M. Relative hypoglycemic effect of insulin suppositories in diabetic beagle dogs: optimization of various concentrations of sodium salicylate and polyoxyethylene-9-lauryl ether // *Biol. Pharm. Bull.* 2001, **24**, N 11, p. 1294.
 31. Hosny E.A., Al-Shora H.I., Elmazar M.M. Effect of different bile salts on the relative hypoglycemia of witepsol W35 suppositories containing insulin in diabetic Beagle dogs // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2001, **27**, N 8, 837-845.
 32. Kim S., Kamada A., Higuchi T., Nishihata T. Effect of enamine derivatives on the rectal absorption of insulin in dogs and rabbits // *J. Pharm. Pharmacol.* 1983, **35**, N 2, 100-103.
 33. Morimoto K., Hama I., Nakamoto Y. et al. Pharmaceutical studies of polyacrylic acid aqueous gel bases: absorption of insulin from polyacrylic acid aqueous gel bases following rectal administration in alloxan diabetic rats and rabbits // *J. Pharmacobiodyn.* 1980, **3**, N 1, 24-32.
 34. Mitra R., Pezron I., Chu W.A., Mitra A.K. Lipid emulsions as vehicles for enhanced nasal delivery of insulin // *Int. J. Pharm.* 2000, **205**, N 1-2, 127-134.

35. Tengamnuay P., Mitra A.K. Bile salt-fatty acid mixed micelles as nasal absorption promoters of peptides. II. In vivo nasal absorption of insulin in rats and effects of mixed micelles on the morphological integrity of the nasal mucosa // *Pharm. Res.* 1990, 7, N 4, 370-375.
36. Drejer K., Vaag A., Bech K. et al. Intranasal administration of insulin with phospholipid as absorption enhancer: pharmacokinetics in normal subjects // *Diabet Med.* 1992, 9, N 4, 335-340.
37. Harris A.S. Review: clinical opportunities provided by the nasal administration of peptides // *J. Drug Target.* 1993, 1, N 2, 101-116.
38. Heinemann L. Absorption enhances might make nasal insulin delivery feasible // *Diab. Care.* 2000, 23, 1343-1347.
39. Heinemann L., Pflutzner A., Heise T. Alternative routes of administration as an approach to improve insulin therapy: update on dermal, oral, nasal and pulmonary insulin delivery // *Curr. Pharm. Des.* 2001, 7, N 14, 1327-1351.
40. Yamasaki Y., Shichiri M., Nomura M., Yagi T. Trans mucosal insulin delivery // *Nippon Rinsho.* 2001, 59, N 11, 2134-2139.
41. Pontiroli A.E. Peptide hormones: review of current and emerging uses by nasal delivery // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1998, 29, N 1-2, 81-87.
42. Steiner S., Pflutzner A., Wilson B.R. et al. Technosphere/Insulin—proof of concept study with a new insulin formulation for pulmonary delivery // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2002, 110, N 1, 17-21.
43. Klonoff D.C. Inhaled insulin // *Diabetes Technol. Ther.* 1999, 1, N 3, 307-313.
44. Laube B.L. Treating diabetes with aerosolized insulin // *Chest.* 2001, 120, N 3, 99-106.
45. Perera A.D., Kapitza C., Nosek L. et al. Absorption and metabolic effect of inhaled insulin: inpatient variability after inhalation via the aerodose insulin inhaler in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2002, 25, N 12, 2276-2281.
46. Dahlback M., Eirefelt S., Backstrom K. et al. Enhanced insulin absorption in the rabbit airways and lung by sodium dioctyl sulfosuccinate // *J. Aerosol. Med.* 2002, 15, N 1, 27-36.
47. Heinemann L. Variability of insulin absorption and insulin action // *Diabetes Technol. Ther.* 2002, 4, N 5, 673-682.
48. Hoffman A., Ziv E. Pharmacokinetic considerations of new insulin formulations and routes of administration // *Clin. Pharmacokinet.* 1997, 33, N 4, 285-301.
49. Yamasaki Y. Drug delivery system for diabetes // *Nippon Rinsho.* 1998, 56, N 3, 748-751.
50. Pillion D.J., Recchia J., Wang P. et al. DS-1, a modified Quillaja saponin, enhances ocular and nasal absorption of insulin // *J. Pharm. Sci.* 1995, 84, N 11, 1276-1279.
51. Morgan R.V. Delivery of systemic regular insulin via the ocular route in cats // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 1995, 11, N 4, 565-573.
52. Chiou G.C. Systemic delivery of polypeptide drugs through ocular route // *J. Ocul. Pharmacol.* 1994, 10, N 1, 93-99.

Неинъекционные методы введения инсулина: эффективность, недостатки, перспективы (обзор литературы)

П.Л. Старокадомский

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, 03143 Киев, Украина

На сегодняшний день инъекции остаются единственным методом введения инсулина больным диабетом, но постоянно ведутся разработки альтернативных способов введения гормона. Основные направления работ – это разработка орального, ректального, назального, окулярного, ингаляционного, трансдермального способов введения гормона. Исследователи до сих пор не могут создать носитель, который мог бы защитить гормон от протеолиза ферментами желудка. Назальные и ректальные препараты инсулина на протяжении многих лет считались потенциальными методами, способными в скором будущем заменить инъекции, поскольку при таких способах введения инсулин быстро всасывался через слизистые. Но эффективность этих способов довольно низкая и требует использования сильных стимуляторов всасывания. Кроме того, метаболический эффект от таких препаратов слишком короткий, чтоб их можно было полноценно использовать в медицинской практике. Многообещающим было и ингаляционное введение инсулина – с помощью ингаляторов. Большое число различных ингаляторов с инсулиновыми смесями проходили клинические испытания. Однако относительная эффективность ингаляционных смесей с инсулином составляет около 10 %, т.е. ингаляционная доза гормона должна быть в 10 раз выше инъекционной дозы. Дермальный путь введения инсулина не принес желаемых результатов – гормон не может преодолеть высокоэффективный барьер, которым является кожа. В целом, после многих лет напряженных исследований, инъекция инсулина остается единственно эффективным и надежным способом введения инсулина больным сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин, альтернативные способы введения, стимуляторы всасывания.

Non injection routes for delivery of insulin: effectiveness, failure, future (review of literature)

P.L.Starokadomskij

Institute of molecular biology and genetics, NAS of Ukraine, 03143 Kyiv, Ukraine

Subcutaneous injections have been the only route of delivery of insulin therapy to diabetic patients. During this time, numerous attempts have been made to explore alternative routes for systemic insulin administration. Oral, rectal, nasal, transdermal, pulmonary insulin delivery systems have been developed. But just today, the dream of an "insulin tablet" has not yet become a reality, the main problem being digestion and lack of a specific peptide carrier system in the gut. Nasal and rectal insulin application was considered for a number of years as a potential method, because of the rapid absorption of insulin through the nasal or rectal mucosa. However, relative bioavailability was low and required the use of absorption enhancers and more important, the metabolic effect lasted too short to be of clinical usefulness. To date the most promising alternative route of insulin administration is the pulmonary delivery of insulin. A considerable number of inhalers (in combination with appropriate insulin formulations), which are to generate insulin particles of an appropriate size for pulmonary delivery, are currently in the clinical phase of development. The relative biopotency of inhaled insulin in most cases is approximately 10 %, i.e., the dose of insulin administered must be 10-fold higher than under s.c. application. Dermal insulin application does not result in a reproducible and sufficient transfer of insulin across the highly efficient skin barrier. In summary, it appears that after several decades of research, injection insulin therapy remains exclusively effective treatment for diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus, insulin, alternative routes for administration, absorption promoters.

(Надійшла 19.06.2003)

ВПЛИВ КЛІНІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА РОЗВИТОК ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)

Є.В.Лучицький*, Т.П.Безверха, С.К.Кобяков

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

В огляді підсумовані дані світової літератури про поширеність еректильної дисфункції у чоловіків, хворих на цукровий діабет, і зв'язок її з клінічними параметрами хвороби – тяжкістю, тривалістю, компенсацією і типом діабету, а також віком хворих. Наведені власні дослідження поширеності еректильної дисфункції в Україні. Показаний вплив тяжкості і тривалості цукрового діабету та віку хворих на частоту порушень еректильної функції, висловлене припущення про зв'язок високої частоти еректильної дисфункції з тривалою недостатньою компенсацією метаболічних порушень у чоловіків, хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: цукровий діабет, еректильна дисфункція.

Розлади статевої сфери у хворих на цукровий діабет (ЦД) зустрічаються досить часто і, безумовно, накладають негативний відтінок на клінічний перебіг хвороби та якість життя хворих. Провідною ознакою сексуальної патології у чоловіків є статевая слабкість – еректильна дисфункція. Еректильну дисфункцію визначають як порушення в досягненні і підтриманні достатньої ерекції для здійснення задовільного статевого акту. Відомі окремі чи періодичні розлади статевої функції, але коли чоловік зазнає еректильних порушень протягом спроб статевих зносин більш ніж у 75 % випадків, то це явище означають терміном “імпотенція”.

Еректильна дисфункція (ЕД) уражає мільйони чоловіків в усьому світі. Поширеність ЕД, за даними кращого з проведених досліджень – Массачусетського вивчення старіння чоловіків [1], що охоплювало біля 3000 чоловіків віком 40-69 років з середньою тривалістю спостереження 8,8 років, – становить 52 %. ЕД тісно пов'язана з віком. Річний ступінь поширеності ЕД зростає з кожною декадою віку і дорівнює 12,4, 29,8 і 46,4 випадків на 1000 чоловіків у віці 40-49, 50-59 і 60-69 років, відповідно. Багато чинників ризику, таких як хронічні захворювання, гіпертензія, цукровий діабет, медикаменти, операції в ділянці таза, паління і вживання алкоголю негативно впливають на еректильну функцію. У середньому ризик ЕД становить біля 26 випадків на 1000 чоловік щорічно і підвищується з віком, із зниженням освіченості, за наявності діабету, захворювань серця і гіпертензії.

Об'єктивне вивчення чинників ризику ЕД проведене в Японії у 967 чоловіків 22-59 років, які відповіли на питання анкети Міжнародного індексу еректильної функції (International Index Erectile Function – IIEF) [2]. Анкета сексуальної активності включає 15 запитань, об'єднаних у 5 пунктів, що стосуються еректильної функції, оргазму, статевого потягу, задоволення від статевих зв'язків, загального задоволення. Виявилось, що наявність гіпертензії, хвороби серця, діабету і гіперліпідемії поєднується із значущим зниженням еректильної функції у 50-літніх осіб ($P < 0,05$), однак це не було вірогідним у інших вікових групах. У чоловіків, які не мали чинників ризику сексуальної функ-

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

ції, відмічалася значуща кореляція між віком і еректильною функцією, оргазмом, сексуальним бажанням і задоволенням від статевих зв'язку.

Поширеність ЕД та її взаємозв'язок з іншими характеристиками чоловіків, у яких ЦД почався у молодому віці (до 30 років), вивчали у США [3]. Розповсюдженість ЕД визначалася на підставі самозвітів чоловіків про себе, які були у віці 21 року і старші, страждали ЦД 10 років і більше і отримували інсулін ($n=365$). В обстеженій групі 20 % повідомляли про ЕД в анамнезі. Поширеність ЕД зростала із збільшенням віку (від 1,1 % у 21-30 років до 47,1 % у віці 43 роки і більше; $P<0,0001$), а також із збільшенням тривалості ЦД ($P<0,0001$). ЕД асоціювалася із наявністю тяжкої діабетичної ретинопатії, периферичної нейропатії в анамнезі, ампутації, серцево-судинної хвороби, з високим HbA_{1c} , вживанням протигіпертензивних медикаментів і підвищеним індексом маси тіла.

Близькі результати отримані за обстеження хворих на ЦД 1 типу у Бельгії [4]: пацієнти з ЕД (47 %) порівняно із хворими з нормальною статевою функцією мали старший вік ($P<0,001$), більшу тривалість діабету ($P<0,001$) і вищий систолічний артеріальний тиск ($P=0,017$). ЕД позитивно корелювала з усіма пов'язаними з ЦД ускладненнями ($P<0,02$).

Визначення частоти ЕД у 133 хворих на ЦД 1 типу в Австрії, за даними анонімного опитування за анкетой, виявило наявність цієї патології у 49 % хворих. 7 % пацієнтів були повними імпотентами [5].

В Італії обстежували чоловіків 20-69 років з ЦД у 178 центрах [6, 7]. Вивчалася популяція, що складалася із 1383 хворих на ЦД 1 типу і 8373 чоловіків з ЦД 2 типу. Частота ЕД зростала з віком в обох групах. Загалом, у чоловіків 20-29 років вона складала 4,6 %, а у чоловіків 60-69 років – 45,5 %. Пацієнти з ЦД 1 типу скаржилися на ЕД частіше, ніж хворі на ЦД 2 типу. Відповідно поширеність ЕД у хворих на ЦД 1 типу становила 51/100 чоловік, тоді як при ЦД 2 типу – 37/100 чоловік. Збільшення тривалості діабету і наявність діабетичних уражень судин і нервів поєднувалися із зростанням ризику ЕД. Встановлена пряма кореляція між ЕД і поганим глікемічним контролем та палінням, тоді як високий індекс маси тіла збільшував ризик ЕД тільки у хворих на ЦД 1 типу.

На африканському континенті поширеність імпотенції вивчалася серед 292 пацієнтів діабетичної клініки в Ефіопії [8]. Середній вік хворих складав $41,4 \pm 15,5$ років (18-86 років). 149 (51 %) пацієнтів страждали ЦД 1 типу і 143 (49 %) – ЦД 2 типу. Середня тривалість діабету становила $9,9 \pm 6,7$ років і 37,7 % з них мали пізні ускладнення діабету. Загальна поширеність імпотенції дорівнювала 48,7 %, середня тривалість імпотенції – $3,5 \pm 3,4$ роки. У більшості випадків імпотенція починалася після встановлення діагнозу діабету. Більшість пацієнтів (79,1 %) ніколи не скаржились лікарю і 59,2 % з них не знали, що імпотенція є ускладненням ЦД. За виключенням 10 хворих (7,5 %) у всіх інших збереглося лібідо. Імпотенція є суттєво вищою у хворих з ЦД 2 типу порівняно з ЦД 1 типу (94/143 проти 40/132, $P<0,001$) і у хворих з ускладненнями, ніж без них (76/104 проти 54/159, $P<0,001$). Середня тривалість діабету є помітно більшою у пацієнтів з імпотенцією, ніж без неї (12,3 роки проти 8,1 роки, $P<0,001$).

Дослідження стану статевої функції у 431 амбулаторного хворого з ЦД у Сенегалі виявило ЕД у 69 (16 %) пацієнтів [9]. Із чинників ризику лише ускладнення діабету, особливо неврологічні, прямо корелювали з наявністю ЕД ($P=0,0004$). Поширеність ЕД підвищувалась із збільшенням тривалості ЦД ($P=0,049$).

З метою вивчення поширеності і природи сексуальної дисфункції у хворих на ЦД 2 типу зрілого і літнього віку, у порівнянні з контрольними групами чоловіків з гіпертензією і здорових чоловіків, в Арабських Еміратах аналізу-

вали результати опитування за анкетами, а у хворих діабетом також клінічно оцінювали наявність периферичних судинних порушень і нейропатії [10]. Встановлена висока частота сексуальної дисфункції серед хворих діабетом чоловіків (89,2 %) була вірогідно вищою, ніж у групі з гіпертензією (43,6 %) і здорових (16,7 %). Загальними проявами сексуальної дисфункції у хворих на діабет були зменшення сексуальної зацікавленості, ослаблення ранкових і спонтанних ерекцій, недостатня ерекція і розлади еякуляції. Автори не знайшли суттєвого зв'язку між сексуальною дисфункцією і клінічно очевидними ускладненнями діабету або чинниками, що впливають на сексуальну функцію (зложивання алкоголем).

Чинники ризику і поширеність ЕД оцінювали у 562 чоловіків з середнім віком 53,7 (27-84) років, хворих на ЦД 2 типу, у Саудівській Аравії [11]. Аналіз ЕД ґрунтувався на даних ПЕФ. 86,1 % хворих мали різні ступені ЕД, в тому числі легкий ступінь – 7,7 %, середній – 29,4 % і тяжкий – 49,1 %. Поширеність ЕД становила 25 % у хворих молодших 50 років, із зростанням до 75 % – у старших 50 років. Із пацієнтів без ЕД 70 % мали вік молодший і 30 % – старший 50 років. Хворі з тривалістю ЦД понад 10 років страждали на ЕД в 3 рази частіше, ніж з тривалістю хвороби до 5 років. У чоловіків з поганим метаболічним контролем ЕД виявлялася у 12,2 рази частіше, ніж у хворих з добре контрольованим діабетом ($P < 0,0001$). Із групи пацієнтів з ЕД 53 % мали не менше одного, пов'язаного з діабетом, ускладнення, в той час як у групі хворих без ЕД такі ускладнення були лише у 20, 5 % ($P < 0,0001$).

Зростання поширеності ЕД у хворих на ЦД з віком і тривалістю хвороби підтверджується і даними обстеження 1412 пацієнтів з ЕД (середній вік 55-60 років) у Ізраїлі [12]. Автори відмічають, що у хворих на ЦД частота ЕД була вищою (62 %), ніж у хворих з гіпертонією (46 %), а найбільшою вона ставала при поєднанні цих хвороб (67 %). Поганий глікемічний контроль асоціювався з вищою частотою ЕД. Не виявлено відмінностей у поширеності ЕД в залежності від типу діабету.

За даними обстеження 192 чоловіків, хворих на ЦД 1 і 2 типів [13], тимчасові статеві розлади характеризувалися ізольованими або поєднаними порушеннями ерекції і еякуляції без змін спермограми, і зниженням лібідо у 47,1 % хворих. Стадія початкових порушень статевої функції розвивалася через 6-19 років після встановлення діагнозу ЦД і проявлялася зниженням спонтанних ерекцій, недостатністю ефективних ерекцій, передчасними еякуляціями і зменшенням об'єму еякуляту. Стадія виражених порушень статевої функції спостерігалася через $3,8 \pm 1,3$ роки після попередньої, а паралітична стадія – через $5,2 \pm 2,1$ роки. З прогресуванням статевих розладів зникали спонтанні ерекції, рідше траплялися адекватні ерекції. У 6,7 % пацієнтів з ЦД 2 типу було знижене лібідо.

Частота розладів статевої функції зростала з віком і тривалістю хвороби. Так, у віці до 30 років легкі форми статевих порушень відмічалися у 45,8 % хворих, у віці від 30 до 50 – у 28 % спостерігалися тимчасові розлади, у 55,1 % – прогресуючі, а у хворих віком понад 50 років частіше діагностували прогресуючі форми порушення статевої функції (66,7 %). При тривалості ЦД до 5 років і від 5 до 10 років нормальна статеві функція визначалася у 32,4 % і 36,6 % хворих. При давності захворювання понад 10 років розлади статевої функції виявлені у 81 % обстежених. Сексуальні розлади розвивалися у 10,1 рази частіше у хворих з ЦД 1 типу [13]. Однак за іншими даними [14], тривалість діабету у хворих 1 і 2 типу не впливала суттєво на частоту виявлення статевих дисфункцій.

Звертає увагу вплив ступеня тяжкості ЦД на розвиток у хворих статевих порушень. При легкому перебігу вони діагностуються у 29,4 % хворих, при середній тяжкості – у 83,4 %, при тяжкому перебігу – у 98,5 % [13]. Концен-

трація сперматозоїдів у хворих з тяжкою формою діабету в 1,4 рази менша, а відсоток нерухомих сперматозоїдів в 1,3 рази більший, ніж при ЦД середньої тяжкості. Доля патологічних форм сперматозоїдів при тяжкому діабеті складала $26 \pm 2 \%$, а при діабеті середньої тяжкості – $19 \pm 1 \%$ [15]. Помічено, що у хворих ЦД 1 типу висока частота приступів гіпоглікемії асоціюється з високою частотою і більшою вираженістю порушень статевої функції, особливо це стосується хворих з тяжкою формою діабету [14].

Імовірність появи ЕД в залежності від тяжкості ЦД досліджувалася у 1460 хворих на ЦД 2 типу, у яких ЕД тяжкого і помірного ступеня діагностувалася відповідно у 34 % і 26 % [16]. Виявилося, що тяжка ЕД поєднується переважно з тяжкою формою ЦД, помірна ЕД була незалежною від клінічних варіантів хвороби. У пацієнтів з легкою формою ЦД частота ЕД була найнижчою. Вік хворих, ретинопатія і кардіocereброваскулярні хвороби були загальновищезначними провісниками підвищеної імовірності ЕД.

