

479 Об истории хирургической клиники Киевского института эндокринологии и обмена веществ

С.И. Рыбаков

479 On the history of Surgery Clinic of Kyiv Institute of Endocrinology and Metabolism

S.I. Rybakov

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

486 Помилки в діагностиці дрібноосередкових уражень щитоподібної залози

А.Б. Кебкало, А.О. Рейті

486 Errors in diagnosis of thyroid small lesions

A.B. Kebkalo, A.O. Reith

490 Гіперапелінемія – допоміжний діагностичний маркер цукрового діабету 2-го типу

Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова

490 Hyperapelinemia: an additional diagnostic marker for type 2 diabetes mellitus

L.V. Zhuravlyova, Y.A. Shekhovtsova

494 Гіпопінеалізм як чинник розвитку метаболічного синдрому

Т.В. Міщенко, О.І. Гладких, В.В. Полторак, Л.О. Бондаренко

494 Hypopinealism as a factor of metabolic syndrome development

T.V. Mishchenko, A.I. Gladkih, V.V. Poltorak, L.O. Bondarenko

501 Эффективность объемного пневмопрессинга у больных сахарным диабетом 2-го типа с метаболическим ожирением на фоне нормальной массы тела

О.А. Гончарова, В.И. Парцхаладзе, Е.В. Казакова, Р.Я. Абдуллаев

501 Effectiveness of volumetric pneumopressing in patients with type 2 diabetes and metabolic obesity with normal body weight

O.A. Goncharova, V.I. Partskhaladze, E.V. Kazakova, R.Ya. Abdullayev

506 Зміни рівня холестерину в надниркових залозах щурів, викликані метанандамідом, залежні від статевих гормонів

Н.І. Левчук, О.В. Калініченко, О.І. Ковзун, О.С. Микоша

506 Changes in cholesterol levels of rat adrenals, induced by methanandamide, depending on sex hormones

N.I. Levchuk, O.V. Kalinichenko, O.I. Kovzun, O.S. Mikosha

ОГЛЯДИ

510 Клинические исследования по применению генной терапии для лечения сахарного диабета 1-го типа

И.П. Пастер

REVIEWS

510 Clinical trials on the use of gene therapy for treatment of type 1 diabetes mellitus

I.P. Pasteur

ЛЕКЦІЇ

524 От догадок и поисков к открытиям и достижениям (к истории паращитовидных желез и паратиреоидной хирургии)

С.И. Рыбаков

533 Цукровий діабет із моногенним типом успадкування: клініка, діагностика та лікування (частина 2)

П.М. Боднар, Л.О. Кононенко, Д.В. Кириєнко, Н.М. Кобиляк

545 Етіотропна терапія грибкових інфекцій у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Б.Г. Коган

ПОСТ-РЕЛІЗ

554 VI Міжнародний Медичний Форум. Підсумки

556 **Анонс**

LECTURES

524 From conjectures and search to discovery and achievements (on the history of parathyroid glands and parathyroid surgery)

S.I. Rybakov

533 Monogenic diabetes mellitus: clinical features, diagnosis and treatment (part 2)

P.M. Bodnar, L.O. Kononenko, D.V. Kyriienko, N.M. Kobyliak

545 Etiotropic therapy of fungal infections in patients with type 2 diabetes mellitus

B.G. Kogan

POST-RELEASE

554 VI International Medical Forum. Results

556 **Announcement**

Министерство Здравоохранения Украины,
Ужгородский Национальный Университет
Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика



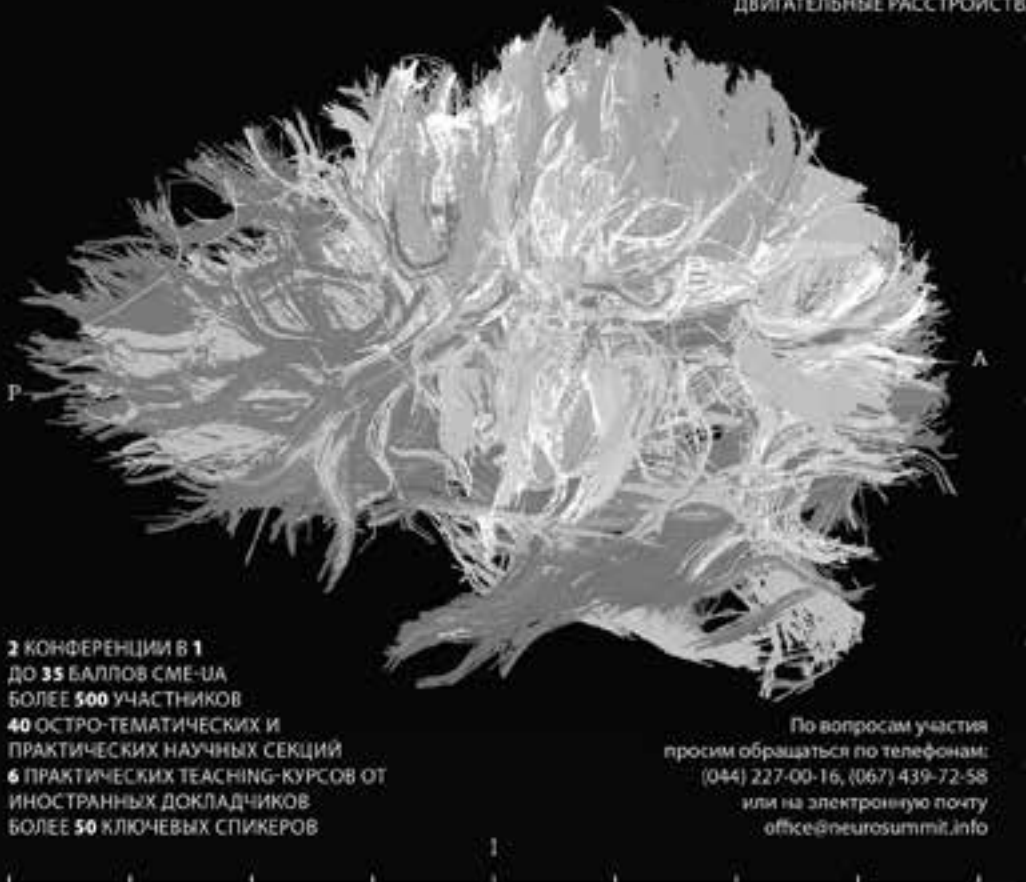
NEUROSUMMIT

10-13 СЕНТЯБРЯ 2015, ОДЕССА
ГОСТИНИЦА «ОК ОДЕССА»



ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
МЕНЕДЖМЕНТ БОЛИ
ПСИХИАТРИЯ

ЭПИЛЕПСИЯ
БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА
КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
ДВИГАТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА



2 КОНФЕРЕНЦИИ В 1
ДО **35** БАЛЛОВ СМЕ-ЦА
БОЛЕЕ **500** УЧАСТНИКОВ
40 ОСТРО-ТЕМАТИЧЕСКИХ И
ПРАКТИЧЕСКИХ НАУЧНЫХ СЕКЦИЙ
6 ПРАКТИЧЕСКИХ TEACHING-КУРСОВ ОТ
ИНОСТРАННЫХ ДОКЛАДЧИКОВ
БОЛЕЕ **50** КЛЮЧЕВЫХ СПИКЕРОВ

По вопросам участия
просим обращаться по телефонам:
(044) 227-00-16, (067) 439-72-58
или на электронную почту
office@neurosummit.info



XVI НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у XVI Національному конгресі кардіологів України, який відбудеться 23-25 вересня 2015 року.

Цьогорічною темою Конгресу буде проблема стресу та серцево-судинних захворювань. У межах Конгресу проходять пленарні засідання, на яких буде представлено доповіді та лекції відомих вітчизняних та зарубіжних вчених, проведено секційні засідання, майстер-класи, симпозиуми, семінари, під час яких буде висвітлено основні питання сучасної кардіології.

Уже стало доброю традицією проведення Спільного засідання Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, а також VIII Українсько-Французького форуму за участю провідних кардіологів України та Франції.

Традиційно буде проведено конкурс стендових доповідей та конкурс молодих вчених, організована виставка сучасних лікарських засобів, виробів медичного призначення і спеціалізованих видань.

Запрошуємо Вас до активної співпраці в організації XVI Національного конгресу кардіологів України. Чекаємо від Вас пропозиції у формуванні програми та тез доповідей на адресу оргкомітету.