Зважаючи на суперечливі дані щодо залежності частоти розвитку ЕД від типу ЦД, було виконане дослідження на великій групі чоловіків віком понад 50 років (31027 чоловіків 53-90 років) [17]. У питальниках, надісланих поштою, учасники визначали свою здатність (без лікування) в останні 5 років мати і підтримувати достатню ерекцію під час статевих зносин. Чоловіки, які сповіщали про погану або дуже погану функцію, відносилися до групи з ЕД. Чоловіки з ЦД мали врегульований віком відносний ризик мати ЕД порівняно з чоловіками без діабету – 1,32. Багатоваріантним регресійним аналізом встановлено, що чоловіки з ЦД 1 типу і 2 типу мали вірогідно вищий ризик ЕД (тип 1 – 3,0, тип 2 – 1,3), ніж чоловіки без діабету. У чоловіків з ЦД 2 типу цей ризик ставав все більшим із збільшенням тривалості хвороби.

Загальну структуру сексуальної дисфункції вивчали у 201 амбулаторного хворого з ЦД 22-76 років, використовуючи питання анкети сексуальної функції медичного університету в Саппоро (Японія). Контрольна група складалася з 6426 здорових чоловіків. Принциповими параметрами питань анкети були лібідо і здатність досягнення/підтримання ерекції з урахуванням віку обстежуваного [18]. Результати були наступними. 1. У порівнянні з контрольною групою здорових осіб, у хворих на ЦД виявлене зниження лібідо і здатності досягнення/підтримання ерекції, що не було дуже вираженим у молодих, але ставало серйозним у віці біля 60 років. Ступінь дисфункції зростав із збільшенням віку. Після 60 років ерекція була знижена у 31,7 % хворих без нейропатії і у 61,1 % хворих з нейропатією. 2. Пацієнти з ЦД, у яких виявлена нейропатія, мали знижену здатність досягнення/підтримання ерекції уже в молодому віці порівняно з хворими без нейропатії. Зниження здатності досягнення/підтримання ерекції встановлене у 30 із 67 (45 %) хворих з нейропатією проти 24 із 134 (18 %) хворих без нейропатії. Ступінь зниження цієї здатності також був більшим у осіб з нейропатією. 3. Виважений регресійний аналіз показав, що найважливішим чинником, який впливає на здатність досягати/підтримувати ерекцію, є вік особи (27,2 %), наступним є нейропатія (7,4 %). Ці два чинники пояснюють еректильну дисфункцію приблизно у 1/3 всіх хворих на ЦД.

Важливість неврологічного чинника в етіології ЕД у хворих на ЦД підтверджується цілеспрямованими нейрофізіологічними дослідженнями, автори яких дійшли висновку, що уrogenітальна чутлива нейропатія має вирішальну роль у розвитку діабетичної імпотенції [19].

Одним із проявів автономної діабетичної нейропатії у хворих на ЦД є синдром ретроградної еякуляції, що полягає у закиданні сім'яної рідини у сечовий міхур під час еякуляції. Цей феномен спостерігається у 13-15 % хворих на ЦД і часто є причиною безпліддя у чоловіків [14, 20].

При зростанні тяжкості мікроангіопатій і нейропатій збільшується число хворих з порушеннями статевої функції [3, 4, 6-9, 11, 16, 18-21]. У хворих на

діабетом з мікроангіопатіями і нейропатіями, які скаржились на розлади статевої функції, встановлений прямий кореляційний зв'язок між віком і кількістю нерухомих сперматозоїдів (у хворих на ЦД 1 типу $r=0,49$, $P<0,01$, у хворих на ЦД 2 типу $r=0,64$, $P<0,01$). У пацієнтів з нормальною статевою функцією у порівнянні з хворими, які мають статеві розлади, рухливість сперматозоїдів була вірогідно вищою [14, 15].

Майже усіма авторами відмічений взаємозв'язок між ступенем компенсації вуглеводного обміну і погіршенням у хворих статевої функції [6, 7, 11, 12, 14, 19]. Для оцінки взаємозв'язку між глікемічним контролем і ЕД у чоловіків з ЦД 2 типу користувалися питаннями анкети ІЕЕF [22]. Середній вік хворих становив $62,0 \pm 12,3$ роки, вміст HbA1c – $8,1 \pm 1,9$ % і рівень ефективної функції – $16,6 \pm 5,9$ (з коливаннями від 5 до 23). Статистичний аналіз показав, що еректильна функція знижується при збільшенні HbA1c ($P=0,002$). Встановлена суттєва кореляція між HbA1c і нейропатією, але не з віком хворих і тривалістю діабету. Багатоваріантний аналіз підтвердив, що HbA1c є незалежним провідником щодо еректильної функції ($P<0,001$) і периферичної нейропатії ($P=0,023$). Отже, ЕД корелює з глікемічним контролем. Периферична нейропатія і HbA1c, але не вік пацієнта, є незалежними прогностичними показниками ЕД.

Інтенсивна терапія інсуліном у порівнянні зі стандартною терапією призводить до швидкого удосконалення глікемічного контролю і запобігання або поліпшення перебігу діабетичних ускладнень. Застосування інтенсивної терапії інсуліном упродовж 24 міс у 153 хворих на ЦД віком 60 ± 6 років, з тривалістю хвороби $7,8 \pm 4$ роки не спричинило ослаблення ознак периферичної нейропатії, але знизило частоту діабетичної енцефалопатії і підвищило збереження тактильної чутливості нижніх кінцівок. Після 24 міс лікування поширеність периферичної нейропатії на інтенсивній терапії інсуліном зросла з 48 % до 64 %, а на стандартній – з 53 % до 69 %. Поширеність ЕД на інтенсивній терапії зросла з 51 % до 73 %, на стандартній – з 53 % до 73 %. Отже, 2-річний ретельний глікемічний контроль не знизив загальну поширеність периферичної нейропатії і ЕД [23]. Припускається, що компенсація ЦД призводить до поліпшення статевих функцій тільки у хворих з порушенням однієї нейрогуморальної складової копулятивного циклу. У хворих з ураженням двох і більше складових необхідне проведення комплексної терапії [14, 24].

Із чинників ризику ЕД, прямо не пов'язаних з діабетом, найнебезпечнішим є вживання алкоголю; дуже важливим є контроль тиску крові і відмова від звички палити [25].

Вищенаведений матеріал переконливо засвідчує, що у чоловіків без ЦД провідним чинником появи статевих розладів є збільшення віку. Натомість у переважної більшості чоловіків, хворих на ЦД, чинником ризику розвитку статевих порушень є неадекватний контроль глікемії (HbA1c), діабетична нейропатія і діабетичні ураження судин. Із вказаними ознаками ЦД тісно пов'язані тяжка і лабільна форми перебігу захворювання і його тривалість. Усе це разом узятє накладається на природну вікову інволюцію статевої функції у чоловіків. Тому виникає припущення, що провідна роль віку у розвитку статевих порушень у чоловіків з ЦД зберігається лише тоді, коли ЦД з самого початку виникнення був компенсований.

З метою визначення поширеності ЕД у хворих на ЦД в нашій країні у різних регіонах України було обстежено 560 пацієнтів 21-78 років. У 133 із них ЦД поєднувався з артеріальною гіпертензією. Наявність ЕД визначали за допомогою опитувальника ІЕЕF-5, що оцінює ступінь ЕД в балах. Якщо кількість балів при опитуванні складає 22-25, то еректильна функція є нормальною, а кількість балів 21 і нижче свідчить про ЕД.

ЕД була діагностована у 460 із 560 обстежених пацієнтів, що складає 82,1

% . У чоловіків, які страждали тільки ЦД, ЕД була виявлена у 78,9 % (у 337 пацієнтів із 427 обстежених), а у чоловіків, хворих на ЦД і артеріальну гіпертензію, – у 92,5 % (у 123 пацієнтів із 133 обстежених). Показник ЕД у хворих тільки на ЦД складав $15,4 \pm 0,2$ бали, а у хворих з поєднаною патологією (ЦД + гіпертензія) був вірогідно нижчим – $14,4 \pm 0,37$ бали ($P < 0,02$). Не виявлено суттєвої різниці між показниками порушення еректильної функції у пацієнтів з 1 та 2 типом діабету (1 тип – $15,2 \pm 0,26$ бали, 2 тип – $15,0 \pm 0,24$ бали).

Для виявлення зв'язку ЕД з клінічними параметрами ЦД до загальної групи обстежених (частина з яких була вилучена із аналізу із-за неповних анамнестичних даних) була додана група хворих, що лікувалися в діабетологічному відділенні Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка (м. Київ). Перш за все, ми хотіли в'яснити, як вік хворих поєднується з частотою ЕД. Для цього всіх пацієнтів було розділено на вікові групи з інтервалом у 10 років (табл. 1). Виявилось, що за ЦД 1 типу найчисельніша група пацієнтів з порушенням статевої функції має вік 41-50 років, а за ЦД 2 типу – понад 60 років. Отже, чинник віку у чоловіків, хворих на діабет, втрачає провідну роль у розвитку порушень статевої функції, стає вторинним, підпорядкованим клінічному перебігу хвороби.

Порівняння частоти появи ЕД в залежності від тривалості цукрового діабету переконливо засвідчило, що із збільшенням тривалості хвороби неухильно зростає поширеність статевих порушень. Найчастіше ЕД зустрічалася у чоловіків, які хворіли на ЦД більше 10 років (табл. 1). В той же час при тривалості ЦД менше 1 року ЕД зустрічалася в 3 рази частіше у чоловіків з ЦД 2 типу, ніж у хворих на ЦД 1 типу. Таким чином, роль чинника віку є вагомішою для хворих на ЦД 2 типу.

У групи хворих, що перебували на стаціонарному лікуванні у діабетологічному відділенні Інституту, ми проаналізували вплив на розвиток ЕД таких чинників, як тяжкість ЦД і компенсація метаболічних порушень.

Легка форма ЦД відмічалася лише у 2 хворих, яких ми спостерігали, і ЕД у них оцінювалася в 20 і 19 балів. При середній тяжкості хвороби у чоловіків з ЦД 1 типу середній бал ЕД був вищим, ніж при важкій формі, що було статистично вірогідним ($P < 0,02$) (табл. 2). Аналогічна ситуація мала місце і у чоловіків з ЦД 2 типу. Отже, більша тяжкість метаболічних розладів поєднується із більшою виразністю порушень еректильної функції. Не відмічалось значних відмінностей між показниками балів ЕД в залежності від типу ЦД ($P > 0,2$).

Порівняння середніх показників балів ЕД у хворих на ЦД, що лікувалися у стаціонарі, при поступленні і виписці (декомпенсація → субкомпенсація + компенсація) вірогідно не відрізнялося (табл. 2). Очевидно, це пов'язане з малою тривалістю компенсації метаболічних порушень, оскільки пацієнти повторно обстежувалися відразу після досягнення задовільного контролю вуглеводного обміну.

Вплив декомпенсації на виразність ЕД певною мірою відображає аналіз залежності розвитку ЕД від перебігу діабету. У пацієнтів з погано відрегульованою схемою введення інсуліну і лабільним перебігом хвороби еректильна функція знижена більшою мірою, ніж при стабільному перебігу. За ЦД 1 типу із лабільним перебігом еректильна функція оцінювалася в $13,2 \pm 0,8$ бала і була вірогідно нижчою, ніж у групі зі стабільним перебігом – $16,07 \pm 0,54$ бала ($P < 0,01$). У чоловіків, хворих на ЦД 2 типу, спостерігалася подібна картина ($12,86 \pm 0,89$ та $14,84 \pm 0,59$ бала, відповідно, $P < 0,05$).

Клінічні спостереження про тісну залежність статевої функції у чоловіків, хворих на ЦД, від стану глікемічного контролю, підтверджуються експериментальними дослідженнями. У щурів Sprague-Dawley із стрептозотоциновим діабетом кількісно визначали ерекцію, спричинену статевим актом чи рефлекторно. Виявилось, що у тварин з експериментальним діабетом ерекція, викликана

Таблиця 1. Частота еректильної дисфункції у різних вікових категоріях чоловіків, хворих на цукровий діабет, і залежність її від тривалості хвороби

Група обстежених	Вік хворих, роки											
	до 20		21-30		31-40		41-50		51-60		> 60	
	Частота еректильної дисфункції											
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Хворі на ЦД 1 типу (n = 286)	4	1,4	39	13,6	64	22,4	102	35,6	56	19,6	21	7,4
Хворі на ЦД 2 типу (n = 205)	-	-	1	0,5	13	6,3	52	25,4	65	31,7	74	36,1
Тривалість ЦД, роки												
Група обстежених	до 1		1-2		2-5		5-10		> 10			
	Частота еректильної дисфункції											
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
	Хворі на ЦД 1 типу (n = 286)	6	2,1	16	6,6	63	14,7	63	22,1	156	54,5	
Хворі на ЦД 2 типу (n = 205)	13	6,3	16	7,8	30	14,7	66	32,2	20	40,8		

Таблиця 2. Показники еректильної функції (в балах) у чоловіків, хворих на цукровий діабет, в залежності від тяжкості захворювання та стану компенсації метаболічних порушень ($M \pm m$)

Група обстежених	Форма ЦД		Стан компенсації	
	Середньої тяжкості	Тяжка	Декомпенсація (при поступленні)	Субкомпенсація + компенсація (при виписці)
Хворі на ЦД 1 типу	16,4 $\pm$ 0,7 n =20	14,17 $\pm$ 0,62 n =66 P<0,02	14,57 $\pm$ 0,65 n =59	14,64 $\pm$ 0,8 n =28 P ₁ >0,5
Хворі на ЦД 2 типу	15,2 $\pm$ 0,66 n =49	13,0 $\pm$ 0,76 n =23 P<0,05	13,7 $\pm$ 0,72 n =46	14,9 $\pm$ 0,84 n =31 P ₁ >0,2

Примітка: P – вірогідність різниці між середньою і тяжкою формою ЦД,
P₁ – вірогідність різниці показників до і після лікування в стаціонарі.

статевим актом, пригнічувалася через 1 і 2 міс після введення стрептозотоцину, але цьому можна було запобігти попереднім короточасним (2 тиж) введенням інсуліну. Рефлекторна ерекція пригнічувалась через 1, 4, 6 і 9 міс після початку діабету. До 6 міс тривалості хвороби це можна було попередити 2-тижневим введенням інсуліну перед обстеженням тварин, але з часом (після 6 міс) ці зміни ставали незворотними [26].

Результати наших досліджень поширеності ЕД у чоловіків, хворих на ЦД, в Україні і ролі клінічних параметрів діабету в її розвитку, в основному, збігаються з отриманими в інших країнах світу. Високий відсоток частоти порушень еректильної функції у чоловіків з діабетом в Україні дає підставу припустити, що більшість хворих роками живе з незадовільним глікемічним контролем. Поєднання ЦД і гіпертензії посилює ризик і призводить до ще більшого зростання частоти ЕД у цієї категорії хворих. Тяжкість захворювання, лабільний перебіг і збільшення тривалості є незаперечними чинниками статевих розладів у чоловіків, хворих на ЦД. Що ж до чинника віку хворих, то, за нашими даними, він має різну значущість для хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу. Якщо у чоловіків з ЦД 1 типу максимальний рівень статевих розладів зсувається на значно молодший вік, то у чоловіків з ЦД 2 типу він спостерігається у такому ж віці, як у здорових людей, але має значно вищу частоту.

Література

1. Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A. et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study // J. Urol. 2000, 163, N 2, 460-463.
2. Marumo K., Nagatsuma K., Murai M. Effect of aging and diseases on male sexual function assessed by the International Index of Erectile Function // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1999, 90, N 12, 911-919.
3. Klein R., Klein B.E., Lee K.E. et al. Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with long-term IDDM // Diabetes care. 1996, 19, N 2, 135-141.
4. Alexopoulou O., Jamart J., Maiter D. et al. Erectile dysfunction and lower androgenicity in type 1 diabetic patients // Diabetes Metab. 2001, 27, N 3, 329-336.
5. Brunner G.A., Pieber T.R., Schattenberg S. et al. Erektile Dysfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 // Wien Med. Wochenschr. 1995, 145, N 21, 584-586.
6. Fedele D., Coscelli C., Santeusano F. et al. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici // Diabetes care. 1998, 21, N 11, 1973-1977.
7. Fedele D., Bortolotti A., Coscelli C. et al. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. On behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici // Int. J. Epidemiol. 2000, 29, N 3, 524-531.

8. Seyoum B. Impotence in Ethiopian diabetic men // *East Afr. Med. J.* 1998, 75, N 4, 208-210.
9. Gueye S.M., Diop S.N., Ba M. et al. La dyseriction chez le diabetique. Profil epidemiologique au Senegal // *Prog. Urol.* 1998, 8, N 3, 377-381.
10. el-Rufaie O.E., Bener A., Abuzeid M.S., Ali T.A. Sexual dysfunction among type II diabetic men: a controlled study // *J. Psychosom. Res.* 1997, 43, N 6, 605-612.
11. el-Sakka A.I., Tayeb K.A. Erectile dysfunction risk factors in noninsulin dependent diabetes Saudi patients // *J. Urol.* 2003, 169, N 3, 1043-1047.
12. Roth A., Kalter-Leibovici O., Kerbis Y. et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: a community survey among 1,412 Israel men // *Clin. Cardiol.* 2003, 26, N 1, 25-30.
13. Чернышева Т.Е. Нарушение половой функции у мужчин, больных сахарным диабетом // *Врач. дело.* 1983, № 11, 82-85.
14. Камалов К.Г. Состояние копулятивной и репродуктивной функции у мужчин, страдающих сахарным диабетом: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1988. 24 с.
15. Козлов Г.И., Камалов К.Г. Характеристика спермы у больных сахарным диабетом, страдающих сексуальными расстройствами // *Пробл. эндокринолог.* 1989, 35, № 2, 6-9.
16. DeBerardis G., Pellegrini F., Franciosi M. et al. Identifying patients with type 2 diabetes with a higher likelihood of erectile dysfunction: the role of the interaction between clinical and psychological factors // *J. Urology.* 2003, 169, N 4, 1422-1428.
17. Bacon C.G., Hu F.B., Giovannucci E. et al. Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men // *Diabetes Care.* 2002, 25, N 8, 1458-1463.
18. Bemelmans B.L., Meuleman E.J., Doesburg W.H. et al. Erectile dysfunction in diabetic men: the neurological factor revisited // *J. Urol.* 1994, 151, N 4, 884-889.
19. Yamaguchi Y., Kumamoto Y. Study of sexual function of male diabetics // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1994, 85, N 9, 1327-1335.
20. Козлов Г.И., Слонимский Б.Ю. Половые расстройства у мужчин при сахарном диабете (лекция) // *Пробл. эндокринолог.* 1995, 41, № 5, 25-27.
21. Акопян А.Э. Нейрососудистые расстройства в генезе нарушений сексуального здоровья у мужчин, страдающих сахарным диабетом, и их коррекция: Автореф. дис. канд. мед. наук. Харьков, 1990. 22 с.
22. Romeo J.H., Seftel A.D., Madhun Z.T., Aron D.C. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control // *J. Urol.* 2000, 163, N 3, 788-791.
23. Azad N., Emanuele N.V., Abairra C. et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM) // *J. Diabetes Complications.* 1999, 13, N 5-6, 307-313.
24. Кобяков С.К., Лучицкий С.В., Буглак М.И. Синдромологічна характеристика статевих розладів у чоловіків, хворих на цукровий діабет // *Клінічна та експериментальна патологія.* 2002, 1, № 1, 38-41.
25. Zhao M., Pan S.S. Discussion of correlative factors and risk in patients with diabetic erectile dysfunction // *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2002, 8, N 6, 395-397.
26. Ari G., Vardi Y., Finberg J.P. Nitric oxide and penile erection in streptozotocin-diabetic rats // *Clin. Sci. (Colch.).* 1999, 96, N 4, 365-371.

Влияние клинических параметров сахарного диабета на развитие эректильной дисфункции (обзор литературы и собственные данные)

Е.В.Лучицкий, Т.П.Безверхая, С.К.Кобяков

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

В обзоре подытожены данные мировой литературы о распространенности эректильной дисфункции у мужчин, больных сахарным диабетом, и связи ее с клиническими параметрами болезни – тяжестью, длительностью, компенсацией и типом диабета, а также возрастом больных. Приведены собственные исследования распространенности эректильной дисфункции в Украине. Показано влияние тяжести, длительности сахарного диабета и возраста больных на частоту нарушений эректильной функции. Высказано предположение о связи высокой частоты эректильной дисфункции с продолжительной неудовлетворительной компенсацией метаболических нарушений у мужчин, больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, эректильная дисфункция.