**Дякую за підтримку. З повагою,
Президент Асоціації кардіологів України
Директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ»
Академік НАМН України, професор В.М. Коваленко**

КОНГРЕС БУДЕ ПРОХОДИТИ В НСК «ОЛІМПІЙСЬКИЙ»

(вул. Велика Васильківська, 55 – метро Олімпійська,
Палац спорту)

Конгрес проводиться згідно з реєстраційним посвідченням № 394 УкрІНТІ від 01.07.2014 р. щодо заходів, затверджених на 2015 р. МОЗ та НАМН України



ОСНОВНІ НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМКИ КОНГРЕСУ

- стрес та серцево-судинні хвороби
- гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- артеріальна гіпертензія
- інтервенційна кардіологія
- легенева гіпертензія
- кардіохірургія
- хвороби міокарда, ендокарда та перикарда
- аритмологія та електрофізіологія
- функціональна діагностика та ехокардіографія
- гостра та хронічна серцева недостатність
- метаболічний синдром
- дитяча кардіологія
- профілактична кардіологія
- експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- медико-соціальні аспекти кардіології

Форма участі

Усна доповідь, доповідь на конкурсі молодих вчених, стендова доповідь, тези

Правила оформлення тез

1. Тези оформляються на 1 стор. (A4), шрифт Times New Roman, 12 пт, через 1 інтервал. Мова українська, російська, англійська.
2. Структура тез: назва публікації (заголовними літерами, жирним шрифтом); прізвища та ініціали авторів; заклад, в якому проводилося наукове дослідження, місто.
3. Текст тез повинен включати: мету дослідження; методи дослідження; отримані висновки, результати (усі аббревіатури повинні мати розшифровку).

4. Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу org-vavilova@yandex.ru В одному файлі повинні міститися одні тези. Назва файлу, під яким буде збережена робота, оформляється так: прізвище, ініціали першого автора, назва населеного пункту, порядковий номер роботи.

Адреса оргкомітету: 03680, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ», Оргкомітет XVI Національного конгресу кардіологів України

Тел. для довідок: (044)2497003 Факс: 2497003, 2754209

E-mail: stragh@bigmir.net

Сайт: www.strazhesko.org.ua

Об истории хирургической клиники Киевского института эндокринологии и обмена веществ

С.И. Рыбаков,
сотрудник
хирургического отдела
1966-2009 гг.

*Тем, кто создавал эту Клинику,
кто работал в ней и кто придёт,
посвящается*

Пятьдесят лет – срок сравнительно небольшой, чтобы за этот период любая клиника смогла завоевать известность и высокий авторитет, а её достижения, разработки, концепции получили признание и оценки в мире устоявшихся взглядов, теорий, принципов. Хирургической клинике Института эндокринологии и обмена веществ в определенной степени повезло в том, что её создание совпало с периодом становления и формирования эндокринной хирургии как самостоятельной ветви клинической хирургии, когда еще не сложились основополагающие принципы и установки этого направления. До 50-х гг. прошлого столетия эндокринная хирургия была представлена в основном операциями на щитовидной железе, подавляющее большинство которых выполнялись в общехирургических отделениях. В бывшем СССР существовали лишь две специализированные хирургические клиники эндокринологического профиля, которые работали в составе соответствующих научно-исследовательских институтов в Харькове и Москве. Причем первая из них занималась исключительно проблемами хирургии щитовидной железы, диапазон вмешательств во второй был несколько шире – щитовидная железа, надпочечники, паращитовидные железы. За рубежом операции по поводу заболеваний эндокринных желез также выполнялись в основном в общехирургических, урологических, отоларингологических клиниках.

В Украине, помимо упомянутой харьковской клиники, возглавляемой профессорами М.Н. Шевандиным, М.Р. Вебером, А.К. Горчаковым, после войны было создано еще одно хирургическое отделение эндокринологического профиля во Львове на базе кафедры факультетской хирургии медицинского института, руководимой профессором Г.Г. Каравановым. В Киеве работала группа известных украинских хирургов общего профиля, успешно занимающихся хирургическим лечением заболеваний щитовидной железы. Среди них следует назвать профессоров М.П. Черенко, Д.Ф. Скрипниченко, М.И. Коломийченко, И.Г. Туровца, И.И. Кальченко, В.Д. Братуся. Особо следует отметить деятельность профессора А.К. Горчакова, переехавшего в Киев из Харькова. Будучи выдающимся хирургом, талантливым ученым и крупным организатором здравоохранения, он внес большой вклад в организацию борьбы в Украине с эндемическим зобом, в развитие и усовершенствование системы оказания хирургической помощи больным с тиреоидной патологией.