The effect of clinical parameters of diabetes mellitus on the development of erectile dysfunction (review of the literature and own data)

Ye.V.Luchytsky, T.P.Besverkha, S.K.Kobyakov

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

The review summarizes world literature data on the prevalence of erectile dysfunction in diabetic men and its correlation with clinical parameters of the disease – severity, duration, compensation, type of diabetes mellitus and patient's age. Own data on the prevalence of erectile dysfunction in Ukraine are given. The effect of severity, duration, and patients' age on the incidence of erectile disorders is demonstrated. The connection between high incidence of erectile dysfunction and long-lasting insufficient compensation of metabolic disorders in diabetic men is postulated.

Key words: diabetes mellitus, erectile dysfunction.

(Надійшла 26.06.2003)

ЗЛОЯКІСНІ ІНСИДЕНТАЛОМИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ: ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)

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

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

У зв'язку з частим використанням комп'ютерної томографії та інших сучасних методів топічної діагностики останнім часом виявляється все більше "німих" пухлин надниркових залоз. Всі ці пухлини необхідно оцінювати на предмет їх злоякісності та гормональної активності для проведення своєчасного і радикального лікування. Згідно з думкою більшості авторів розмір пухлини понад 4-5 см є прямим показанням до оперативного лікування. Головною проблемою є пухлини менших розмірів, котрі підлягають оперативному лікуванню тільки за наявності ознак малігнізації, які у багатьох випадках є досить суперечливими, а в інших – не проявляються при пухлинах менших 4 см. Авторами на основі власного досвіду і аналізу світової літератури запропоновані шляхи вирішення проблеми діагностики інсиденталом надниркових залоз.

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

За останні роки значно виріс інтерес до пухлинних захворювань надниркових залоз без ознак гормональної активності. При використанні сучасних методів топічної діагностики (УЗД, КТ, МРТ) часто діагностуються пухлини надниркових залоз в якості "випадкової знахідки". Розмір пухлин складає від кількох міліметрів до 20 см у діаметрі та більше. Останні, як правило, бувають злоякісними [1]. Такі пухлини називають інсиденталомами наднирників (ІН). Особливо актуальною та, найчастіше, важкою задачею є диференціація доброякісних і злоякісних інсиденталом (ЗІН) для визначення тактики подальшого лікування.

Протягом останніх 15 років стало очевидно, що ІН є досить поширеною патологією. Вони часто діагностуються при виконанні досліджень з приводу інших захворювань (хронічний гепатит, хронічний панкреатит, сечокам'яна хвороба). Приблизно у 1 % осіб загальної популяції діагностуються пухлини надниркових залоз від 1 см та більше [2].

Частота ІН без ознак гормональної активності, за даними автопсій, коливається від 1,4 % до 9 % [3, 4], а за даними КТ складає від 0,4 % до 4,4 % [5-9]. ІН частіше зустрічаються у людей похилого віку [10], та однаково часто діагностуються у чоловіків і жінок [10]. Більшість подібних пухлин є доброякісними.

Після діагностування ІН необхідно вирішити головне питання – чи є вона доброякісною, чи злоякісною, що визначає подальшу тактику лікування. Насамперед, необхідно зібрати онкологічний анамнез у хворого для виключення можливого метастатичного ураження надниркової залози. Якщо у хворого була раніше радикально вилікувана злоякісна пухлина позанадниркової локалізації, то виявлення ізольованої унілатеральної ІН є одним з найвірогідніших свідств її метастатичної природи та прямим показанням для виконання адреналектомії з пухлиною, без залежності від її розмірів.

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

Розмір пухлини є одним з важливих критеріїв в оцінці злоякісності будь-якої ІН. За даними літератури, частота адренокортикальної карциноми при розмірі ІН більше 6 см складає 35-98 % [11]. В одній оглядовій роботі [12] проаналізовані 630 ІН, котрі зібрані різними авторами. Із знайдених 26 адренокортикальних карцином, 22 (85 %) були більше 6 см у діаметрі. P.Copeland [13] вважає, що розмір у 6 см є пороговим. Приблизно у 60 % адреналектомій з приводу пухлин до 6 см в одному випадку підтверджувалася їх злоякісна природа. Але адренокортикальні карциноми іноді бувають і менші 6 см у діаметрі [9, 15-17]. Багато авторів вважають, що "хірургічний поріг інсиденталомі" для виконання адреналектомії є нижчим [9, 18, 19]. За даними M.M.F.Herrera [9], видалення всіх ІН розміром більше 4 см показало співвідношення доброякісних і злоякісних пухлин 8:1.

Таким чином, пороговий розмір для видалення ІН 4-5 см у діаметрі і більше є розумним. Існують визначені критерії злоякісності при використанні топічних методів діагностики, котрі можуть допомогти у відборі хворих зі злоякісними пухлинами, меншими 6 см.

КТ-характеристики для ІН можуть бути корисними для оцінки ризику злоякісності [20]. Кісти, мієлоліпоми та гематоми мають свої специфічні характеристики, що виявляються при КТ. Діагностика їх не викликає труднощів і не потребує додаткових методів дослідження [21]. Доброякісні аденоми звичайно мають гомогенну структуру, гладку поверхню, чітку капсулу. Розміри їх, як правило, стабільні і не змінюються у процесі динамічного спостереження [13, 22]. Первинні надниркові карциноми, навпаки, є типово гетерогенними, з нерівними краями, часто мають ознаки локальної інвазії чи асоціюються з лімфаденопатією. Більшість аденом мають низьку щільність (< 10 Hounsfield одиниць), тоді як карциноми мають більшу щільність (> 18 Hounsfield одиниць) [23, 24]. Однак деякі аденоми також мають щільнішу консистенцію (> 10 Hounsfield одиниць).

МРТ дозволяє точніше здійснювати диференціацію доброякісних і злоякісних ІН [20, 25]. МРТ має перевагу у зв'язку з відсутністю променевого навантаження. Аденоми звичайно мають нижчу інтенсивність сигналу на відміну від феохромоцитом та метастазів у надниркові залози [20]. Іншим важливим діагностичним критерієм є вміст ліпідів в ІН. Доброякісні ІН містять більшу кількість ліпідів, що виражається у втраті інтенсивності сигналу [26-29].

Тонкогольова аспіраційна пункційна біпсія (ТАПБ) має обмежене діагностичне значення для ІН, оскільки цитологія не дозволяє чітко диференціювати аденому та первинний адренокортикальний рак. ТАПБ корисна для тих випадків, коли необхідно діагностувати метастази у надниркову залозу. Позитивна діагностична цінність ТАПБ для виявлення метастазів у надниркову залозу складає 100 % [10]. ТАПБ ІН звичайно виконується під КТ-контролем. Ускладнення ТАПБ ІН: кровотеча, пневмоторакс, панкреатит, розповсюдження пухлинних клітин за ходом голки.

В деяких клініках використовують сцинтиграфію надниркових залоз за допомогою препарату NP-59 (^{131}I -6 β -йодметил-норхолестерин) для визначення природи ІН [30, 31]. Доброякісні аденоми надниркових залоз звичайно активно накопичують NP-59, тоді як злоякісні та інші неаденоматозні захворювання практично не накопичують радіофармпрепарат [32].

Всі ІН обов'язково повинні бути досліджені на предмет можливої гормональної активності. Навіть за відсутності клінічних ознак гормональних порушень існують субклінічні форми гормонально-активних пухлин. У випадках виявлення підвищеної гормональної секреції чи позитивних функціональних проб виникає необхідність оперативного видалення подібної пухлини при будь-яких її розмірах.

Хворі, у котрих виявлений розповсюджений метастатичний процес та ІН, не потребують подальшого хірургічного лікування пухлин надниркових залоз.

Пацієнти з діагностично підтвердженими кістами, мієлоліпомами чи гематомами не потребують подальших досліджень. У випадках “німих” пухлин показаннями для адреналектомії є: 1) розмір ІН більше 4 см у діаметрі; 2) наявність ознак злоякісності пухлинного процесу за даними топічних методів обстеження при будь-яких розмірах ІН. Хворі з підозрою на метастази у наднирковій залозі повинні бути направлені на ТАПБ ІН тільки у тому випадку, якщо це може впливати на подальшу тактику лікування. Хворі з операбельними пухлинами усякої локалізації та солітарним метастазом у надниркову залозу можуть бути оперовані після радикального вилучення основної пухлини.

У хірургічній клініці Інституту ендокринології за період 1977-2002 рр. лікувалися 90 хворих зі ЗІН у віці від 1 року до 70 років. Середній вік склав $34,7 \pm 6,9$ років. Жінок було 53 і чоловіків – 37; індекс Ленц-Бауера дорівнював 1,43. У 42 хворих були пухлини правої надниркової залози, у 45 – лівої та у 3 – двобічні пухлини. Спостерігалися наступні морфологічні види ЗІН: 1) паренхіматозні пухлини: адренокортикальний рак із клітин всіх шарів кори – 22 хворих; адренокортикальний рак із клітин пучкової та сітчастої зон – 21; адренокортикальний рак із клітин переважно сітчастої зони – 13; анапластичний адренокортикальний рак – 16; дрібноклітинний рак – 6; 2) стромальні пухлини: нейробластома – 2; ліпосаркома – 2; фібросаркома – 2; злоякісна гемангіоендотеліома – 1; 3) метастази у надниркову залозу – 5 хворих.

Середні розміри знайдених пухлин дорівнювали $10,7 \pm 1,4$ см. Більшість з них (61-66 %) були більші 8,0 см у діаметрі. Розподіл решти новоутворень за розмірами виглядало наступним чином: пухлини діаметром від 6,1 до 8,0 см – 15 (16 %), 4,1-6,0 см – 14 (15 %), 4,0 см і менше – 3 (3 %).

Більшість пухлин – 61 (66 %) мали ознаки інвазії у навколишні органи і тканини (нирка, судини нирки, нижня поверхня печінки, діафрагма, аорта, нижня пола вена, хвіст підшлункової залози, м'язи спини, очеревина, плевра). Регіональні метастази у лімфовузлах воріт нирок, паранефральної і парааортальної клітковини, м'язи спини спостерігалися у 27 (30 %) хворих. Віддалені метастази в легені, печінку, черевну порожнину, кістки, підшлункову залозу діагностовано у 8 (8,9 %) хворих.

Тактика оперативного лікування ІН базується на розмірі пухлини, природі захворювання та досвіді хірурга. У багатьох центрах традиційна відкрита адреналектомія замінюється ендоскопічною. Це, безсумнівно, оправдано у випадках доброякісних функціонуючих аденом [32-41]. У порівнянні з відкритою адреналектомією [35, 42, 43] ендоскопічна адреналектомія менш травматична, супроводжується меншою крововтратою, значно меншим післяопераційним болем, короткою госпіталізацією. Незважаючи на очевидні переваги ендоскопічної адреналектомії, остання повинна вкрай обережно використовуватися для “німих”, клінічно доброякісних ІН. Найменша підозра на злоякісну природу ІН повинна слугувати протипоказанням для застосування ендоскопічної техніки.

Багато авторів описують локальні пухлинні рецидиви та інтраперитонеальну пухлинну дисемінацію, що спостерігається після лапароскопічного видалення ЗІН [38-40, 43]. У більшості випадків злоякісна природа пухлини не була виявлена до чи під час операції. Труднощі при ендоскопічній дисекції великих пухлин збільшують ризик пошкодження капсули та розповсюдження пухлинних клітин. Таким чином, ІН розміром більше 6 см повинні оперуватися відкритим методом внаслідок великого ризику злоякісності процесу чи пошкодження капсули, або неповного видалення пухлини навіть при доброякісних ураженнях.

Хворі з гормонально-неактивними пухлинами надниркових залоз розмірами менше 6 см можуть бути оперовані ендоскопічним методом, якщо відсутні ознаки злоякісності: пухлина має добре виражену капсулу, немає ознак локаль-

ної інвазії. Доброякісні ІН розміром до 8 см можуть бути також оперовані ендоскопічно, але тільки висококваліфікованим хірургом. У цих випадках інтраопераційне ендоскопічне УЗД може принести користь у визначенні на пряму ендоскопічних маніпуляцій [34, 35].

Хворі з ІН розмірами менше 4 см, котрі не мають злоякісних ознак, повинні бути під постійним динамічним спостереженням з контрольними КТ- чи МРТ-дослідженнями кожні 12 міс. Ріст ІН є показанням для оперативного лікування. Доброякісні ІН стабільні у розмірах, як правило, не потребують у подальшому оперативного лікування, якщо сам хворий не наполягає на цьому.

Література

1. Griffing G.T. A-I-D-S: The new endocrine epidemic // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994, 79, p. 1530.
2. Hamberger B. Adrenal tumors: introduction // *World J. Surg.* 2001, 25, p. 904.
3. Abecassis M., McLoughlin M.J., Langer B., Kudlow J.E. Serendipitous adrenal mass: prevalence, significance and management // *Amer. J. Surg.* 1985, 149, 783-801.
4. 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.
5. Glazer H.S., Weyman P.J., Sagel S.S., McLennan B.L. Nonfunctioning adrenal masses: Incidental discovery on computed tomography // *AJR.* 1982, 139, 81-89.
6. Prinz R.A., Brook M.H., Churchill R. et al. Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning: is operation required? // *JAMA.* 1982, 248, 701-815.
7. Belledgrun A., Hussain S., Seltzer S.E. et al. Incidentally discovered mass of the adrenal gland // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1986, 163, 203-214.
8. Kley H.K., Wagner H., Jaresh S. Endokrin inaktiv Nebennierentumoren // *Moderne diagnostik und therapeutische Strategien bei Nebennieretumoren.* B.Allolio and H.M.Schulte (eds.). New York: Schattauer, 1995, 189-197.
9. 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.
10. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R. et al. Incidentally discovered adrenal masses // *Endocr. Rev.* 1996, 16, 460-471.
11. Ross N.S., Aron D.C. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass // *N. Engl. J. Med.* 1990, 323, 1401-1414.
12. Siren J.E., Haapiainen R.K., Huikuri K.T., Sivula A.H. Incidentalomas of adrenal gland: 36 operated patients and review of literature // *World J. Surg.* 1993, 16, 634-642.
13. Copeland P. The incidentally discovered adrenal mass // *Ann. Intern. Med.* 1983, 98, 940-953.
14. Terzolo M., Osella G., Ali A. et al. Different pattern of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, 81, 740-751.
15. Hofle G., Gasser R.W., Lhotta K. et al. Adrenocortical carcinoma evolving after diagnosis of preclinical Cushing's syndrome in an adrenal incidentaloma // *Horm. Res.* 1998, 50, 237-250.
16. Gross M.D., Shapiro B., Francis I.R. et al. Incidentally discovered bilateral adrenal masses // *Eur. J. Nucl. Med.* 1995, 22, 315-322.
17. Van Erkel A.R., van Gils A.P., Lequin M. et al. CT and MR distinction of adenomas and nonadenomas of the adrenal gland // *J. Comp. Assist. Tomog.* 1994, 18, 432-440.
18. Linos D.A., Stylopoulos N., Raptis S. Fifty-seven cases of adrenaloma // *World J. Surg.* 1996, 20, 788-797.
19. Staren E.D., Prinz R.A. Selection of patients with adrenal incidentalomas for operation // *Surg. Clin. North Amer.* 1995, 75, 499-511.
20. Dunnick N.R., Korobkin M., Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses // *AJR.* 1996, 167, 861-870.
21. Gross M.D., Shapiro B. Clinically silent adrenal masses // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, 77, 885-893.

22. Francis I.R., Gross M.D., Shapiro B. et al. Integrated imaging of adrenal disease // *Radiology*. 1992, 184, 1-10.
23. Paivansalo M., Lahde S., Merikanto J., Kallionen M. Computed tomography in primary and secondary adrenal tumors // *Acta Radiol*. 1988, 29, 519-525.
24. Lee M.J., Hahn P.F., Papanicolaou N. et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size and observer analysis // *Radiology*. 1991, 179, 415-422.
25. Shady K.L., Brown J.J. MR imaging of the adrenal glands // *MRI Clin. North Amer.* 1995, 3, 73-81.
26. Korobkin M., Lombardi T.J., Aisen A.M. et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging // *Radiology*. 1995, 197, 411-421.
27. Mitchell D.G., Crovello M., Matteuci T. et al. Benign adrenocortical masses: diagnosis with chemical shift MR imaging // *Radiology*. 1992, 185, 2345-2353.
28. Outwater E.K., Siegelman E.S., Radecki P.D. et al. Distinction between benign and malignant adrenal masses: value of T1 weighted chemical-shift MR imaging // *AJR*. 1995, 165, 579-586.
29. Mayo-Smith W.W., Lee M.J., McNicolas M.M. et al. Characterization of adrenal masses <5cm by use of chemical shift MR imaging: observer performance versus quantitative measures // *AJR*. 1995, 162, 91-102.
30. Gross M.D., Wilton G.P., Shapiro B. et al. Functional and scintigraphic evaluation of the silent adrenal mass // *J. Nucl. Med.* 1987, 28, 1401-1412.
31. Gross M.D., Shapiro B. Scintigraphic studies in adrenal hypertension // *Sem. Nucl. Med.* 1989, 19, 122-131.
32. Gross M.D., Shapiro B., Bouffard A.J.A. et al. Distinguishing benign from malignant euadrenal masses // *Ann. Intern. Med.* 1988, 109, 613-622.
33. Gagner M., Lacroix A., Bolte E., Pomp A. Laparoscopic adrenalectomy: the importance of a flank approach in the lateral decubitus position // *Surg. Endosc.* 1994, 8, 135-143.
34. Miccoli P., Iaconi P., Conte M. et al. Laparoscopic adrenalectomy // *J. Laproendosc. Surg.* 1995, 5, 221-230.
35. Brunt L.M., Doherty G.M., Norton J.A. et al. Laparoscopic compared to open adrenalectomy for benign neoplasms // *J. Amer. Coll. Surg.* 1996, 183, 1-12.
36. Duh Q.-Y., Siperstein A.E., Clark O.H. et al. Laparoscopic adrenalectomy: comparison of the lateral and posterior approaches // *Arch. Surg.* 1996, 131, 870-881.
37. Staren E.D., Prinz R.A. Adrenalectomy in the era of laparoscopy // *Surgery*. 1996, 120, 706-718.
38. Marescaux J., Mutter D., Wheeler M.H. Laparoscopic right and left adrenalectomies // *Surg. Endosc.* 1996, 10, 912-920.
39. Rutherford J.C., Stowasser M., Tunny T.J. et al. Laparoscopic adrenalectomy // *World J. Surg.* 1996, 20, 758-764.
40. Gagner M., Pomp A., Heniford B.T. et al. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures // *Ann. Surg.* 1997, 226, 238-244.
41. Filliponi S., Guerrieri M., Arnandi G.G.M. et al. Laparoscopic adrenalectomy: a report on 50 operations // *Eur. J. Endocrinol.* 1998, 138, 548-555.
42. Prinz R.A. A comparison of laparoscopic and open adrenalectomies // *Arch. Surg.* 1995, 130, 489-494.
43. Jacobs J.K., Goldstein R.E., Geer R.J. Laparoscopic adrenalectomy: a new standard of care // *Ann. Surg.* 1997, 225, 495-502.

Злокачественные инсиденталомы надпочечников: проблемы диагностики (обзор литературы и собственные данные)

А.Н.Кваченюк, И.В.Комиссаренко, С.И.Рыбаков, А.Е.Коваленко

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

В связи с частым использованием компьютерной томографии и других современных методов топической диагностики за последнее время диагностируется большое количество "немых" опухолей надпочечников. Все эти опухоли необходимо оценивать на предмет их злокачественности и гормональной активности для проведения своевременного и радикального лечения. Согласно мнению большинства авторов, размер опухоли больше 4-5 см – прямое показание для оперативного лечения. Главной проблемой являются опухоли меньших размеров, которые оперируют только при наличии признаков малигнизации, но эти признаки в большинстве случаев бывает достаточно противоречивыми или не проявляются при опухолях меньших 4 см. Авторы на основании собственного опыта и анализа мировой литературы предлагают пути решения проблемы диагностики инсиденталом надпочечников.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, надпочечники, диагностика, хирургическое лечение.