В 1965 г. по инициативе академика В.П. Комисаренко в Киеве был создан Институт эндокринологии и обмена веществ МЗ УССР. Здесь следует сказать, что в название этой статьи не вкралась ошибка, т.к. именно так Институт назывался в момент создания и еще долгие годы. С первых дней работы Института в его составе начало функционировать хирургическое отделение, которое возглавил 32-летний кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии Киевского медицинского

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

института И.В. Комиссаренко. Отделение работало на базе названной кафедры, которая размещалась в 1-м хирургическом отделении Октябрьской (ныне Александровской) больницы. Следует особо подчеркнуть роль выдающегося хирурга, заведующего кафедрой, профессора Михаила Исидоровича Коломийченко в судьбе хирургической клиники Института. Будучи талантливым и разносторонним хирургом, он также достаточно широко занимался хирургией щитовидной железы. Его постоянная, ненавязчивая поддержка, мудрые советы, а нередко непосредственная практическая помощь сыграли большую роль в становлении и развитии клиники эндокринной хирургии. К этому нужно добавить, что И.В. Комиссаренко и первые сотрудники клиники были учениками М.И. Коломийченко.

Деятельность хирургической клиники Института эндокринологии разворачивалась на базе 15-кочной палаты и еще пяти мест, условно выделенных в других палатах, 1-го хирургического отделения упомянутой больницы, где сложилась довольно своеобразная ситуация. На базе одного больничного отделения функционировали три различных подразделения, задачи, профиль и объем деятельности, подчинение которых в определенной степени различались. Больничное отделение работало в плановом лечебном и скоромощном (4 раза в неделю) режимах, оказывая хирургическую помощь населению. Кафедра общей хирургии мединститута выполняла большой объем педагогической, научной и лечебно-консультативной работы. Новая эндокринологическая клиника имела целью создание специфического комплексного научно-практического подразделения для оказания хирургической помощи больным с эндокринной патологией, что фактически следует рассматривать как формирование нового направления клинической хирургии – эндокринной хирургии.

Деятельность клиники с первых дней характеризовалась высокой хирургической активностью и широким диапазоном вмешательств. Выполнялись все виды операций по поводу заболеваний щитовидной железы, требующих хирургического лечения (узловые формы зоба, тиреотоксикоз, хронический тиреоидит, опухоли). Уже спустя несколько месяцев была произведена первая тотальная двусторонняя адреналэктомия по поводу болезни Иценко-Кушинга, адреналэктомии по поводу опухолей коркового вещества надпочечника, феохромоцитомы. Оперировались больные по поводу гиперпаратиреоза, поликистоза яичников, гормонально активных опухолей поджелудочной железы, аномалий полового развития.

Специфика эндокринной хирургии предусматривает наличие дополнительных служб для выпол-

нения с диагностическими целями гормональных исследований, процедур для визуализации эндокринных желез. В связи с этим на базе лаборатории кафедры по инициативе И.В. Комиссаренко была организована гормональная лаборатория для целей диагностики и проведения научных исследований. Параллельно сотрудниками клиники были освоены передовые для того времени рентгенконтрастные и пневморентгенографические методы топической диагностики заболеваний эндокринных желез.

Хирургическая клиника с первых месяцев существования активно включилась в реализацию комплексных научно-практических программ, выполняемых Институтом. Главной была проблема диагностики и хирургического лечения заболеваний надпочечников и связанные с ней вопросы создания, изучения и внедрения в клиническую практику ингибиторов функции коры надпочечников с целью лечения болезни Иценко-Кушинга и опухолей коры надпочечников. В экспериментальных лабораториях Института под руководством академика В.П. Комиссаренко был осуществлен синтез первого отечественного ингибитора адренкортикальной секреции и цитостатика – орто-пара-прим-изомера дихлор-дифенил-дихлорэтана (о, п ДДД), который получил наименование «хлодитан». После всестороннего изучения и апробации препарат в декабре 1968 г. был передан в клинику и впервые в СССР применен для лечения названных выше заболеваний надпочечников. С этого времени проблема изучения заболеваний надпочечных желез стала ведущей в научно-практической деятельности клиники в течение многих лет. Сотрудниками клиники были детально изучены патогенез и клинические проявления различных форм адреналовой патологии, разработаны и внедрены в клиническую практику новые методики диагностики, хирургического, медикаментозного и комбинированного лечения заболеваний надпочечников. В частности, были предложены комплексные схемы лечения болезни Иценко-Кушинга и опухолей коры надпочечников, включающие оперативные вмешательства на надпочечниках, применение хлодитана, лучевых и медикаментозных методов терапии, воздействующих на основные звенья патогенеза заболевания. Были определены показания для применения хлодитана, разработаны оптимальные дозировки и схемы приема препарата, учета результатов лечения, меры профилактики возможных осложнений. Параллельно изучалось влияние хлодитана на функциональное состояние желез внутренней секреции, других систем и органов. По всем этим и другим вопросам были опубликованы многочисленные статьи, тезисы, методические документы. Сотрудники клиники выступали с докладами и сообщениями

на различных совещаниях, конференциях, съездах, включая всесоюзные и международные. Со временем клиника стала одним из ведущих в СССР центров по лечению заболеваний надпочечников. Сюда ехали больные из России, Прибалтики, Средней Азии, Дальнего Востока. Многие врачи приезжали для ознакомления с опытом работы клиники, для стажировки. Важным обобщающим документом, суммирующим на определенном этапе результаты проведенных исследований, явилась докторская диссертация И.В. Комиссаренко «Лечение болезни и синдрома Иценко-Кушинга хирургическим методом и с применением ингибитора функции коры надпочечных желез хлоридитана», защищенная в 1977 г. Годом раньше группа сотрудников Института, включая И.В. Комиссаренко, были удостоены Государственной премии УССР в области науки и техники за исследования и результаты клинического применения хлоридитана для лечения заболеваний надпочечников.

Чрезвычайно важным событием в истории Института явилось завершение строительства и открытие в 1977 г. клинического корпуса. В распоряжение хирургической клиники было предоставлено 40-коечное отделение, оснащенное по современным стандартам, с прекрасным операционным блоком, перевязочными, просторными палатами, холлами и необходимыми вспомогательными помещениями. Тогда же в составе хирургической клиники было открыто отделение реанимации и интенсивной терапии с соответствующими штатами и оборудованием. Создание подобного подразделения явилось прогрессивным новшеством, учитывая особенности эндокринной хирургической патологии и специфику оказания неотложной помощи и интенсивной терапии этой категории больных. Объединение со всем коллективом и лабораториями Института явилось важным фактором, который оказал стимулирующее положительное влияние на укрепление научно-практических связей с другими подразделениями. В результате значительно возрасла интенсивность научных исследований и параллельно – хирургическая активность. Если в период работы на базе городской больницы выполнялось 220-230 операций в год, то в течение уже первых пяти лет работы в новой клинике ежегодно производилось 600-650 оперативных вмешательств, а в последующем эти цифры продолжали нарастать – в последние годы они достигали 1350-1400. Наряду с продолжением интенсивных исследований в области адреналовой, тиреоидной хирургии появились и успешно развивались новые направления – трансплантология, эндоваскулярная хирургия, методы обезболивания, интенсивной терапии и реанимации в эндокринной хирургии.