Malignant adrenal incidentalomas: problems of diagnosis (review of literature and own data)

A.N.Kvachenyuk, I.V.Komisarenko, S.J.Rybakov, A.Ye.Kovalenko

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

Because of frequent use of computer tomography and other modern methods of topical diagnosis a great number of "silent" adrenal tumors is diagnosed lately. These tumors should be evaluated as to their malignancy and hormonal activity in order to provide timely and radical treatment. According to many authors, tumor size over 4-5 cm is a direct indication for surgery. The main problem is tumors of less size that are operated only if there are signs of malignization which are, in the majority of cases, rather conflicting or they do not appear in tumors less than 4 cm. The authors using own experience and analysis of world literature propose ways of diagnosis of adrenal incidentalomas.

Key words: malignant tumors, adrenal glands, diagnosis, surgical treatment.

(Надійшла 12.05.2003)

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ КАХЕКСИЯ У ЖЕНЩИНЫ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЬ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПОМОЩИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО РЕГИСТРА

Н.Д.Халангот, А.Абу-Рмейла*

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

Диабетическая нейропатическая кахексия (ДНК) – это особая форма диабетической периферической нейропатии, для которой характерны значительная потеря массы тела и болезненные расстройства чувствительности конечностей и туловища [1]. Первое клиническое описание этой формы сделано М. Ellenberg в 1974 г. [1]. В январе 2003 г. в базе данных Medline нами обнаружено 15 статей с описанием клинических случаев ДНК, среди них нет отечественных. Частота и патогенез этого осложнения выяснены недостаточно [2]. Упоминание о ДНК имеется в монографии А.С. Ефимова и Н.А. Скорбонской [3], но тем не менее, это осложнение малоизвестно, что неизбежно приводит к диагностическим ошибкам. Начатая в 2002 г. работа по созданию национального регистра СИНАДИАБ, возможно, позволит выяснить частоту и таких осложнений диабета, как ДНК, нейропатическая артропатия Шарко, диабетическая нейропатическая амиотрофия, которые, несмотря на свою относительную редкость, имеют жизненно важное значение для многих больных сахарным диабетом (СД). В данной работе приведен случай поздней диагностики ДНК у женщины с СД 2 типа, при этом положительный эффект лечения инсулином удалось проследить при помощи регистра СИНАДИАБ.

Больная Л., 1946 года рождения, поступила в эндокринологическую клинику 18.02.02. Жалобы: низкий вес, общая слабость, отсутствие аппетита, полиурия, полидипсия, боли в суставах конечностей (больше нижних), поносы. Анамнез: гипергликемия с 1997 г.; 30.09.97 г. гликемия натощак – 8,5 ммоль/л; диагноз диабета не был установлен. Терапевты проводили лечение по поводу “ревматоидного артрита”. С 2000 года резкая потеря массы тела, в марте-апреле 2001 года лечилась в районной больнице в связи с болями в суставах и кахексией (37 кг при росте 163 см). Вновь был выявлен высокий уровень глюкозы крови (16,4 ммоль/л). На рентгенограмме черепа отмечен остеопороз спинки турецкого седла. Направлена в областную больницу с диагнозом: “новообразование гипофиза?”, “сахарный диабет?”. 11.04.01 эндокринолог-консультант подтвердил диагноз сахарного диабета, назначен глибенкламид. Нейрохирург патологии головного мозга не выявил, направлена к психиатру с диагнозом “психогенная кахексия”. Ревматолог предполагал ревматоидный артрит. Глибенкламид принимала нерегулярно. В начале 2002 г. появились поносы. 14.02.02 эндокринолог предположил тиреотоксикоз, добавил к лечению мерказолил (15 мг/сут). Повторно направлена в областную больницу

* Адреса для листування (Correspondence): Донецький державний медичний університет ім. М. Горького, просп. Ілліча, 16, 83003 Донецьк, Україна; E-mail: n.khalangot@medic.donetsk.ua

уже с диагнозом “тиреотоксикоз, марантическая форма”. Невропатолог выявил диабетическую полиневропатию, “психогенную анорексию”. Признаков ретинопатии на глазном дне нет. Гастроэнтеролог установил “хронический панкреатит с вторичным энтероколитом”. Объективно: рост 162 см, вес 32 кг. Состояние тяжелое, ходит с трудом, фон настроения резко снижен (депрессия). Запах ацетона, кетонурия (+), гликемия – 19,9 ммоль/л, частота сердечных сокращений – 100 уд./мин, АД – 100/60 мм рт. ст. Температура тела – 36 °С, отеков нет. Легкие и сердце без особенностей. Увеличены паховые лимфатические узлы. Коленные сухожильные рефлексы отсутствуют, температурная чувствительность обеих стоп нарушена, вибрационная чувствительность стоп не снижена, гиперестезия. Признаков зоба нет. Диагноз: сахарный диабет, тип 2, тяжелая форма, декомпенсация; диабетическая нейропатическая кахексия, тяжелая белково-энергетическая недостаточность (фото). Обследование в клинике выявило диспротеинемию (альбумин – 40,3 % при норме 49-61, гамма-глобулин – 31 % при норме 17,6-25,4), высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c – 10 ммоль фруктозы/г Hb, норма – до 6,5). Креатинин, триглицериды, сиаловая и дифенилаланиновая пробы – в норме, С-реактивный белок и ревматоидный фактор не обнаружены. В моче небольшая протеинурия (0,1 г/л), микроскопия осадка – в норме. СОЭ – 40 мм/час, лейкоциты – $4,6 \cdot 10^9$ /л; лейкоцитарная формула – без особенностей, эритроциты – $4,1 \cdot 10^{12}$ /л, Hb – 132 г/л. На фоне лечения инсулином (короткого действия перед едой, продленный инсулин на ночь, доза увеличивалась от 24 ЕД до 34 ЕД в сут) масса тела больной за 2 нед увеличилась на 5 кг, появился аппетит, уменьшились симптомы сенсорной периферической нейропатии. Для контрольного осмотра больная (житель сельской местности) не явилась, однако поиск в регистре СИНАДИАБ выявил, что 26.09.02 (дата заполнения формы СИНАДИАБ) масса тела больной составляла 41 кг, суточная доза инсулина – 22 ЕД, гликемия натощак – 5,1 ммоль/л, сохранялась протеинурия (0,1 г/л); отмечены симптомы автономной нейропатии (ортостатической гипотонии) и сенсорной периферической нейропатии. Очевиден положительный эффект лечения инсулином. К сохраняющимся проблемам следует отнести персистирующую протеинурию, генез которой предстоит выяснить.

Сочетание у данной больной болевой периферической диабетической нейропатии с кахексией позволило нам диагностировать ДНК. Имеющиеся у больной симптомы автономной нейропатии (диарея, ортостатическая гипотония), депрессия и анорексия также характерны для этого осложнения диабета и способствовали диагностике ДНК.

Принято считать [1, 3], что ДНК характерна для мужчин после 60 лет. Тем не менее, нами найдено 3 описания ДНК у женщин [4-6], в том числе, молодого возраста с сахарным диабетом 1 типа [6], что расширяет контингент больных, подверженных этому осложнению. Диагноз периферической нейропатии у нашей больной базировался на наличии симптомов (болезненные дизестезии дистальных отделов конечностей), нарушении



температурной чувствительности и сухожильных рефлексов. Отсутствие корреляции между степенью нарушения тестов на чувствительность (вибрационный, тактильный, “булавочный укол”) и интенсивностью болевых ощущений при ДНК, а также между выраженностью ДНК и микрососудистых осложнений обсуждалось в литературе [2]. В нашем случае, как и у больного, описанного С.Е. Jackson и R.J. Varohn [2], превалировало нарушение температурной чувствительности. Проведенные этими авторами специальные исследования не выявили изменений при игольчатой электромиографии, а биопсия лодыжечного нерва выявила демиелинизацию волокон, но плотность немиелинизированных волокон была нормальной благодаря достаточной регенерации аксонов [2]. Отсутствие у нашей больной ретинопатии не противоречит данным литературы, но персистирующая протеинурия может указывать на наличие нефропатии.

Приведенный нами случай демонстрирует диагностические проблемы, связанные с ДНК: эндокринологи пытались объяснить кахексию несуществующей сопутствующей эндокринной патологией, для иллюстрации которой в учебной литературе иногда используются “похожие” фотографии (гипопитуитаризм, неврогенная анорексия, тиреотоксикоз), причём даже рекомендовано специфическое лечение тиреотоксикоза (!). Для ДНК характерна автономная нейропатия [3]. Имеющиеся у нашей больной проявления автономной нейропатии (диарея) расценены гастроэнтерологом как “хронический панкреатит”, невропатолог констатировал “астено-невротический синдром, психогенную анорексию”. Все эти факты указывают на недостаточное знакомство врачей-специалистов с клиникой некоторых осложнений сахарного диабета, в частности, автономной нейропатии и ДНК, что приводит к необоснованному возникновению множества сопутствующих диагнозов для объяснения отдельных симптомов.

Лечение ДНК основано на нормализации гликемии и симптоматических средствах для снятия депрессии и болевых ощущений. Применение нами инсулина оказалось достаточным для достижения хорошего лечебного эффекта. Аналогичный результат лечения инсулином описан после неудачного использования препаратов сульфонилмочевины и симптоматических средств у 47-летнего больного сахарным диабетом 2 типа [2].

Следует отметить новые возможности, предоставленные регистром СИ-НАДИАБ для катamnестического анализа некоторых клинических результатов. Анализируя регистр сахарного диабета Донецкой области (11272 записи, в том числе 9679 больных СД на инсулине), мы выявили больных с низким индексом массы тела ($<15,6 \text{ кг/м}^2$). Таких оказалось 6, в том числе 2 женщины. Некоторые клинические характеристики этих больных приведены в таблице. У большинства больных повышен уровень HbA_{1c} , у 1 из 2 обследованных имеется протеинурия, у 2 – симптомы ортостатической гипотонии, у 4 – периферической нейропатии. Выделенный контингент больных нуждается в специальном наблюдении, высока вероятность выявления у части из них ДНК.

Выводы

1. Диабетическая нейропатическая кахексия всё ещё мало известна эндокринологам, невропатологам и гастроэнтерологам.
2. Инсулин, в том числе у больных с диабетом 2 типа, способен успешно устранять проявления ДНК.
3. Регистр сахарного диабета СИНАДИАБ может использоваться для скрининга и катamnестического контроля белково-энергетической недостаточности у больных СД, в том числе, при ДНК.

Таблица. Больные сахарным диабетом с индексом массы тела менее 15,7 кг/м² по данным анализа регистра СИНАДИАБ* в Донецкой области

Идентификационный номер	Пол	Возраст (годы)	Тип СД	Вес (кг)	Рост (см)	НЬ А1с (%)	Протеинурия (г/л)	Ортостатическая гипотония	Периферическая нейропатия
0501730001	ж	52	СД 2	38	164	12,8	1,52	есть	есть
0502100521	м	16	СД 1	40	171	9,4	н.д.**	нет	есть
0502348001	м	15	СД 1	40	160	14,4	н.д.	есть	есть
0509857183	м	38	СД 1	33,6	168	н.д.	н.д.	нет	нет
0511918002	м	26	СД 1	27	176	н.д.	н.д.	нет	есть
0598001292	ж	15	СД 1	40	165	5,6	0	нет	нет

Примечание: * – больные старше 14 лет, получающие инсулин; **н.д. – нет данных.

Литература

1. Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia // *Diabetes*. 1974, 23, N 5, 418-423.
2. Jackson C.E., Barohn R.J. Diabetic neuropathic cachexia: report of a recurrent case // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1998, 64, N 6, 785-787.
3. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диabetология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
4. Wright D.L., Shah J.H. Diabetic neuropathic cachexia and hypothyroidism in a woman // *Missouri Medicine*. 1987, 84, N 3, 143-145.
5. Blau R.H. Diabetic neuropathic cachexia. Report of a woman with this syndrome and review of the literature // *Arch. Intern. Med.* 1983, 143, N 10, 2011-2012.
6. Weintrob N., Josefsberg Z., Galazer A. et al. Acute painful neuropathic cachexia in a young type I diabetic woman. A case report // *Diabetes Care*. 1997, 20, N 3, 290-291.

(Надійшла 20.01.2003)

Ендокринологія 2003, Т.8, № 2, с. 276-279

КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

*О.В.Большова-Зубковська, Н.А.Спринчук**

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

Поширеність цукрового діабету (ЦД) за статистичними даними зростає з року в рік. В Україні в 2002 році налічувалось 920256 хворих, які страждають від цього тяжкого захворювання, що складало 1907,6 на 100 тис. населення. Серед них 86,54 % (796 360 осіб) – це хворі на ЦД 2 типу [1]. Багатьма закордонними авторами відмічається, що цукровий діабет значно „помолодшав”, а скринінг на виявлення діабету 2 типу потрібно починати проводити вже після 30-річного віку [2].

Сьогодні у спеціалістів не викликає сумніву той факт, що цукровий діабет 2 типу може спостерігатися у дітей та підлітків [3, 4]. За останні роки значно збільшилася розповсюдженість цього захворювання серед дітей, особливо у Північній Америці та країнах Африки, що пов'язують з ростом захворюваності ожирінням серед дітей і підлітків та з їх гіподинамічним станом життя [4-8]. Показники захворюваності та поширеності ожиріння серед дитячого населення України також мають тенденцію до зростання. Так, якщо в 2001 році захворюваність на ожиріння складала 161,9 на 100 тис. населення, то в 2002 році цей показник виріс до 179,5 на 100 тис. населення. Щорічно фіксується біля 14 тисяч нових випадків ожиріння серед дітей у віці 0-14 років, серед дорослого населення цей показник сягає 50 тис. [1].

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

Литература

1. Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia // Diabetes. 1974, 23, N 5, 418-423.
2. Jackson C.E., Barohn R.J. Diabetic neuropathic cachexia: report of a recurrent case // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1998, 64, N 6, 785-787.
3. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
4. Wright D.L., Shah J.H. Diabetic neuropathic cachexia and hypothyroidism in a woman // Missouri Medicine. 1987, 84, N 3, 143-145.
5. Blau R.H. Diabetic neuropathic cachexia. Report of a woman with this syndrome and review of the literature // Arch. Intern. Med. 1983, 143, N 10, 2011-2012.
6. Weintrob N., Josefsberg Z., Galazer A. et al. Acute painful neuropathic cachexia in a young type I diabetic woman. A case report // Diabetes Care. 1997, 20, N 3, 290-291.

(Надійшла 20.01.2003)

Ендокринологія 2003, Т.8, № 2, с. 276-279

КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

*О.В.Большова-Зубковська, Н.А.Спринчук**

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

Поширеність цукрового діабету (ЦД) за статистичними даними зростає з року в рік. В Україні в 2002 році налічувалось 920256 хворих, які страждають від цього тяжкого захворювання, що складало 1907,6 на 100 тис. населення. Серед них 86,54 % (796 360 осіб) – це хворі на ЦД 2 типу [1]. Багатьма закордонними авторами відмічається, що цукровий діабет значно „помолодшав”, а скринінг на виявлення діабету 2 типу потрібно починати проводити вже після 30-річного віку [2].

Сьогодні у спеціалістів не викликає сумніву той факт, що цукровий діабет 2 типу може спостерігатися у дітей та підлітків [3, 4]. За останні роки значно збільшилася розповсюдженість цього захворювання серед дітей, особливо у Північній Америці та країнах Африки, що пов'язують з ростом захворюваності ожирінням серед дітей і підлітків та з їх гіподинамічним станом життя [4-8]. Показники захворюваності та поширеності ожиріння серед дитячого населення України також мають тенденцію до зростання. Так, якщо в 2001 році захворюваність на ожиріння складала 161,9 на 100 тис. населення, то в 2002 році цей показник виріс до 179,5 на 100 тис. населення. Щорічно фіксується біля 14 тисяч нових випадків ожиріння серед дітей у віці 0-14 років, серед дорослого населення цей показник сягає 50 тис. [1].

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

Частота захворюваності на цукровий діабет 2 типу серед дітей та підлітків становить 0,14 % від загальної захворюваності на ЦД у країнах Європи та 6-7 % – у державах Африки та Америки [3].

Тепер і в Україні збільшується число дітей та, особливо, підлітків 15-18 років, яким встановлюють діагноз „цукровий діабет 2 типу”. Практично відсутні дані відносно клінічних проявів та принципів діагностики ЦД 2 типу у дітей та підлітків. Тому нашою метою було опрацювання основних критеріїв діагностики ЦД 2 типу серед дітей і підлітків та оцінка антропометричних даних у цих хворих за показником індексу маси тіла (ІМТ), який поряд з лабораторними показниками є одним з критеріїв у діагностиці цукрового діабету 2 типу [9].

Матеріали та методи

Протягом 3 років нами було обстежено 122 дитини у віці від 10 до 17 років, які при направленні до Інституту ендокринології та обміну речовин мали діагноз цукрового діабету 1 або 2 типу, чи порушення толерантності до вуглеводів. На підставі основних клінічних ознак, до яких відносяться спадковість з боку одного чи обох батьків, або близьких родичів, скарги на незначні та транзиторні гіперглікемії, які вперше можуть виявлятися випадково, підвищена маса тіла і відсутність кетоацидозу, нами було відібрано групу дітей та підлітків для детальнішого обстеження з метою виявлення у них ЦД 2 типу.

До групи хворих на другий тип ЦД увійшло 32 дитини віком 11-17 років, з них 18 дівчат та 14 хлопців. У 28 дітей (87,5 %) була обтяжена спадковість за цукровим діабетом 2 типу.

Гіперглікемія у 27 дітей була виявлена за обстеження при диспансерних оглядах та за контролем цукру крові при різних інтеркурентних захворюваннях. Самі хворі, як правило, ніяких скарг не висловлювали. Тільки 5 дітей скаржились на поліурію та полідипсію і самостійно звернулися з цього приводу до ендокринолога. Зазвичай перші прояви ЦД 2 типу починаються непомітно, мають легкий перебіг і тривалий час можуть залишатися нерозпізнаними.

Для встановлення остаточного діагнозу ЦД 2 типу ми використовували показники рівня глікемії в плазмі венозної та капілярної крові, а також глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), фруктозаміну (FA) та рівні інсуліну і С-пептиду крові згідно з рекомендаціями Європейського товариства страхової медицини (1999) та Американської асоціації клінічної ендокринології (AACE, 2001) [10]. Також у всіх пацієнтів була проведена стимуляційна проба із стандартним розчином глюкози „Boost Plus” з метою оцінки функції ендокринної частини підшлункової залози: перевіряли рівень глюкози, інсуліну та С-пептиду у хворих натще і після навантаження „Boost Plus” (через 120 хв після прийому препарату).

Результати та їх обговорення

За нашими даними, середній рівень глікемії натще у обстежених становив $7,8 \pm 1,2$ ммоль/л (нормальний рівень глюкози – 3,6-6,0 ммоль/л). Рівень HbA_{1c} коливався у межах від 6,6 % до 9,2 % (при нормі < 5,5 %). Підйом рівня фруктозаміну також був незначним і в середньому по групі складав 346 ± 38 ммоль/л (при нормі < 264 ммоль/л).

У цілому по групі середні рівні інсуліну ($8,4 \pm 1,9$ мкМО/мл) та С-пептиду (384 ± 115 нг/мл) натще були у межах нормальних величин, але зі схильністю до нижньої границі норми (норма – відповідно 6-26 мкМО/мл та 206-934 нг/мл). При індивідуальному аналізі обидва показники були змінені односпрямовано: у двох пацієнтів – підвищені, у 19 дітей були номальними та 11 хворих мали незначно знижені рівні інсуліну та С-пептиду.

При проведенні навантажувального тесту з глюкозою практично у всіх дітей та підлітків через 120 хв рівень інсуліну та С-пептиду зростав у 1,5-3 рази порівняно з вихідним. Середній рівень глікемії в цілому по групі збільшувався майже в 2 рази, але за індивідуальним аналізом у 21 дитини – підвищувався, у 6 дітей практично не змінювався, а у 5 пацієнтів був нижчим вихідного.

Основним лабораторним критерієм для проведення диференційної діагностики та підтвердження ЦД 2 типу у дітей і підлітків була відсутність маркерів аутоімунної реакції до β -клітин підшлункової залози (ICA-512) та глютаматдекарбоксилази (GAD). Також у всіх хворих перевіряли глюкозурію, яка у більшості пацієнтів не виявлялася, а в деяких випадках не перевищувала 10 г/л. При визначенні кетонових тіл в сечі у всіх хворих були отримані негативні результати.

Відомо, що ІМТ має чітку кореляцію з показниками концентрації інсуліну в крові натще й у відповідь на навантаження глюкозою, і що підвищення концентрації інсуліну часто асоціюється з абдомінальним типом ожиріння та є фактором ризику розвитку цукрового діабету 2 типу [11].

З огляду на те, що ЦД 2 типу в багатьох випадках супроводжується надлишковою масою тіла, ми перевірили, чи спостерігається цей факт у дітей та підлітків на підставі показників ІМТ та об'єму талії. ІМТ вираховували за формулою – маса М (кг):зріст Р(м²) та співставляли з 50 перцентилем, що є межею між нормальною та підвищеною масою тіла у дітей та підлітків [9].

Діти, у яких була встановлена наявність цукрового діабету 2 типу, в основному, мали схильність до повноти – в середньому по групі ІМТ у них складав $20,4 \pm 1,8$ кг/м², що проходив по верхній межі нормативних показників (50 перцентиль) для дітей та підлітків того ж віку, в яких ІМТ дорівнював $19,4 \pm 0,6$ кг/м². Показник об'єму талії не був характерним для андройдного чи геноїдного типів ожиріння. Зріст у більшості дітей та підлітків не був порушеним, але деякі хворі за зростом виходили за верхню межу своїх фізіологічних коливань (табл. 1).

Таблиця 1. Показники росту дітей та підлітків, хворих на ЦД 2 типу

Показники росту	Абсолютна кількість хворих	%
В межах норми	24	75
Відставання (1-1,5 δ)	0	0
Випередження (1-1,5 δ)	8	25

У статевому розвитку не виявлено відхилень від норми.

Аналіз даних анамнезу, скарги та показники основних критеріїв цукрового діабету свідчать про те, що другий тип цукрового діабету в дитячому та підлітковому віці найчастіше виявляється випадково, має легкий перебіг, тому у більшості хворих добре компенсується за допомогою суворої дієти та дозованого фізичного навантаження. Але у деяких хворих не виключено призначення цукрознижувальних препаратів.

Таким чином, на підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що головними критеріями діагностики цукрового діабету 2 типу у дітей та підлітків є: відсутність антитіл до GAD і β -клітин підшлункової залози, помірна гіперглікемія натще (до 10 ммоль/л), постпрандіальна гіперглікемія до 10-14 ммоль/л, рівень глікованого гемоглобіну на момент виявлення захворювання від 6,4 % до 10 %, ІМТ на верхній межі середніх показників вікової норми, відсутність або сліди глюкозурії, відсутність схильності до кетонурії, обтяжена спадковість за ЦД, тривалий латентний перебіг. Фізичний та статевий розвиток у дітей та підлітків, хворих на ЦД 2 типу відбувається відповідно до вікових норм, але більшість пацієнтів мають схильність до повноти.

Література

1. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2002 рік. К., 2003.
2. Luna B., Feinglos M.N. Oral agents in the management of type 2 diabetes mellitus // Amer. Family Physician. 2001, 63, N 9, 1747-1756.

3. Шаблій О.В., Большова О.В. Клініко-лабораторні особливості перебігу інсуліннезалежного цукрового діабету у дітей та підлітків // *Ендокринологія*. 2001, 6, додаток, с. 333.
4. Pinhas-Hamiel O., Zeitlar P. A weighty problem-diagnosis and treatment of type 2 diabetes in adolescents // *Diabetes Spectrum*. 1997, 10, 292-296.
5. Glaser N.S., Jones K.L. Non-insulin dependent diabetes mellitus in Mexican-American children // *West J. Med*. 1998, N 1689, 11-16.
6. Glaser N.S. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence // *Pediatr. Clin. North Amer*. 1997, 44, 307-337.
7. Klingensmith G.J., Banion C. Conclusions // *Diabetes Spectrum*. 1997, 10, 297-298.
8. Pinhas-Hamiel O., Dolan L.M., Daniels S.R. et al. Increase incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescent // *J. Pediatr*. 1996, 128, 608-615.
9. Rosner B., Houry P., Tus R. Percentiles for body mass index in US children 5-17 years of age // *J. Pediatr*. 1998, 123, 211-222
10. Іванов Д. Діабетична нефропатія та сучасний погляд на її лікування // *Ліки України*. 2002, № 6, 6-8.
11. Корпачов В.В., Гуріна Н.М. Структурно-функціональні особливості інсуліну і методи його визначення в клініко-лабораторній практиці // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2002, № 1, 25-33.

(Надійшла 18.06.2003)

Ендокринологія 2003, Т.8, № 2, с. 279-282

НИЗЬКОЧАСТОТНА УЛЬТРАЗВУКОВА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

О.Е.Лавріненко

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

Застосовувана нині цукрознижуюча терапія хворих на цукровий діабет 2 типу не завжди призводить до бажаного результату і дуже багато хворих живуть у стані постійної декомпенсації обмінних процесів, з високими показниками рівня глікемії і глюкозурії. Тому пошук оптимальної тактики лікування, що могла б підвищити ефективність цукрознижувальної терапії, зменшити ризик розвитку ускладнень є однією з найактуальніших проблем сучасної діабетології.

Останнім часом ведеться безупинний пошук нових методів лікування цукрового діабету. В нашій країні традиційно використовуються різні фізіотерапевтичні методи лікування. Природні та модифіковані фізичні чинники можуть замінити багато методів лікування, а при хронічному перебігу захворювання в більшості випадків стають самостійними засобами, що практично не мають побічних проявів і відрізняються дешевизною у порівнянні з фармакологічними препаратами [1]. Поряд із цукрознижувальними ліками для підвищення їхньої ефективності усе більше розповсюдження знаходить ультразвук.

Ультразвукова терапія передбачає застосування енергії механічних коли-

3. Шаблій О.В., Большова О.В. Клініко-лабораторні особливості перебігу інсуліннезалежного цукрового діабету у дітей та підлітків // *Ендокринологія*. 2001, 6, додаток, с. 333.
4. Pinhas-Hamiel O., Zeitlar P. A weighty problem-diagnosis and treatment of type 2 diabetes in adolescents // *Diabetes Spectrum*. 1997, 10, 292-296.
5. Glaser N.S., Jones K.L. Non-insulin dependent diabetes mellitus in Mexican-American children // *West J. Med*. 1998, N 1689, 11-16.
6. Glaser N.S. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence // *Pediatr. Clin. North Amer*. 1997, 44, 307-337.
7. Klingensmith G.J., Banion C. Conclusions // *Diabetes Spectrum*. 1997, 10, 297-298.
8. Pinhas-Hamiel O., Dolan L.M., Daniels S.R. et al. Increase incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescent // *J. Pediatr*. 1996, 128, 608-615.
9. Rosner B., Houry P., Tus R. Percentiles for body mass index in US children 5-17 years of age // *J. Pediatr*. 1998, 123, 211-222
10. Іванов Д. Діабетична нефропатія та сучасний погляд на її лікування // *Ліки України*. 2002, № 6, 6-8.
11. Корпачов В.В., Гуріна Н.М. Структурно-функціональні особливості інсуліну і методи його визначення в клініко-лабораторній практиці // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2002, № 1, 25-33.

(Надійшла 18.06.2003)

Ендокринологія 2003, Т.8, № 2, с. 279-282

НИЗЬКОЧАСТОТНА УЛЬТРАЗВУКОВА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

О.Е.Лавріненко

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

Застосовувана нині цукрознижуюча терапія хворих на цукровий діабет 2 типу не завжди призводить до бажаного результату і дуже багато хворих живуть у стані постійної декомпенсації обмінних процесів, з високими показниками рівня глікемії і глюкозурії. Тому пошук оптимальної тактики лікування, що могла б підвищити ефективність цукрознижувальної терапії, зменшити ризик розвитку ускладнень є однією з найактуальніших проблем сучасної діабетології.

Останнім часом ведеться безупинний пошук нових методів лікування цукрового діабету. В нашій країні традиційно використовуються різні фізіотерапевтичні методи лікування. Природні та модифіковані фізичні чинники можуть замінити багато методів лікування, а при хронічному перебігу захворювання в більшості випадків стають самостійними засобами, що практично не мають побічних проявів і відрізняються дешевизною у порівнянні з фармакологічними препаратами [1]. Поряд із цукрознижувальними ліками для підвищення їхньої ефективності усе більше розповсюдження знаходить ультразвук.

Ультразвукова терапія передбачає застосування енергії механічних коли-

вань пружного середовища з частотою понад 20 кГц [2]. В останні роки у лікувальній практиці поряд з високочастотним починає використовуватися і низькочастотний ультразвук [3]. За фізіологічним впливом і лікувальним ефектом він перевищує високочастотний ультразвук. Низькочастотний ультразвук має універсальну лікувальну дію, що складається з механічного мікромасажу клітин і тканин, енергетичного впливу ультразвукових хвиль на тканини організму, фізико-хімічної дії [4]. Біологічна дія ультразвуку на організм полягає у підвищенні активності адаптивних і захисних механізмів. Терапевтичний ефект виражається у протизапальному, спазмолітичному, десенсибілізуючому впливу, стимуляції регенеративних процесів [5]. Для низькочастотного ультразвуку тіло людини та його внутрішні органи акустично “напівпрозорі”, що дає можливість впливати на них через ділянки шкіри, на які він проектується. Низькочастотний ультразвук озвучує глибоко розташовані внутрішні органи людини (глибина діяння – 10-20 см) [6].

Для низькочастотної ультразвукової терапії використовують апарат “Барвінок” УЗТН-22/44. Ультразвуковий вплив здійснюється в імпульсному режимі 44 кГц з амплітудою коливань 2 мкм. Імпульсний режим полягає в більшій м’якості і тривалості прояву ефектів. М’якість дії пов’язана з перевагою фізико-хімічної дії над тепловою і механічною. Найбільш прийнятний цей тип впливу при озвучуванні чутливих до ультраакустичної енергії ендокринних утворень. Імпульсний режим спрямований на відновні синтези [7].

Відомо, що провідними чинниками в розвитку гіперглікемії при цукровому діабеті 2 типу є: функціональна недостатність β -клітин, що спричиняє зниження секреції інсуліну; резистентність клітин до інсуліну і нездатність використовувати глюкозу як енергетичний субстрат; підвищення продукції глюкози печінкою [8]. Печінка – це один із основних інсулінчутливих органів, яка бере участь у вуглеводному обміні. Впливаючи низькочастотним ультразвуком на печінку, ми діємо на основні ланки патогенезу захворювання [9, 10].

Матеріали та методи

Низькочастотна ультразвукова терапія проводилась 30 хворим з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу, з індексом маси тіла (ІМТ) більшим 25 кг/м^2 . Клінічні дослідження виконували за згодою хворих. Ультразвуковий вплив здійснювався в імпульсному режимі 44 кГц при амплітуді коливань 2 мкм за допомогою апарата “Барвінок” УЗТН-22/44 за наступною схемою. Дія на ділянку проекції печінки хворих виконувалася за нерухомою методикою, експозиція за сеанс – 8 хв. Як контактну речовину використовували вазелінову олію. Для посилення лікувального ефекту додатково впливали на сегментарні зони Th7-Th12 лабільною методикою по 2 хв на кожну ділянку. Курс лікування складав 10 сеансів [11]. Хворі знаходилися на дієті, без застосування цукрознижувальних препаратів.

Контрольна група складалася із 12 хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу, які мали надмірну масу тіла ($\text{ІМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) і яким була призначена традиційна терапія (дієта та фізичні навантаження). Обстежували хворих до та після лікування. Для оцінки ефективності низькочастотного ультразвуку враховували динаміку клінічних симптомів, глікемію та глюкозурію, рівень глікозильованого гемоглобіну. Для оцінки ступеня інсулінорезистентності визначали вміст інсуліну, С-пептиду і глюкагону у сироватці крові, узятій у ранковий час натще, радіоімунологічним методом. Аналіз здійснювався за допомогою набору Immunotech (Чехія). Для скорочення до мінімуму огріхів аналізу, визначення вмісту гормонів у сироватці крові робили одночасно для хворих основної і контрольної групи за допомогою одного набору реактивів.

Статистичну обробку результатів досліджень виконували з використанням критерію t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Початок лікувального ефекту спостерігався після 2 процедур ультразвукового впливу. Максимальний ефект виявлявся після 8-10 сеансів лікування.

Позитивна динаміка комплексного лікування полягає у поліпшенні загально-го самопочуття, зникненні астенізації, у зменшенні проявів серцево-судинних порушень, досягненні більш швидкої компенсації вуглеводного обміну.

Курс лікування сприяв зниженню гіперглікемії у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу. Рівень глікемії натще у хворих до лікування дорівнював $10,3 \pm 0,5$ ммоль/л, після лікування – $5,0 \pm 0,14$ ммоль/л ($P < 0,001$); постпрандіальна глікемія була до лікування – $10,7 \pm 0,5$ ммоль/л, після лікування – $5,8 \pm 0,2$ ммоль/л ($P < 0,01$). Глікозильований гемоглобін до лікування складав $7,5 \pm 0,08$ %, після лікування – $5,8 \pm 0,2$ ммоль/л ($P < 0,01$).

У контрольній групі рівень глікемії натще до лікування становив $11,2 \pm 0,65$ ммоль/л, після лікування – $9,2 \pm 0,6$ ммоль/л ($P < 0,05$); постпрандіальна глікемія до лікування дорівнювала $12,6 \pm 0,25$ ммоль/л, після лікування – $10,4 \pm 0,04$ ммоль/л ($P < 0,01$). Глікозильований гемоглобін до лікування складав $7,5 \pm 0,08$ %, після лікування – $6,4 \pm 0,1$ % ($P < 0,05$).

Отже, застосування ультразвуку на печінку у порівнянні з традиційним лікуванням виявилось ефективнішим у зниженні глікемії як натще, так і після їжі, спричиняючи швидше досягнення задовільної компенсації метаболічних порушень. Чим же обумовлені такі зміни?

Визначення до і після лікування вмісту інсуліну і С-пептиду в крові, а також контрінсулінового гормону глюкагону, показало, що у пацієнтів, які лікувалися низькочастотним ультразвуком, спостерігається значне зниження показників, що характеризують інсуліносинтезуючу функцію підшлункової залози, та суттєве зниження глюкагону, в той час як у групі хворих на традиційному лікуванні трохи знижувався лише показник ІРІ (таблиця).

Таблиця. Динаміка показників ІРІ, С-пептиду і глюкагону у сироватці крові хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу на тлі лікування низькочастотним ультразвуком і традиційною терапією ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Лікування ультразвуком		Традиційна терапія	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІРІ, мкМО/мл	$28,19 \pm 3,4$	$15,79 \pm 1,6$	$27,78 \pm 2,2$	$22,28 \pm 1,2$
n	30	30	12	12
P		$<0,01$		$<0,05$
С-пептид, пмоль/л	$983,4 \pm 45$	816 ± 47	$985,2 \pm 32$	976 ± 26
n	30	30	12	12
P		$<0,05$		
Глюкагон, пмоль/л	$53,2 \pm 2,2$	$38,4 \pm 1,7$	$45,1 \pm 2,4$	$50,2 \pm 1,2$
n	30	30	12	12
P		$<0,01$		

Таким чином, застосування низькочастотної ультразвукової терапії на ділянку проекції печінки у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу продемонструвало безперечний позитивний вплив її на глікемічний контроль. Низькочастотний ультразвук сприяв нормалізації як глікемії натще, так і постпрандіальної глікемії, що у результаті призвело до зниження глікозильованого гемоглобіну. Такі клінічні зрушення поєднувалися із зниженням під впливом ультразвуку рівня ІРІ і С-пептиду, а також контрінсулінового гормону глюкагону. Очевидно, ультразвукова терапія печінки гальмує підвищену продукцію глюкози цим органом і сприяє зростанню ефективності дії інсуліну на тканини, що може свідчити про можливість зниження інсуліноре-

зистентності у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу з ІМТ > 25 кг/м².

Після лікування ультразвуком у всіх обстежених спостерігалася позитивна динаміка клінічних симптомів: поліпшувалось загальне самопочуття хворих, зменшувалась слабкість, поліпшувались психоемоційні показники, зникав біль у правому підребер'ї, зменшувались розміри печінки.

Висновки

1. Застосування низькочастотної ультразвукової терапії на шкірну проекцію печінки у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу з ІМТ > 25 кг/м² спричиняє нормалізацію як глікемії натще, так і постпрандіальної глікемії.

2. Під впливом низькочастотного ультразвуку паралельно із зниженням глікемії значно знижуються показники, які характеризують інсуліносинтезуючу функцію підшлункової залози (ІРІ, С-пептид).

3. Низькочастотний ультразвук сприяє зниженню секреції глюкагону.

4. Ультразвукова терапія може бути використана в комплексному лікуванні хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу.

Література

1. Самосюк І.З., Мавродий В.М., Фисенко Л.І. Физиотерапия, физиопунктура и бальнеолечение гастроэнтерологических и некоторых сопутствующих заболеваний в клинической и курортной практике. К.: ЗАО Мединтех, 1998. 335 с.
2. Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия. М.: Медицина, 1999. 431 с.
3. Knoch H. G., Knauch K. Therapie mit Ultraschall. Jena: Fischer, 1991. 208 с.
4. Хилл К. Применение ультразвука в медицине. Физические основы. М.: Мир, 1989. 567 с.
5. Ефимов А.С., Ткач С.Н., Скробонская Н.А. и др. Санаторно-курортное лечение больных сахарным диабетом. К.: Альтерпрес, 2001. 221 с.
6. Ясногородский В.Г. (ред.). Ультразвуковая терапия. Справочник по физиотерапии. М.: Медицина, 1992, 104 – 109.
7. Самосюк І.З., Шимков Г.І., Чухраєв Н.В. и др. Терапия ультразвуковыми волнами // Научно-практические материалы по применению физических факторов в клинической и курортной практике. К.: ЗАО Мединтех, 1998. 191 с.
8. Multiple sites of insulin resistance: muscle, liver and adipose tissue // Exper. Clin. Endocrin. Diabetes. 1999, N 2, 107 – 110.
9. Котляров І.С. Влияние низкочастотного ультразвука на структуру печени // Гастроэнтерология. 1988, № 20, 97 – 99.
10. Kellerer M., Lammers R., Haring H.-U. Insulin signal transduction: possible mechanisms for insulin resistance // Exper. Clin. Endocrin. Diabetes. 1999, N 2, 97 – 106.
11. Патент №56951 А ІА, МПК 7 А 61 Н 39/00. Спосіб лікування хворих на цукровий діабет 2 типу: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України; Лавріненко О.Е., Єфімов А.С. №20021210581; Заявл. 26.12.2002; опубл. 15.05.2003, Бюл. №5.

(Надійшла 22.09.2003)

ОЦІНКА ЧАСТОТИ ОСНОВНИХ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ У ХВОРИХ ІЗ СТІЙКИМ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМ ГІПОПАРАТИРЕОЗОМ

T.Bohrer¹, І.П.Пастер, О.В.Люткевич, С.Й.Рубаков, М.Rothmund¹*

¹*Philipps University, 35043 Marburg, Germany; Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна*

Гіпопаратиреоз – тяжке ендокринне захворювання, яке найчастіше виникає після радикального оперативного втручання на щитоподібній залозі, в першу чергу, з приводу злоякісних новоутворень [1]. Кількість випадків карцином щитоподібної залози в Україні, особливо серед дітей та підлітків, різко зросла після техногенної катастрофи на Чорнобильській АЕС у 1986 році [2]. Результати епідеміологічних досліджень частоти раку щитоподібної залози в Хіросімі після 1945 року [3] дають підстави припускати подальше зростання кількості випадків цього захворювання в Україні.

Щорічно в хірургічному відділі Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України виконується близько 700 операцій на щитоподібній залозі, в тому числі з приводу злоякісних новоутворень. Протягом останніх 10 років частота розвитку стійкого післяопераційного гіпопаратиреозу становить 8,4 % [4], що відповідає міжнародним показникам [5].

Незважаючи на певну кількість випадків захворювання стійким післяопераційним гіпопаратиреозом, досліджень з цієї проблеми є небагато, не проведене комплексне обстеження хворих, а також аналіз скарг, симптомів і ускладнень захворювання. Характеристика стійкого післяопераційного гіпопаратиреозу в монографіях і підручниках неоднозначна [2, 6], а в періодичних виданнях обмежується описом поодиноких або малої кількості спостережень без оцінки частоти скарг та симптомів [7, 8], що не дає повної уяви про клінічну картину хвороби.

Метою роботи було визначення частоти основних скарг, симптомів і ускладнень у хворих із стійким післяопераційним гіпопаратиреозом.