Актуальной и нуждающейся в неотложном решении проблемой в начале 80-х гг. была необходимость разработки и внедрения совершенных методов визуализации (топической диагностики) надпочечников и других эндокринных желез. Существующие методики обзорной, контрастной и газоконтрастной рентгенографии не могли обеспечить раннее обнаружение патологии, особенно опухолевой, выявление тонких характеристик и особенностей изучаемых объектов, что имеет исключительно важное значение для установления правильного диагноза и определения лечебной тактики. Совместно с рентген-радиологической службой были успешно внедрены и значительно усовершенствованы, фактически впервые в СССР, методики ангиографических исследований надпочечников и других эндокринных желез. Были определены показания для ангиографии, изучена семиотика различных форм патологии, разработаны оптимальные схемы выполнения диагностических процедур и меры профилактики осложнений. В результате резко возрасла эффективность диагностики. С помощью ангиографии появилась возможность выявления образований надпочечников до 5-6 мм, изучения их внутренней структуры, особенностей кровообращения. Всего было выполнено свыше 1200 диагностических ангиографических исследований надпочечных желез. Параллельно с внедрением диагностических ангиографических методик был разработан оригинальный метод чрезкатетерной чрезвенозной деструкции надпочечников с целью подавления их функциональной активности, который положительно зарекомендовал себя в лечении болезни Иценко-Кушинга. В этот же период впервые в Украине началось использование ультразвуковых методов исследования для диагностики заболеваний надпочечников, половых желез. В дальнейшем в работе клиники нашли применение такие высокоэффективные методики, как компьютерная и магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия.

Новым направлением научно-практических исследований явилась разработка трансплантационных методов лечения сахарного диабета и различных форм эндокринной недостаточности. Под руководством академика В.П. Комиссаренко и д.мед.н. И.С. Турчина в лаборатории тканевых культур были созданы методы выращивания жизнеспособных гормон-продуцирующих органных и клеточных культур различных эндокринных желез плодов человека, новорожденных поросят. Экспериментальное изучение и апробация подтвердили их эффективность для компенсации различных форм эндокринной недостаточности. С начала 80-х гг.

в хирургической клинике было начато лечение сахарного диабета, болезни Аддисона и других форм недостаточности надпочечников, гипогонадизма, гипопаратиреоза, гипотиреоза методом трансплантации клеточных и органных культур соответствующих желез плодов человека и новорожденных поросят. Данные методики получили также применение в лечении бронхиальной астмы, хронического полиартрита. Подобные исследования явились приоритетными не только в отечественной, но и в мировой практике. Ранее в ограниченных масштабах проводилось лечение сахарного диабета этими методами в Москве и некоторых зарубежных клиниках. В клинике Института было проведено тщательное изучение и подтверждены эффективность и безопасность трансплантационных методов лечения различных форм эндокринной недостаточности. Были разработаны методики пересадки различных видов культур, определены показания для применения метода, осуществлена комплексная оценка влияния трансплантации на течение основного заболевания, показатели метаболизма, функциональное состояние других эндокринных желез. Всего в Клинике выполнено более 1600 трансплантаций культур больным с сахарным диабетом, недостаточностью надпочечников, гипотиреозом, гипопаратиреозом, гипогонадизмом, метод получил распространение в ряде лечебных учреждений Украины. Параллельно в клинике разрабатывались и применялись методики лечения надпочечниковой недостаточности путем трансплантации фрагментов и целых желез с восстановлением сосудистых связей.

Важной составляющей деятельности клиники на протяжении всего времени являлись вопросы хирургического лечения эндокринной патологии детского возраста. С учетом специфики детского организма и особенностей течения эндокринной патологии разрабатывались методы диагностики и хирургического лечения, обезболивания и интенсивной терапии больных с различными формами тиреоидной патологии и, особенно, надпочечников. Совместно с отделением детской эндокринологии в течение ряда лет изучались вопросы хирургической коррекции аномалий полового развития при различных заболеваниях. Были разработаны оптимальные тактико-технические подходы к лечению различных видов нарушений, определены показания для операций, усовершенствованы и предложены ряд новых технических приемов. Подобных операций было выполнено свыше 600. Уделялось серьезное внимание отдельным вопросам репродуктивной эндокринологии, в частности, хирургическому лечению поликистоза яичников (синдром Штейна-Левенталя), по поводу которого произ-

ведено более 730 оперативных вмешательств. За успехи в развитии эндокринной хирургии клиника была отмечена в 1988 г. второй Государственной премией Украины в области науки и техники. Премия была присуждена сотрудникам клиники И.В. Комиссаренко и С.И. Рыбакову.