Матеріали та методи дослідження

З комп'ютерної бази даних Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, в якій знаходяться відомості про всіх хворих, які були прооперовані в хірургічному відділі Інституту з приводу захворювання щитоподібної залози, відібрали 25 осіб із стійким післяопераційним гіпопаратиреозом.

Обстежено 23 жінки та 2 чоловіки у віці від 15 до 68 років (середній вік склав 38 років). Попередньо в 13 осіб було діагностовано карциному щитоподібної залози (всі випадки підтверджені гістологічно), в 9 – багатовузловий зоб і в 3 – аденому прищитоподібної залози. 11 хворим була виконана тиреоїдектомія, 6 – гемітиреоїдектомія, 6 – субтотальна резекція щитоподібної залози та 3 – екстирпація прищитоподібної залози. В одного хворого з попереднім діагнозом "аденома прищитоподібної залози" під час операції була виявлена папілярна карцинома щитоподібної залози. У всіх хворих в післяопераційному періоді з'явилися ознаки гіпопаратиреозу. Період часу від операції і до обстеження перевищував 6 міс (в середньому 8,3±10,8 років; у 2 осіб цей показник перевищив 30 років), що свідчить про стійкість захворювання. Всі хворі постійно при-

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, вул. Вишгородська, 69, 04114 Київ, Україна; тел.: (380 44) 431-02-97; факс: (380 44) 430-36-94; E-mail: igor@pasteur.kiev.ua

мали фармакологічні препарати кальцію (в середньому при перерахунку на кальцій – по 3,63 г щоденно), а 10 осіб – додатково фармакологічні препарати вітаміну D₃. До обстеження трансплантація фрагментів кісткової тканини [9] була виконана 16 хворим, в тому числі алогенна – 13, ксеногенна – 3. Хворі, яким була виконана тиреоїдектомія, отримували терапію препаратами L-тироксину. На момент обстеження гіпотиреоз був компенсований.

Всі хворі пройшли загальноклінічне обстеження та виявлення специфічних симптомів гіпаратиреозу, а у сироватці крові було визначено рівень паратгормону радіоімунологічним методом з використанням набору реактивів “Active Intact PTH DSL 8000” (“Diagnostic Systems Laboratories”, Німеччина), вміст загального кальцію – фотометричним методом з використанням набору реактивів (ЧНПП “Філісит Diagnostika”, Україна) та рівень іонізованого кальцію – іонометричним методом на аналізаторі “634 Ca⁺⁺/pH Analyzer” (“Chiron Diagnostics”, Великобританія).

До початку обстеження було отримано позитивне рішення Комісії з медичної етики Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, а також інформована згода від кожного обстежуваного.

Результати дослідження та їх обговорення

Гіпаратиреоз – ендокринне захворювання, якому в науковій літературі приділяється недостатньо уваги. Аналіз в системі “Medline” приблизно 750 посилань із словом “hypoparathyroidism” за період з 1996 року і до теперішнього часу показав, що обстежена нами група в 25 осіб є найчисленнішою. Крім цього, в попередніх дослідженнях були проаналізовані тільки деякі показники у хворих, наприклад, взаємозв'язок погіршення слуху з гіпаратиреозом [7] або тератогенний ефект препаратів вітаміну D при лікуванні гіпаратиреозу у вагітних [8].

За результатами лабораторних визначень, середні рівні показників у хворих становили: для паратгормону – $14,12 \pm 8,08$ пг/мл (норма: 20-70 пг/мл), для загального кальцію – $1,94 \pm 0,26$ ммоль/л (норма: 2,1-2,6 ммоль/л) і для іонізованого кальцію – $0,92 \pm 0,19$ ммоль/л (норма: 1,05-1,35 ммоль/л).

Результати клінічного дослідження показали, що найчастішими ознаками стійкого гіпаратиреозу є сухість шкіри, випадіння волосся, біль у м'язах і суглобах, дефекти емалі зубів, холодова чутливість в руках і ногах, послаблення сексуальної функції, парестезії, абдомінальний біль, порушення сну, позитивні симптоми Хвостека й Труссо, набряки, ламкість нігтів, диспное при фізичному навантаженні (табл.).

Більшість хворих помічала появу типових парестезій кожні три дні. Цікаво, що парестезії, які в літературі відомі як найбільш типовий симптом гіпаратиреозу, були поставлені на останнє місце серед інших проявів захворювання. Після операції у 76 % обстежених були судоми, а у 16 % випадків судоми мали характер великого епілептичного нападу хоча б один раз. Випадіння волосся (аж до дуже сильного) відмічалось з моменту проведення операції, а дефекти зубної емалі – тільки з моменту розвитку гіпаратиреозу.

Всі випадки ниркових камінців були підтверджені при ультразвуковому або рентгенологічному дослідженні. За винятком одного випадку, всі вони були виявлені після розвитку основного захворювання. Така висока частота виявлення ниркових камінців у хворих з гіпаратиреозом не була раніше описана в літературі. Крім цього, високою була частота розвитку остеопорозу, половина випадків якого була підтверджена при денситометрії кісток. Кальцифікація базальних гангліїв або хвороба Фара (типове вторинне захворювання) була виявлена при аналізі результатів рентгенологічного дослідження або комп'ютерної томографії у 4 хворих. Середній вік більшості хворих з катарактою, хворобою Фара, остеопорозом та нирковими камінцями перевищував 40 років.

Проведений комплексний аналіз емоційного стану хворих із стійким гіпаратиреозом показав, що найчастішими були скарги на підвищену емоційну лабільність (44 % випадків), відчуття пригніченого настрою (24 %), зростаючу забудькуватість (24 %), відчуття внутрішньої тривоги (20 %) і небезпеки (12

Таблиця. Частота основних клінічних проявів у хворих із стійким післяопераційним гіпаратиреозом

Клінічні прояви	%	Клінічні прояви	%
Соматичні скарги		Фізичні ознаки	
Біль у м'язах	80	Сухість шкіри	92
Біль у суглобах	80	додатково грубість шкіри	60
Холодова чутливість в руках і ногах	72	додатково свербіння шкіри	36
Зниження сексуальної функції	72	Випадіння волосся	84
Парестезії	68	Дефекти емалі зубів	76
Абдомінальний біль	64	Набряки	56
Порушення сну	64	Нирковокам'яна хвороба	44
Ламкість нігтів	56	Остеопороз	44
Диспное при фізичному навантаженні	52	Катаракта	
Біль у кістках	48	Остеохондроз хребта	
Відчуття важкості/слабкості у м'язах	44	Кальцифікація базальних гангліїв	16
Ніктурія	44	Клінічні симптоми	
Погіршення слуху	32	Симптом Хвостека	60
Периоральні судоми	16	Симптом Труссо	56
Тетанія	16	Симптом Ласта	36
		Тест гіпервентиляції	32

%). 44 % всіх обстежених відмічали зниження інтелектуальних здібностей від початку захворювання, а 40 % відчували себе пригніченими внаслідок наявності в себе одного або більше симптомів захворювання.

Отримані дані комплексної оцінки емоційного стану хворих з гіпаратиреозом є одними з перших у світовій практиці. Перша спроба аналізу зв'язку благополуччя і настрою хворих, які знаходяться на стандартному лікуванні препаратами кальцію та вітаміну D, була здійснена тільки в минулому році [10]. На жаль, автори провели лише загальне анкетне опитування, не приділивши належної уваги специфічним проявам захворювання.

Здійснене нами вивчення частоти основних скарг і симптомів (без вивчення етіологічних і прогностичних чинників) дозволило виконати коректне дослідження без набору контрольної групи. Оскільки наша група була неоднорідна, в подальшому доцільно провести аналогічне дослідження тільки у хворих, які були прооперовані з приводу карциноми щитоподібної залози. Необхідно також детальніше вивчити емоційні симптоми та соціальні наслідки захворювання, враховуючи можливість впливу на них додаткових чинників (зокрема, матеріального стану обстежуваних).

Висновок

У результаті виконаного дослідження визначена частота основних клінічних проявів у хворих із стійким післяопераційним гіпаратиреозом, що може бути використано при діагностиці даного захворювання та оцінці ступеня його тяжкості.

Література

1. Braunwald E., Longo D.L., Fauci A.S. et al. (eds.). *Harrisons' principles of internal medicine*. 15th ed. New York: Mc Graw/Hill, 2001. 2629 p.
2. Тронько Н.Д., Богданова Т.И. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы). К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. 200 с.
3. Ezaki H., Takeichi N., Yoshimoto Y. Thyroid cancer: epidemiological study of thyroid cancer in A-bomb survivors from extended life span study cohort in Hiroshima // *J. Radiat. Res.* 1991, 32, suppl., 193-200.

4. Комісаренко І.В., Рибаків С.Й., Коваленко А.С. та ін. Аутотрансплантація прищитоподібних залоз як метод профілактики паратиреоїдної недостатності при хірургічному лікуванні раку щитоподібної залози // Трансплантологія. 2000, 1, 161-164.
5. Demeester-Mirkin N., Hooghe L., Van Geertruyden J., De Maertelaer J. Hypocalcemia after thyroidectomy // Arch. Surg. 1992, 127, 854-862.
6. Auerbach G., Marx S., Spiegel A. Hypoparathyroidism // In: J. Wilson, D. Foster (eds.) William's Textbook of Endocrinology. Baltimore: Saunders, 1992, 1456-1462.
7. Ikeda K., Kobayashi T., Kusakari J. et al. Sensorineural hearing loss associated with hypoparathyroidism // Laryngoscope. 1987, 97, 1075-1079.
8. Callies F., Arlt W., Scholz H.J. et al. Management of hypoparathyroidism during pregnancy – report of twelve cases // Eur. J. Endocrinology. 1998, 139, 284-289.
9. Куценко В.А. Лечение гипопаратиреоза трансплантацией аллогенной косточки (клиническое и экспериментальное изучение): Автореф. дисс. канд. мед. наук. К., 1981. 23 с.
10. Arlt W., Fremerey C., Callies F. et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D // Eur. J. Endocrinology. 2002, 146, 215-222.

(Надійшла 14.02.2003)

Ендокринологія 2003, Т.8, № 2, с. 286-290

ВПЛИВ ДЕЯКИХ АНТИМІОТОТИЧНИХ АГЕНТІВ НА ЗАЛЕЖНУ ВІД КАЛІЮ СТИМУЛЯЦІЮ МІЧЕННЯ АЛЬДОСТЕРОНУ

В.М. Пушкар'юв, Н.М. Костюченко

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

За останні 15 років багато зроблено для з'ясування тонких механізмів регуляції стероїдогенезу. Деякі з досліджуваних об'єктів зараз використовуються як модельні системи для вивчення механізмів перенесення та посилення регуляторного сигналу взагалі.

Значна увага приділялась і дослідженню ролі елементів цитоскелету в процесах регуляції стероїдогенезу. Виявилось, що мікротрубочки, мікрофіламенти та проміжні філаменти не тільки відіграють найважливішу роль в рухомості клітин, різноманітних транспортних процесах, диспергуванні пігментів, секреції клітинних продуктів, ендоцитозі, але й можуть брати участь в регуляції стероїдогенезу в клітинах надниркових залоз та інших стероїдогенних тканин [1, 2].

Дослідження ролі цитоскелету в регуляції стероїдогенезу має і велике практичне значення, оскільки деякі агенти, що порушують функцію елементів цитоскелету є перспективними в плані розробки засобів лікування злоякісних пухлин в різних тканинах, в тому числі і стероїдогенних [3].

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

4. Комісаренко І.В., Рибаків С.Й., Коваленко А.С. та ін. Аутотрансплантація прищитоподібних залоз як метод профілактики паратиреоїдної недостатності при хірургічному лікуванні раку щитоподібної залози // Трансплантологія. 2000, 1, 161-164.
5. Demeester-Mirkin N., Hooghe L., Van Geertruyden J., De Maertelaer J. Hypocalcemia after thyroidectomy // Arch. Surg. 1992, 127, 854-862.
6. Auerbach G., Marx S., Spiegel A. Hypoparathyroidism // In: J. Wilson, D. Foster (eds.) William's Textbook of Endocrinology. Baltimore: Saunders, 1992, 1456-1462.
7. Ikeda K., Kobayashi T., Kusakari J. et al. Sensorineural hearing loss associated with hypoparathyroidism // Laryngoscope. 1987, 97, 1075-1079.
8. Callies F., Arlt W., Scholz H.J. et al. Management of hypoparathyroidism during pregnancy – report of twelve cases // Eur. J. Endocrinology. 1998, 139, 284-289.
9. Куценко В.А. Лечение гипопаратиреоза трансплантацией аллогенной косточки (клиническое и экспериментальное изучение): Автореф. дисс. канд. мед. наук. К., 1981. 23 с.
10. Arlt W., Fremerey C., Callies F. et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D // Eur. J. Endocrinology. 2002, 146, 215-222.

(Надійшла 14.02.2003)

Ендокринологія 2003, Т.8, № 2, с. 286-290

ВПЛИВ ДЕЯКИХ АНТИМІОТОТИЧНИХ АГЕНТІВ НА ЗАЛЕЖНУ ВІД КАЛІЮ СТИМУЛЯЦІЮ МІЧЕННЯ АЛЬДОСТЕРОНУ

В.М. Пушкар'юв, Н.М. Костюченко

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

За останні 15 років багато зроблено для з'ясування тонких механізмів регуляції стероїдогенезу. Деякі з досліджуваних об'єктів зараз використовуються як модельні системи для вивчення механізмів перенесення та посилення регуляторного сигналу взагалі.

Значна увага приділялась і дослідженню ролі елементів цитоскелету в процесах регуляції стероїдогенезу. Виявилось, що мікротрубочки, мікрофіламенти та проміжні філаменти не тільки відіграють найважливішу роль в рухомості клітин, різноманітних транспортних процесах, диспергуванні пігментів, секреції клітинних продуктів, ендоцитозі, але й можуть брати участь в регуляції стероїдогенезу в клітинах надниркових залоз та інших стероїдогенних тканин [1, 2].

Дослідження ролі цитоскелету в регуляції стероїдогенезу має і велике практичне значення, оскільки деякі агенти, що порушують функцію елементів цитоскелету є перспективними в плані розробки засобів лікування злоякісних пухлин в різних тканинах, в тому числі і стероїдогенних [3].

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

Проте дані щодо участі елементів цитоскелету в стероїдогенезі, зібрані на цей час, є суперечливими і неповними. Практично не вивчався ефект антимітотичних агентів на залежний від калію гормонопоез в надниркових залозах.

В даній роботі досліджується роль мікротрубочок та мікрофіламентів в регуляції утворення альдостерону.

Матеріали та методи

Методика. Досліди виконували на зрізах кори надниркових залоз самців морських свинок (мурчаків), які важили 250-350 г. Тварин декапітували постійно між 10 та 11 год ранку під ефірним наркозом. Тканину (зрізи товщиною ~ 0,6 мм) споліскували фосфатним буфером (pH 7,4), що містив 130 мМ NaCl, 1,27 мМ MgSO₄, 2 мМ CaCl₂, 10 мМ Na₂HPO₄, 1 мМ KH₂PO₄, 20 мМ HEPES, 2 мг бичачого сироваткового альбуміну і передінкубували з попередником синтезу стероїдів [³H]-холестерином (2,5 МБк на пробу) протягом 30 хв при 37 °C в 1 мл того ж буфера. Після передінкубації в проби додавали KCl до концентрації 0,5-8,5 мМ, спиртові розчини колхіцину та цитохалазину В (кінцева концентрація останніх – 10 мкМ) і інкубацію продовжували ще 25 хв. В проби без колхіцину і цитохалазину вносили таку ж кількість етанолу. Після інкубації проби швидко охолоджували, зрізи гомогенізували у 2 мл буфера. Стероїди екстрагували хлороформом. Перед хроматографуванням у проби вносили стабільні стероїди. Розділення стероїдів здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol UV₂₅₄. Хроматографування здійснювали в двох напрямках, використовуючи системи розчинників: хлороформ-етанол (97:3) та бензол-ацетон (65:35). Стероїди знімали з пластин, переносили у флакони із скінтіляційною рідиною ЖС-8 і рахували радіоактивність в лічильнику „Beckman” LS-5000. Включення радіоактивних попередників відносили до 1 мг інкубованої тканини.

Реактиви та ізотопи. Всі солі, HCl, NaOH були кваліфікації ос.ч. та ч.д.а. фірми „Merk” (Німеччина), колхіцин, цитохалазин В, HEPES, БСА (V фракція, вміст жирних кислот менше 0,1 %) – фірми „Serva” (Німеччина). Решта реактивів – вітчизняного виробництва. Всі розчинники додатково очищували перегонкою. [³H]-холестерин – фірми „Amersham”(Велика Британія).

Статистика. Отримані дані статистично обробляли за Стьюдентом або згідно з непараметричним критерієм U Вілкоксона-Манна-Уїтні [4].

Результати та їх обговорення

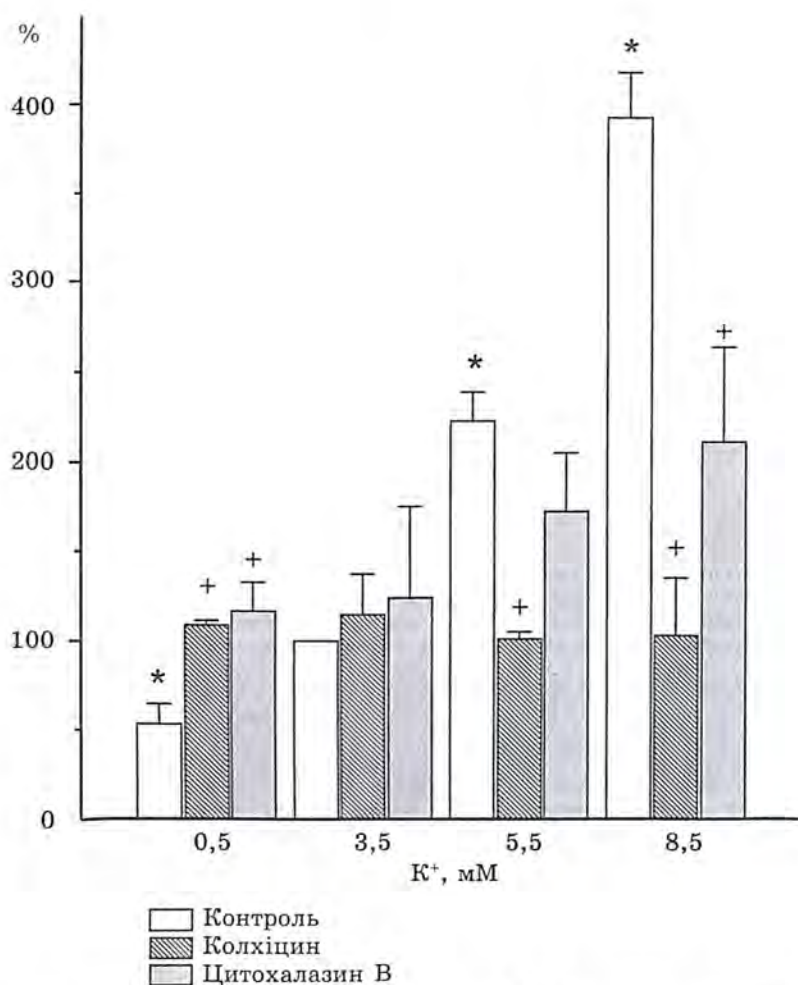
Для дослідження ролі елементів цитоскелету в стероїдогенезі ми визначали вплив колхіцину, відомого своєю здатністю деполімеризувати мікротрубочки, зв'язуючись з β-тубуліном, та цитохалазину В, який порушує структуру мікрофіламентів, на швидкість мічення альдостерону в надниркових залозах морських свинок (мурчаків).

На малюнку показані результати дослідження швидкості включення мітки [³H]-холестерину в альдостерон. Підвищення концентрації калію в інкубаційному середовищі призводить до пропорційного посилення мічення альдостерону (контрольні проби). Цікаво, що калій в низькій концентрації (0,5 мМ) пригнічує мічення альдостерону майже в два рази, у порівнянні з фізіологічною концентрацією іона, що може свідчити про існування певних гальмівних механізмів, які контролюють утворення гормону за цих умов.

З малюнка видно, що як цитохалазин В, так і колхіцин фактично не впливають на базальний рівень мічення гормону при концентрації калію, наближений до фізіологічної (3,5 мМ). З іншого боку, цитохалазин В значною мірою, а колхіцин практично повністю пригнічують стимулюючий ефект високих (5,5 та 8,5 мМ) концентрацій калію щодо мічення альдостерону.