Глобальная ядерная катастрофа на Чернобыльской АЭС в апреле 1986 г. внесла существенные коррективы в работу клиники. Ряд сотрудников принимали непосредственное участие в ликвидации последствий аварии, в обследовании и оказании помощи населению районов, подвергшихся радиационному заражению. В предвидении возможности неблагоприятного воздействия радиации на здоровье лиц, пострадавших в результате облучения, в частности риски роста числа заболеваний щитовидной железы, возросло внимание к тиреоидной патологии и интенсифицировались исследования в этом направлении. Начиная с 1989-1990 гг., в соответствии со сформировавшимися прогнозами отмечен рост числа случаев рака щитовидной железы у детей и подростков, особенно в областях, наиболее подвергшихся радиационному воздействию. Если в предыдущие годы по поводу этого заболевания в клинике выполнялось не более 2-4 операций в год, то с 1991 г. их количество начало прогрессивно увеличиваться, достигая 45-48 случаев в год. При суммарной оценке по пятилетним периодам динамики случаев рака щитовидной железы у детей и подростков, оперированных в клинике, также наблюдался резкий рост числа оперативных вмешательств. Так, в течение 1980-1985 гг., предшествующих аварии, было выполнено 10 операций по поводу рака щитовидной железы у детей и подростков, в 1986-1990-37, в 1991-1995-177, в 1996-2000-197, в 2001-2004-98, в 2005-2014-52. Таким образом, после умеренного возрастания числа оперированных больных в течение первых пяти лет после аварии, что можно было бы связать частично со «скрининг-эффектом», наблюдалось резкое увеличение числа случаев рака щитовидной железы у детей и подростков. Количество первичных больных увеличивалось в указанные отрезки времени по сравнению с дочернобыльским периодом в 3,7, 17,7, 19,7, 9,8 раза соответственно и по сравнению с первой после чернобыльской пятилеткой – в 4,8, 5,3, 2,6 раза соответственно. Всего в клинике на протяжении 1980-2014 гг. были оперированы по поводу рака щитовидной железы 571 больной (дети до 14 лет и подростки 15-18 лет). Представленная динамика позволяет предполагать, что большинство рассматриваемых случаев рака щитовидной железы у детей и подростков являются радиационно ин-

дуцированными с латентным периодом в 3-4 года, за исключением «до- и послечернобыльских» (после 2004 г.), рассматриваемых как спорадические. Аналогичный рост заболеваемости в Украине в целом наблюдался по данным Украинского клинико-морфологического регистра рака щитовидной железы у детей и подростков Украины, созданного в Институте эндокринологии, а также в областях Белоруссии и России, пострадавших в результате радиационного воздействия.

20 января 1992 г. был издан Приказ № 12 Министерства здравоохранения Украины «Об улучшении эндокринологической помощи детям и взрослым с заболеваниями щитовидной железы», в котором, в частности, хирургическая клиника Института утверждалась в качестве головной по оказанию хирургической помощи детям и подросткам, больным раком щитовидной железы. В этих условиях с учетом растущей заболеваемости раком щитовидной железы не только детей и подростков, но и взрослого населения, были пересмотрены основные положения, диагностические и тактико-технические подходы к этой патологии. Фактически была разработана новая концепция диагностики и лечения рака щитовидной железы. До недавнего времени предпочтительными считались органосохраняющие операции, существовало сдержанное отношение к широким лимфодиссекциям, достаточно широко применялась дистанционная лучевая терапия и сравнительно редко – радиоактивный йод и супрессивная гормональная терапия. По мере накопления собственного опыта диагностики и лечения радиационно индуцированного рака щитовидной железы у детей и подростков и знакомства с мировыми достижениями в этой области в клинике были сформированы и внедрены современные принципы диагностики, комбинированного лечения и реабилитации больных раком щитовидной железы.

Совместно с отделом функциональной диагностики были разработаны комплексные схемы диагностики и дифференциальной диагностики очаговой тиреоидной патологии у детей и подростков. Широкое применение получили методы ультразвукового исследования и тонкоигольной пункционной биопсии с цитологическим исследованием пунктата. Благодаря этому была создана возможность эффективной селекции больных, подлежащих оперативному лечению. Была обеспечена практически 100%-ная дооперационная диагностика рака щитовидной железы и других форм тиреоидной патологии у детей и подростков, что позволило предварительно планировать выбор объема оперативного вмешательства, вида обезболивания, меры профилактики возможных осложнений.