Важливо відмітити, що при концентрації калію 0,5 мМ у присутності обох антимітотичних агентів спостерігається вірогідне посилення мічення стероїдів, що може вказувати на участь мікротрубочок та мікрофіламентів в гальмуванні біосинтезу альдостерону при знижених концентраціях іона.

Як вже згадувалося, дані щодо ролі елементів цитоскелету в процесах стероїдогенезу дуже суперечливі. Це можна пояснити різноманітністю антимітотичних



Малюнок. Вплив колхіцину та цитохалазину В на залежне від калію мічення альдостерону.

За 100 % прийнято мічення альдостерону в контрольних умовах при 3,5 мМ К⁺. * – значення даної точки вірогідно відрізняється від значення точки при 3,5 мМ К⁺, $P < 0,05$. + – значення точки вірогідно відрізняється від значення контролю при даній концентрації К⁺, $P < 0,05$; $n = 6$.

сполук, які використовувались в дослідях, різними експериментальними моделями та умовами експерименту. Так, стимуляція стероїдогенезу у присутності акриламиду, який руйнує проміжні філаменти, відмічалась на культурі адренокортикоцитів Y-1 пухлин мишей лише через 5 год після початку інкубації [5]. P.F.Hall вважає, що саме проміжні філаменти утримують ліпідні крапельки з холестерином окремо від мітохондрій і їх руйнування сприяє транспорту холестерину в мітохондрії, а отже і стимуляції стероїдогенезу [6]. Вінбластин, який подібно колхіцину деполімеризує мікротрубочки, зв'язуючись, на відміну від колхіцину з α -тубуліном, в два рази знижував АКТГ- та серотонін-залежні ефекти щодо секреції кортизолу [2, 7]. У щурів *in vitro* також спостерігали пригнічення АКТГ-стимульованого стероїдогенезу у присутності колхіцину [8], що може пояснюватися блокуванням перенесення холестерину в мітохондрії [9, 10]. З іншого боку, L.J.Lee та співавтори [11] вважають, що колхіцин стимулює стероїдогенез в надниркових залозах щурів, причому дія його не пов'язана з деструкцією мікротрубочок, а залежить від активності протеїнкінази C та синтезу білка *de novo*.

В цілому, аналіз літературних даних свідчить, що руйнування проміжних філаментів, зазвичай, призводить до стимуляції стероїдогенезу, в той час як порушення функції мікротрубочок та, особливо, мікрофіламентів, в більшості випадків пригнічує стероїдогенез.

Цитоскелету належить важлива участь в багатьох транспортних процесах, які можуть прискорювати, або, навпаки, уповільнювати деякі біохімічні перетворення в ядрі, цитоплазмі та мітохондріях. Одержані дані, що свідчать про зв'язування протеїнкінази А, Ca^{2+} /фосфоліпід-залежної протеїнкінази, кінази легкого ланцюга міозину та кальмодулін-залежної протеїнкінази з елементами цитоскелету [6, 12-14]. Ці протеїнкінази відіграють важливу роль в проведенні та посиленні регуляторного сигналу багатьох агоністів, в тому числі, як показано нами [15], й іонів калію. Асоціація даних ферментів з мікрофіламентами та мікротрубочками може свідчити про суттєву організуючу роль цитоскелету в регуляторних процесах в адренокортикоцитах.

Конкретні механізми пригнічення залежної від калію стимуляції мічення альдостерону у присутності антимиотичних агентів поки що не з'ясовані. Відомо, що деякі G-білки в клітинних мембранах безпосередньо пов'язані з іонними каналами, в тому числі з K^{+} - та Ca^{2+} -каналами [16]. В той же час показано, що α_q/α_{11} -субодиниця G-білка та α_s -субодиниця G-білка асоційовані з мікротрубочками та мікрофіламентами [17, 18]. Можливо, порушення цілісності та динаміки цитоскелету у присутності інгібіторів гальмує транспорт K^{+} та Ca^{2+} через мембрану. Відома також здатність іонів калію прискорювати полімеризацію актину [19], структурного компоненту мікрофіламентів. Ймовірно, так само калій може впливати і на полімеризацію тубуліну, з якого складаються мікротрубочки, сприяючи асоціації холестерину з цитохромом P-450_{sc}.

Таким чином, на основі одержаних даних можна припустити, що певна ланка в регуляторному ланцюгу K^{+} -залежної стимуляції утворення альдостерону пов'язана з функціонуванням таких елементів цитоскелету як мікротрубочки та мікрофіламенти. Напевно головною причиною гальмування стероїдогенезу у присутності антимиотичних агентів, що вивчалися, є обмеження транспорту холестерину в мітохондрії. Участь мікротрубочок і мікрофіламентів в процесах доставки холестерину в мітохондрії показана досить переконливо [2, 6, 9]. Не виключено проте, що пригнічення мічення альдостерону частково може бути обумовлене і порушенням функції іонних каналів.

Висновки

1. Мічення альдостерону гальмується при концентрації іонів калію, що нижча за фізіологічну.

2. Руйнування мікрофіламентів та деполімеризація мікротрубочок пригнічують залежну від K^{+} стимуляцію мічення альдостерону.

Література

1. Iczkowski K.A., Hertelendy F. Participation of the cytoskeleton in avian granulosa cell steroidogenesis // *Gen. Comp. Endocrinol.* 1991, 82, N 3, 355-363.
2. Feuilloley M., Vaudry H. Role of the cytoskeleton in adrenocortical cells // *Endocr. Rev.* 1996, 17, N 3, 269-288.
3. Downing K.H. Structural basis for the interaction of tubulin with proteins and drugs that affect microtubule dynamics // *Ann. Rev. Dev. Biol.* 2000, 16, N 1, 89-111.
4. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. М.: Медицина, 1969. 30 с.
5. Shiver T.M., Sackett D.L., Knipling L., Wolff J. Intermediate filaments and steroidogenesis in adrenal Y-1 cells: acrylamide stimulation of steroid production // *Endocrinology.* 1992, 131, N 1, 201-207.

6. Hall P.F., Almahbobi G. Roles of microfilaments and intermediate filaments in adrenal steroidogenesis // *Microsc. Res. Tech.* 1997, 36, N 6, 463-479.
7. Feuilloley M., Contesse V., Lefebvre H. et al. Effects of selective disruption of cytoskeletal elements on steroid secretion by human adrenocortical slices // *Am. J. Physiol.* 1994, 266, N 2 (Pt. 1), E202-E210.
8. Inaba M., Kamata K. Effect of colchicine on steroid production from rat adrenal gland // *Jpn. J. Pharmacol.* 1979, 29, 631-638.
9. Crivello J.F., Jefcoate C.R. Intracellular movement of cholesterol in rat adrenal cell. Kinetics and effects of inhibitors // *J. Biol. Chem.* 1980, 255, 8144-8151.
10. Hall P.F. The roles of microfilaments and intermediate filaments in the regulation of steroid synthesis // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1995, 55, N 5-6, 601-605.
11. Lee L.J., Chen J.S., Ko T.L., Wang S.M. Mechanism of colchicine-induced steroidogenesis in rat adrenocortical cells // *J. Cell. Biochem.* 2001, 81, N 1, 162-171.
12. Osawa S., Hall P.F. Adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinase associated with the cytoskeleton of adrenal tumor cells // *Endocrinology.* 1985, 117, 6, 2347-2356.
13. Dorn G.W. II, Mochly-Rosen D. Intracellular transport mechanisms of signal transducers // *Ann. Rev. Physiol.* 2002, 64, 407-429.
14. Papadopoulos V., Brown A.S., Hall P.F. Calcium-calmodulin-dependent phosphorylation of cytoskeletal proteins from adrenal cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1990, 74, N 2, 109-123.
15. Pushkarev V.M., Mikosha A.S. The participation of cAMP and protein kinase C in the regulation of aldosterone biosynthesis by potassium // *Biomedical Sci.* 1991, 2, N 1, 135-139.
16. Birnbauer L., Abramowitz J., Yatani A. et al. Roles of G proteins in coupling of receptors to ionic channels and other effector systems // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 1990, 25, N 4, 225-244.
17. Cote M., Payet M.D., Dufour M.-N. et al. Association of G protein α_q/α_{11} -subunit with cytoskeleton in adrenal glomerulosa cells: role in receptor-effector coupling // *Endocrinology.* 1997, 138, N 8, 3299-3307.
18. Cote M., Payet M.D., Gallopayet N. Association of α_q -subunit of G9s protein with microfilaments and microtubules: implication during adrenocorticotropin stimulation in rat adrenal glomerulosa cells // *Endocrinology.* 1997, 138, N 1, 69-78.
19. Colombo R., Milzani A., Donne I. Lithium increases actin polymerization rates by enhancing the nucleation step // *J. Mol. Biol.* 1991, 217, 401-404.

(Надійшла 12.03. 2003)

ГЛЮРЕНОРМ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

В.Г. Науменко*, Н.Д. Тронько

Киевская медицинская академия последипломного обучения им. П.Л.Шупика,
04112 Киев, Украина

Сахарный диабет – медико-социальная проблема, значимость которой обусловлена постоянным увеличением количества больных. 85-90 % всей популяции, страдающих этим недугом, составляют больные диабетом 2 типа. Многочисленными исследованиями установлено, что сахарный диабет 2 типа сочетается с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии уже на ранних этапах возникновения заболевания. Одной из причин, ведущих к возникновению сосудистой патологии, является гипергликемия, в частности, постпрандиальная гипергликемия. Глюренорм (гликвидон) – единственный из препаратов сульфанилмочевины 2-й генерации, влияющий на показатели постпрандиальной гликемии, что обусловлено особенностями его фармакодинамики. Короткий период действия, большая терапевтическая широта, отсутствие нефротоксичности позволяют использовать глюренорм даже у больных с почечной недостаточностью.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, лечение, Глюренорм (гликвидон).

Сахарный диабет – одна из наиболее важных медицинских и социальных проблем человечества. Постарение популяции, изменение образа жизни, растущая урбанизация и снижение физической активности, отрицательное воздействие факторов внешней среды способствуют неуклонному увеличению количества больных в большинстве стран мира. По статистике ВОЗ в 1995 году в мире было зарегистрировано около 135 миллионов больных сахарным диабетом, а в перспективе на 2015 год предполагается увеличение их количества до 300 миллионов [1]. Из них 85-90 % – это больные диабетом 2 типа, так что, по сути, можно говорить о надвигающейся эпидемии сахарного диабета 2 типа.

Однако проблема сахарного диабета заключается не только в постоянном увеличении количества больных. Главное в том, что у большинства из них с течением времени возникают хронические осложнения, являющиеся причиной повышенной инвалидности и летальности. Анализ причин смерти больных диабетом 2 типа показывает, что в 80 % случаев она обусловлена развитием сердечно-сосудистой патологии, частота которой у больных диабетом в несколько раз выше, чем в общей популяции [2, 3].

В настоящее время известно, что гипергликемия является самостоятельным фактором риска развития хронических осложнений диабета. Данное положение достаточно наглядно подтверждено в исследованиях DCCT и UKPDS [4,5]. Отмечено, что даже кратковременные эпизоды гипергликемии увеличивают риск развития сосудистых поражений. В частности, М.Томінага и соавторы [6] показали, что опасность развития сердечно-сосудистой патологии существенно возрастает уже на стадии предиабета. При этом гипергликемия как бы дополняет и усиливает влияние других факторов риска, встречающихся у большинства больных сахарным диабетом 2 типа, таких как ожирение, арте-

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

риальная гипертензия, гиперлипидемия и дислипидемия, нарушения со стороны свертывающей системы крови, системы фибринолиза [7]. На этом фоне у больных сахарным диабетом риск сердечно-сосудистой патологии увеличивается в 2-4 раза по сравнению с общей популяцией даже с учетом таких признанных факторов риска как гиперлипидемия и гипертензия [8-11]. При наличии сахарного диабета риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин увеличивается в 3 раза, а у женщин – в 5 раз [12-14].

В исследовании MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) установлено, что выявляемость сахарного диабета 2 типа среди лиц, перенесших инфаркт миокарда, значительно выше, чем среди лиц аналогичного возраста в общей популяции [15]. Причем данная особенность характерна для всех возрастных и половых групп. В этом исследовании сахарный диабет 2 типа встречался у 30 % мужчин в возрасте 65-74 года, страдавших острой коронарной недостаточностью. В группе мужчин аналогичного возраста, у которых не было проявлений острой коронарной недостаточности, сахарный диабет выявлен только у 12 %. Подобные результаты получены и при сравнении частоты выявления сахарного диабета среди женщин аналогичного возраста, у которых имелись признаки острой коронарной недостаточности. У них эти различия были еще более значимыми. Более чем у 40 % женщин, страдающих острой коронарной недостаточностью, был выявлен сахарный диабет по сравнению с 12 % в группе без признаков коронарной недостаточности [15]. Это говорит о том, что сахарный диабет 2 типа часто ассоциируется с сердечно-сосудистой патологией и представляет собой не изолированное нарушение, а совокупность множественных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, которые, в свою очередь, тесно связаны с гипергликемией. Из перечисленного именно гипергликемии большинство исследователей отводят ведущую роль, поскольку риск развития макроваскулярных поражений возрастает уже при уровне глюкозы крови, превышающем 5,5 ммоль/л натощак и 7,5 ммоль/л после приема пищи. Как видно, последний показатель ниже 7,8 ммоль/л – пограничного уровня, на основании которого устанавливают нарушение толерантности к глюкозе.

Развитие гипергликемического синдрома у больных диабетом 2 типа определяется тремя ведущими патогенетическими механизмами:

- 1) возрастающей тканевой резистентностью к инсулину,
- 2) прогрессирующей недостаточностью β -клеток,
- 3) повышенной продукцией глюкозы печенью.

При манифестации заболевания у больных диабетом 2 типа, как правило, выявляются все три нарушения. Попытки выделить какое-либо из них в качестве первичного пускового звена в развитии заболевания до настоящего времени не нашли убедительных подтверждений. По современным представлениям патогенез сахарного диабета 2 типа мультифакторный, в его развитии принимают участие генетические факторы, а также факторы окружающей среды. Это существенно затрудняет выбор правильной тактики его лечения, а генетическая основа заболевания делает практически невозможным проведение этиотропного лечения. Ряд исследователей считают, что в основе заболевания лежит возрастающая резистентность тканей к инсулину. Показано, что даже незначительное повышение тканевой резистентности к инсулину, в частности в печени, отмечаемое уже на ранней стадии развития диабета, может привести к развитию гипергликемии, особенно в периоды после приема пищи [16]. С другой стороны, инсулинорезистентность – состояние, весьма часто встречающееся в человеческой популяции. Около 25 % людей, не страдающих сахарным диабетом, имеют ту или иную степень резистентности к инсулину, которая в большинстве случаев не приводит к развитию заболевания. В подобной ситуации возросшая секреция

инсулина способна обеспечить транспорт глюкозы в ткани, а манифестация заболевания является, по сути, отражением возникшего дисбаланса между тканевой резистентностью и прогрессирующей функциональной недостаточностью β -клеток поджелудочной железы [17].

Эволюция заболевания – это последовательный процесс перехода от нормальной толерантности к глюкозе через стадию нарушенной толерантности к манифестации заболевания, на протяжении которого снижается как чувствительность к инсулину, так и его секреция. Важно то, что заболевание возникает только лишь при развитии инсулиновой недостаточности. В отличие от диабета 1 типа, при сахарном диабете 2 типа такая недостаточность называется относительной, поскольку стимуляция β -клеток различными фармакологическими агентами позволяет увеличить секрецию инсулина. К сожалению, в настоящее время мы можем воздействовать только на вторичные звенья патогенеза заболевания, что требует выбора наиболее рациональных схем лечения, учитывающих в каждом конкретном случае особенности патогенетических механизмов его развития.

Учитывая многофакторность патогенеза сахарного диабета 2 типа, рациональные схемы лечения этого заболевания должны учитывать нормализацию всех метаболических показателей. Поэтому, наряду с использованием гипогликемизирующих средств, обязательно также применение препаратов, влияющих и на другие компоненты метаболического синдрома: ожирение, гиперлипидемию, повышенный коагуляционный потенциал крови и др. Независимо от применяемых схем, при лечении больных сахарным диабетом 2 типа необходимо соблюдать ряд условий, имеющих принципиальное значение для достижения компенсации метаболических нарушений, а именно:

- строгий диетический режим,
- режим физических нагрузок,
- отказ от курения и алкоголя,
- нормализация гликемии в пределах 5,0-7,8 ммоль/л.

Однако клинический опыт показывает, что с помощью строгой диеты и повышения физической активности достичь целевого уровня гликемии удается лишь у незначительного количества больных. У подавляющего же большинства поддержание нормогликемии возможно только лишь при использовании сахароснижающих препаратов.

В историческом аспекте поиск методов лечения сахарного диабета 2 типа представляет собой цепочку курьезов. С открытием инсулина в 1922 году вопрос лечения сахарного диабета 1 типа был относительно решен, в то время как реальная возможность лечения больных сахарным диабетом 2 типа появилась значительно позже. Первые попытки медикаментозного лечения инсулиннезависимого сахарного диабета были предприняты в начале 50-х годов, после выявления побочного действия препаратов сульфаниламочевины, использовавшихся для лечения бактериальных инфекций. В 1942 году в одной из публикаций М. Janbon проанализировал причины смерти нескольких пациентов, лечившихся по поводу брюшного тифа одним из первых производных сульфаниламочевины – 2-параамино-бензоилсульфамидо-5-изопропил-тиодиазолом (IPDT). На основании данного анализа было сделано предположение, что смерть больных наступила вследствие развившейся тяжелой гипогликемии. В дальнейшем наличие гипогликемизирующего действия у этого вещества было подтверждено в экспериментах О. Loubartie. Основываясь на полученных результатах, он высказал предположение о том, что причиной сахарного диабета взрослого типа является своеобразный парез инсулинпродуцирующей функции поджелудочной железы.

Начался активный поиск препаратов, способных усиливать продукцию инсулина и снижать повышенный уровень глюкозы в крови больных сахарным диабетом. Среди многих групп химических соединений наиболее перспек-

тивными оказались производные сульфанилмочевины, которые имеют широкое распространение в клинической практике и в настоящее время.

Как уже указывалось выше, сахарный диабет 2 типа – мультифакторное заболевание и его лечение предполагает воздействие на основные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития синдрома гипергликемии. Исходя из существующих в настоящее время представлений, в лечении сахарного диабета 2 типа используются 4 группы препаратов:

- Препараты, стимулирующие секрецию инсулина β -клетками. Данная группа представлена, в основном, производными сульфанилмочевины 1-й, 2-й и 3-й генерации (глимепирид), репаглинидом (производное бензойной кислоты) и натеглинидом.

- Бигуаниды (из данной группы в настоящее время клиническое применение имеет только метформин) – препараты, которые можно отнести к антигипергликемическим, так как они подавляют продукцию глюкозы печенью, улучшают ее утилизацию тканями, а также замедляют всасывание глюкозы в кишечнике.

- Препараты, замедляющие всасывание глюкозы в кишечнике. К данной группе относят пищевые волокна (растворимые и нерастворимые) и ингибиторы α -глюкозидазы – фермента, расщепляющего в кишечнике сложные углеводы до моносахаридов. Из препаратов этой группы в клинике применяются акарбоза, воглибоза, миглитол.

- Препараты, увеличивающие чувствительность тканей к инсулину – производные тиазолидинедина. В настоящее время из препаратов этой группы клиническое применение имеют розиглитазон и пиоглитазон.

Каждая из приведенных групп препаратов имеет свои достоинства и недостатки, поэтому при выборе схемы лечения в каждом конкретном случае необходимо сопоставлять пользу и возможный риск от проводимой терапии.

Исходя из особенностей действия каждой из перечисленных групп препаратов, лечение целесообразно начинать с назначения пищевых волокон и ингибиторов α -глюкозидазы. Особенность этих препаратов состоит в том, что они препятствуют развитию гипергликемии, замедляя всасывание глюкозы в кишечнике. Вместе с тем, они не влияют на секрецию инсулина, то есть нормализация уровня глюкозы крови происходит без дополнительной его секреции.

Препаратами второй линии являются бигуаниды, основное действие которых заключается в подавлении продукции глюкозы печенью и повышении ее поглощения тканями. Достоинством перечисленных групп препаратов является то, что они не стимулируют дополнительную секрецию инсулина и предотвращают развитие ожирения. Побочные эффекты при их назначении проявляются, в основном, в виде желудочно-кишечных расстройств. В редких случаях при применении метформина возможно развитие лактацидоза, однако данное осложнение встречается достаточно редко и, как правило, при полном несоблюдении показаний к назначению препаратов этой группы.

К препаратам второй линии следует отнести также новый класс пероральных сахароснижающих средств – производных тиазолидинедина, так называемых инсулиновых сенситизаторов, восстанавливающих чувствительность к инсулину в мышечной и жировой тканях [18]. Один из первых препаратов этой группы троглитазон прошел клиническую апробацию, однако дальнейшее его применение было прекращено в связи с выраженной гепатотоксичностью. В настоящее время в клинической практике используют другие производные тиазолидинедина – розиглитазон и пиоглитазон, обладающие менее выраженными побочными эффектами. Первый клинический опыт показал, что их сахароснижающая активность несколько меньше, чем у метформина и препаратов сульфанилмочевины [19].

Рассматривая приоритетность какого-либо препарата из перечисленных групп в качестве препарата первой линии, следует помнить, что снижение

веса, а более 80 % больных сахарным диабетом 2 типа имеют ту или иную степень ожирения, нормализует чувствительность к инсулину, но не приводит к восстановлению функции β -клеток [20]. Это лишний раз свидетельствует в пользу гипотезы о первичности нарушения инсулинсекреторной функции поджелудочной железы. Данный факт подтвержден исследованиями на монозиготных близнецах и прямых родственниках больных сахарным диабетом [21, 22]. Поэтому следующий логичный шаг в лечении диабета 2 типа – назначение препаратов, стимулирующих секрецию инсулина. Из сахароснижающих средств этого класса наиболее широкое распространение в настоящее время имеют производные сульфанилмочевины.

Производные сульфанилмочевины следует отнести к препаратам второй линии. Их назначение оправдано, если соблюдение диетического режима, в сочетании с ингибиторами α -глюкозидазы, метформином или производными тиазолидинедина не привели к ожидаемому результату. Стимуляция секреции инсулина производными сульфанилмочевины осуществляется при взаимодействии их со специфическими рецепторами на поверхности β -клеток, что ведет к блокаде АТФ-зависимых калиевых каналов. В целом это напоминает физиологическую реакцию β -клеток, возникающую в ответ на повышение концентрации глюкозы в крови. Однако подавляющее большинство из применяемых в настоящее время препаратов сульфанилмочевины имеют пролонгированное действие. Стимулируемый ими выброс инсулина обычно не совпадает с естественными ритмами секреции гормона в ответ на повышение гликемии, наблюдаемое у здоровых людей только после приема пищи. Это ведет к развитию гиперинсулинемии и, как следствие, повышению веса и ожирению. А, кроме того, у 20-30 % пациентов, принимающих производные сульфанилмочевины, периодически отмечаются гипогликемические реакции [23].

В последние годы проведены многочисленные исследования, целью которых было сопоставить влияние гипергликемии натощак и после приема пищи, так называемой постпрандиальной, на возникновение сердечно-сосудистой патологии. В ходе этих исследований установлено, что:

- у больных сахарным диабетом 2 типа секреция инсулина недостаточна для преодоления возрастающей периферической резистентности;
- в норме основной пик секреции инсулина наблюдается только после приема пищи;
- профиль секреции инсулина после приема пищи у больных диабетом 2 типа нарушен, в основном, за счет нарушения ранней фазы секреции;
- глюкозотоксичность является фактором, усиливающим резистентность к инсулину, в особенности, если учесть, что наиболее высокий уровень глюкозы наблюдается, как правило, после приема пищи.

На основании этих исследований был сделан вывод, что повышенный уровень глюкозы крови после приема пищи является самостоятельным фактором риска, имеющим большое значение в эволюции как самого заболевания, так и его хронических осложнений [24, 25]. В свете полученных данных возникла необходимость пересмотра общепринятых схем лечения диабета 2 типа. Так возникла концепция регуляции постпрандиальной гликемии, согласно которой наиболее важным моментом в лечении является нормализация гликемии после приема пищи, как наиболее значимого фактора риска развития осложнений диабета. Для того, чтобы воздействовать на постпрандиальную гликемию необходимы были препараты, восстанавливающие раннюю фазу секреции инсулина, то есть имеющие короткий период действия и, вместе с тем, не имеющие побочных эффектов, свойственных традиционно применяемым производным сульфанилмочевины. В клиническую практику вошли короткодействующие препараты, получившие обобщенное название “глиниды”: репаглинид и натеглинид. Вместе с тем, их применение не уме-

ньшило значимость традиционно применяемых производных сульфанилмочевины, представленных довольно широким спектром препаратов с разной продолжительностью действия.

Среди препаратов второй генерации особый интерес представляет гликвидон, известный под коммерческим названием "Глюренорм[®]". Особенности фармакокинетики данного препарата дают ему значительные преимущества перед большинством препаратов этого класса. Из всех применяемых в настоящее время препаратов сульфанилмочевины Глюренорм[®] имеет самый короткий период действия, то есть он, по сути, является как бы предшественником "глинидов". Глюренорм[®] практически полностью (95 %) абсорбируется в кишечнике. После однократного приема в дозе 30 мг возрастание его концентрации в плазме до 500-700 мкг/л наблюдается уже через 2-3 ч, а через 1,5 ч после достижения пика его концентрация снижается вдвое [26]. Механизм стимуляции секреции инсулина Глюренормом[®] аналогичен таковому у других препаратов сульфанилмочевины и осуществляется через связывание препарата со специфическими рецепторами на плазматических мембранах β -клеток. В опытах с изолированными панкреатическими островками установлено, что каскад реакций, запускаемых при взаимодействии Глюренорма[®] с рецептором, быстро прерывается при удалении препарата из инкубационной среды. Малая продолжительность действия и широкий терапевтический диапазон позволяют применять Глюренорм[®] в дозах, адаптированных к потребностям конкретного больного.

Препарат, в зависимости от потребности, может применяться в дозах от 15 до 120 мг, а в отдельных случаях – до 180 мг/сут. Короткий период действия препятствует развитию гиперинсулинемии в периоды между приемами пищи. Последнее обстоятельство немаловажно в свете гипотезы о возможной роли гиперинсулинемии как фактора риска в возникновении сосудистой патологии [27]. В то же время при приеме Глюренорма[®] значительно снижается риск развития гипогликемии. В клинических исследованиях, за период наблюдения 18 мес, гипогликемические состояния отмечены лишь у 1 % больных, как правило, это были кратковременные гипогликемии. Обладая коротким периодом действия, Глюренорм[®] уменьшает риск преждевременного истощения функциональных резервов β -клеток.

Достоинством препарата является то, что 95 % его выводится из организма, минуя почки. Это делает Глюренорм[®] препаратом выбора у пациентов, имеющих почечную патологию. Опыты на добровольцах показали, что концентрация препарата в плазме не изменяется даже в случае наличия почечной недостаточности, что подтверждает отсутствие нефротоксичности и возможности кумуляции. Как и другие препараты сульфанилмочевины, Глюренорм[®] метаболизируется в печени. Его метаболизм происходит в несколько стадий с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся с желчью. Установлено, что наличие патологии печени практически не влияет на скорость метаболизма Глюренорма[®], равно как и не создает опасности его кумуляции в плазме. При необходимости Глюренорм[®] можно комбинировать с бигуанидами, производными тиазолидинедина или инсулином.

Литература

1. King H., Aubert R.E., Herman H.W. Global burden of diabetes, 1955-2025. Prevalence, numerical estimates, and projections // *Diabetes Care*. 1998, 21, 1414-1431.
2. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus // *Diabet. Med.* 1999, 16, 716-730.
3. Colwell J.A. Vascular thrombosis in type II diabetes mellitus // *Diabetes*. 1993, 42, 8-11.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 977-986.

5. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998, 352, 837-853.
6. Tominaga M., Eguchi H., Manaka H. et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study // *Diabetes Care*. 1999, 22, 920-924.
7. Taskinen M.-R. Insulin resistance and lipoprotein metabolism // *Curr. Opin. Lipidol.* 1995, 6, 153-160.
8. Haffner S.M., Stern M.P., Hazuda H.P. et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? // *JAMA*. 1990, 263, 2893-2898.
9. Reaven G.M. The 1988 Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988, 37, 1595-1607.
10. Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P. et al. Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (syndrome X) // *Diabetes*. 1992, 41, 715-722.
11. Markolf Hanefeld. Post-prandial hyperglycaemia and vascular disease // *Internat. J. Clin. Practice*. 2000, Suppl. 112, 13-18.
12. Donahue R.P., Orchard T.J. Diabetes mellitus and makrovascular complications. An epidemiological perspective // *Diabetes Care*. 1992, 15, 1141-1155.
13. Panzram G. Mortality and survival in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia*. 1987, 30, 123-131.
14. Raman M., Nesto R.V. Heart disease in diabetes mellitus // *Endocrinol. Metab. Clin. North Amer.* 1996, 25, 425-438.
15. Lowel H., Stieber J., Koenig W. et al. The diabetes-related risk of MI in Southern German population: results of the MONICA Augsburg studies 1985-1994 // *Diab. Stoffw.* 1999, 8, 1-21.
16. American Diabetic Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. November 5-6, 1997 // *Diabetes Care*. 1998, 21, N 2, 310-314.
17. Kawamori R. The role of the liver on post-prandial glycemia – emphasis on hepatic glucose uptake // *Internat. J. Clin. Practice*. 2000, suppl.112, 19-23.
18. Satiel O.R., Olefsky J.M. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes // *Diabetes*. 1996, 45, 1661-1669.
19. Dagogo-Jack S., Santiago J.V. Pathophysiology of type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions // *Arch. Intern. Med.* 1997, 157, N 16, 1802-1817.
20. Bak J., Moller N., Schmitz O. et al. In vivo action and muscle glycogen synthase activity in type II (noninsulin dependent) diabetes mellitus: effect of diet treatment // *Diabetologia*. 1992, 35, 777-784.
21. Vaag A., Henriksen J., Madsbad S. et al. Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose production in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* 1995, 95, 690-698.
22. Gerich J. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity // *Endocr. Rev.* 1998, 19, 491-503.
23. Lehto S., Ronnema T., Haffner S.M. et al. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM // *Diabetes*. 1997, 46, 1354-1359.
24. Rodriguez B.L., Lau N., Burchfiel C.M. et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality // *Diabetes Care*. 1999, 22, 1262-1265.
25. Donahue R.P., Abbott R.D., Reed D.M. et al. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. The Honolulu Heart Program // *Diabetes*. 1987, 36, 689-692.
26. Hubertus von Nicolai, Mann S.J., James G.D. et al. Duration of action and pharmacokinetics of the oral antidiabetic drug gliquidone in patients with non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus // *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 1997, 47, N 3, 247-252.
27. Baldassare J.J., Henderson P.A., Burns D. et al. Translocation of protein kinase C isozymes in thrombin-stimulated human platelets. Correlation with 1,2-diacylglycerol levels // *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 15585-15590.

Глюренорм в лікуванні цукрового діабету 2 типу

В.Г. Наumenко, М.Д. Тронько

Київська медична академія післядипломної освіти ім.Л.П.Шупика, 04112 Київ, Україна

Цукровий діабет – медико-соціальна проблема, важливість якої зумовлена постійним збільшенням кількості хворих. 85-90 % всієї популяції хворих цукровим діабетом складають пацієнти з діабетом 2 типу. Численними дослідженнями встановлено, що цукровий діабет 2 типу поєднується із досить високим ризиком розвитку серцево-судинної патології вже на ранніх етапах виникнення хвороби. Однією з причин, що призводять до виникнення судинної патології є гіперглікемія, зокрема постпрандіальна. Глюренорм® (гліквідон) – єдиний з похідних сульфанілсечовини 2-ї генерації, що впливає на показники постпрандіальної глікемії. Це зумовлено особливостями фармакодинаміки Глюренорму®. Короткий період дії, велика терапевтична широта, відсутність нефротоксичності роблять можливим використання Глюренорму® навіть у хворих із нирковою недостатністю.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, лікування, Глюренорм (гліквідон).

Glurenorm in treatment of type 2 diabetes mellitus

V.Naumenko, M. Tron'ko

L.P.Shupik Kyiv Academy of Postgraduate Medical Study, 04112 Kyiv, Ukraine

Diabetes mellitus is an important medical problem characterized by an annual increase in the number of patients. 85-90 % of patients have type 2 diabetes mellitus. Many clinical trials have established that type 2 diabetes mellitus is associated with a high risk of cardiovascular pathology at earliest stages of the disease. Hyperglycemia, especially postprandial, is one of the main causes of vascular pathology. Glurenorm® (gliquidon) is the only one of sulfonylurea second-generation derivatives that influences postprandial glycemia. It is because of its pharmacodynamical profile. Short action period, wide therapeutic use, absence of nephrotoxicity make it possible to use Glurenorm® by patients with renal insufficiency.

Key words: type 2 diabetes mellitus, treatment, Glurenorm (gliquidon).

(Надійшла 18.09. 2003)

ЄФІМОВ АНДРІЙ СЕМЕНОВИЧ (до 75-річчя від дня народження)



10 листопада 2003 року виповнюється 75 років від дня народження академіка НАН і АМН України, АМН РФ, професора Єфімова Андрія Семеновича. Понад півстоліття А.С.Єфімов віддав науковій, клінічній, організаційній і викладацькій роботі, зробивши вагомий внесок у розвиток вітчизняної і світової ендокринології, особливо, діабетології. Найповніше його неабиякі здібності розкрилися в Україні, куди він прибув із Росії у 1965 р. після завершення докторської дисертації, присвяченої дослідженню нерво-гормональної регуляції при зобній хворобі. З 1965 р. він є незмінним керівником діабетологічного відділу в Інституті ендокринології та обміну речовин (м. Київ), а з 1992 р. – ще і заступником директора інституту з наукової роботи клініки А.С.Єфімов організував і очолював кафедри ендокринології у Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця у м. Києві (1985) і Київській медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (1993)

Взаємодоповнююча робота клініцистів і експериментаторів у керованому А.С.Єфімовим відділі, а також співпраця з інститутами НАН України, створили надійну наукову основу для вивчення патогенезу і опрацювання нових напрямків у діагностиці і лікуванні цукрового діабету. Особлива увага приділялася всесторонньому дослідженню механізмів розвитку діабетичних уражень серцево-судинної системи. Вперше вияснена роль контрінсулінових гормонів та імунних порушень у їх патогенезі, запропонована оригінальна схема патогенезу і класифікація діабетичних ангиопатій, що було відображено у першій в СРСР монографії “Диабетические ангиопатии” (1973). Вивчення інсулін-рецепторної взаємодії виявило гальмівний вплив на цей процес всіх головних контрінсулінових гормонів, а поглиблене обстеження учасників ліквідації аварії на ЧАЕС показало “діабетогенний ефект” Чорнобильських чинників у формуванні в них гіперінсулінемії та інсулінорезистентності. Обґрунтування ролі сорбітолового шляху обміну глюкози в патогенезі ангионейропатій дозволило створити і впровадити у практику новий ангиопротектор, інгібітор альдозоредуктази, ізодибут для лікування ангионейропатій, катаракти, енцефалопатій. Створений і впроваджений у практику експрес-аналізатор глюкози “Глюкофот” з індикаторними смужками “Глюкозан”. З інших запропонованих нових методів лікування цукрового діабету і ангионейропатій слід назвати: комплекс імунокоректорів з інгібіторами протеолізу при діабеті 1 типу, трансплантація культур β -клітин і кріоконсервованої ембріональної тканини печінки, мікрохвильова резонансна терапія, лазерна терапія, включення то дієти топінамбура. Слід зазначити, що А.С.Єфімов володіє даром захоплювати співробітників науковою роботою, надихати їх на здійснення непростого, а іноді дуже складного наукового пошуку, наполегливо йти до мети.

А.С.Єфімов постійно здійснює велику консультативну, лікувальну і педагогічну роботу. Вагомі здобутки його у розвитку вітчизняної ендокринології відмічені Державною премією УРСР в 1982 р., орденом “Знак Почета” в 1984 р., званням “Заслужений діяч науки і техніки України” в 1998 р., орденом “За заслуги III ступеня” в 2001 р., медалями. А.С.Єфімов був обраний член-кор. АМН СРСР в 1984 р., академіком АМН СРСР – в 1988 р., академіком НАН України – в 1992 р. і академіком АМН України – в 1993 р.

Під керівництвом А.С.Єфімова виконано 50 кандидатських і 14 докторських дисертацій. Він є автором 540 наукових робіт, в тому числі 27 монографій, 2 підручників, довідника, посібника, 18 патентів. Його учні керують клініками, кафедрами, лабораторіями.

Колектив інституту сердечно вітає Андрія Семеновича зі славним ювілеєм і зичить видатному вченому і педагогу, талановитому керівникові і гарній людині доброго здоров'я, наснаги і нових творчих звершень!

Інформація про післядипломну освіту

Кафедра ендокринології Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика планує на 2004 рік проведення таких навчальних циклів:

1 півріччя:

1. Передатестаційний цикл "Ендокринологія" (09.01.- 06.02.2004)
2. Спеціалізація з ендокринології (09.02.- 11.05.2004)
3. Передатестаційний цикл "Дитяча ендокринологія" (13.05.- 11.06.2004)
4. Тематичне удосконалення "Вибрані питання з клінічної ендокринології" (14.06.- 29.06.2004)

2 півріччя:

1. Спеціалізація "Дитяча ендокринологія" (01.09.-28.11.2004)
2. Передатестаційний цикл "Ендокринологія" (01.12.-30.12.2004)

Для зарахування на цикл курсантам необхідно при собі мати:

1. Путівку.
2. Для слухачів передатестаційного циклу (ПАЦ) – клопотання адміністрації лікувального закладу, в якому слід зазначити: посаду лікаря, загальний лікарський стаж, стаж за спеціальністю, стаж за субспеціальністю, наявність категорії та на яку категорію претендує. Клопотання має бути затверджене підписом головного лікаря і печаткою закладу.
3. Посвідчення про відрядження.
4. Паспорт.
5. Диплом про закінчення ВУЗу (оригінал і копія).
6. Посвідчення про спеціалізацію/інтернатуру (оригінал і копія).
7. Посвідчення про підвищення кваліфікації (оригінал і копія).
8. Свідоцтво про одруження, якщо диплом виданий на інше прізвище (оригінал і копія).
9. Медичний халат.
10. Довідку про флюорографічне обстеження.

На ПАЦ приймаються лікарі, котрі мають посвідчення про закінчення інтернатури, посвідчення про присвоєння звання лікаря спеціаліста-ендокринолога і мають стаж з ендокринології не менше 5 років. Лікарі, які мають стаж з ендокринології 5 років, мають право складати атестаційний іспит на присвоєння другої кваліфікаційної категорії. Лікарі, які мають стаж з ендокринології 7 років, мають право складати атестаційний іспит на присвоєння першої кваліфікаційної категорії. Лікарі, які мають стаж з ендокринології 10 років, мають право складати атестаційний іспит на присвоєння вищої кваліфікаційної категорії. Тривалість ПАЦ – 1 місяць. Після закінчення ПАЦ лікар-курсант отримує свідоцтво про підвищення кваліфікації з ендокринології та сертифікат про присвоєння відповідної кваліфікаційної категорії.

На цикл спеціалізації приймаються лікарі, котрі мають посвідчення про закінчення інтернатури і мають стаж практичної роботи не менше 3 років. Тривалість циклу спеціалізації – 3 місяці. Після закінчення циклу спеціалізації лікар-курсант отримує свідоцтво про підвищення кваліфікації з ендокринології та сертифікат про присвоєння звання лікаря спеціаліста-ендокринолога.

На цикл тематичного удосконалення приймаються лікарі усіх спеціальностей за запитом. Тривалість циклу тематичного удосконалення – 10 днів. Після закінчення циклу тематичного удосконалення лікар-курсант отримує свідоцтво про підвищення кваліфікації з ендокринології.

Для своєчасного отримання путівки необхідно заздалегідь направити клопотання на ім'я ректора КМАПО професора Вороненка Ю.В. з проханням виділити путівку на відповідний цикл. Клопотання потрібно висилати на кафедру за адресою: 04112, м. Київ-112, вул. Дорогожицька, 9, Київська медична академія післядипломної освіти, канцелярія.

Телефони для довідок:

- відділ спеціалізації: 205-48-26;
- відділ ПАЦ: 456-04-23 (факс: 456-04-23);
- відділ тематичного удосконалення: 205-48-25;
- кафедра ендокринології: 431-02-47 та 464-18-73.