В корне были пересмотрены тактико-технические принципы выполнения оперативных вмешательств по поводу рака щитовидной железы. Операцией выбора была признана тиреоидэктомия, выполняемая по экстрафасциальной методике. В последнюю был внесен ряд усовершенствований, закрепленных авторскими свидетельствами и патентами на изобретения. В частности, были предложены методики прецизионной тиреоидэктомии, обеспечивающие радикальность операции в сочетании с сохранением целостности возвратных нервов и паращитовидных желез, способы определения объема лимфодиссекции, интраоперационного контроля васкуляризации и оценки жизнеспособности паращитовидных желез, профилактики послеоперационных нарушений минерального обмена и др. Более широко ставились показания для профилактической и лечебной лимфодиссекции с учетом проведения экспресс-гистологического исследования. Были существенно усовершенствованы методики обезболивания и ведения послеоперационного периода.

Создание в Институте отделения для терапии рака щитовидной железы радиоактивным йодом способствовало значительному улучшению результатов лечения, а дополнительное внедрение медикаментозной супрессивной терапии тиреоидными гормонами завершило создание комплексной системы лечения радиационно индуцированного рака щитовидной железы у детей и подростков. Практическое использование указанных схем лечения обеспечило 5- и 10-летнюю выживаемость оперированных больных в группах низкого риска, равную 100-98%, и высокого риска – 98,9-95,1%, и снижение частоты специфических осложнений до 2,9%. Практически все элементы этой схемы нашли применение в лечении взрослых больных, количество которых резко возросло за истекшие годы.

Значительной составляющей научно-практической деятельности клиники в течение всех лет были вопросы онкоэндокринологии. Рак щитовидной железы до Чернобыльской катастрофы встречался относительно нечасто, и его оперативное лечение осуществлялось в основном на основании установок 60-70-х гг. По результатам анализа материалов клиники начиная с 1980 г. динамика числа оперированных взрослых больных в течение пятилетки до и после аварии существенно не изменилась; в среднем выполнялось 32,0 и 38,4 операции в год соответственно. Прирост количества наблюдений начался с 1991 г., и в течение следующей пятилетки (до 1995 г. включительно) производилось в среднем 69,6 вмешательств в год. Дальнейшие годы ознаменовались резким увеличением количества случаев рака щитовидной железы у взрослых,

оперированных в клинике. В течение 1996-2000 гг. ежегодно в среднем производилось 134,8 операции, 2001-2005-264,2, 2006-2010-379,4, 2011-2014-506,2. При сравнении полученных данных можно констатировать значительное повышение хирургической активности в отношении рака щитовидной железы у взрослых по сравнению с до- и первыми послечернобыльскими годами. Простейший подсчет показывает, что она увеличилась в 15,8-13,2 раза. Фактически наблюдалась картина, аналогичная динамике рака щитовидной железы у детей и подростков. Всего в течение 1980-2014 гг. в клинике было выполнено 6650 оперативных вмешательств по поводу рака щитовидной железы у взрослых.

Резкий рост частоты тиреоидной онкопатологии может быть объяснен рядом факторов. В мире в результате ухудшения экологической обстановки, усиления неблагоприятных воздействий техногенных процессов на человеческий организм (химизация производств, природные и производственные радиационные воздействия, электромагнитные технологии и пр.) наблюдается общая тенденция роста онкопатологии. Следует учесть, что определенная часть оперированных больных в клинике и в Украине были детьми или подростками в момент аварии, в возрасте, когда железа особенно чувствительна к радиационному воздействию, а реализация радиационного эффекта наступила у них во взрослом возрасте. Развитие рака у части подобных лиц через некоторое время, когда они уже стали взрослыми, явилось дополнительной составляющей общего пула тиреоидной патологии. Установленным является факт прироста заболеваемости раком щитовидной железы у ликвидаторов, переселенных из зоны аварии лиц, жителей территорий, подвергшихся радиационному загрязнению. И, наконец, привлечение внимания к этой проблеме, внедрение в клиническую практику методов ультразвукового исследования и пункционной биопсии способствовало более частому выявлению доклинических и ранних случаев рака щитовидной железы.

Изучение и совершенствование методов диагностики и лечения рака щитовидной железы у взрослых шло параллельно с разработкой этих проблем у детей и подростков. Созданные тактико-технические диагностические и лечебные схемы были примерно идентичными, с учетом некоторых физиологических особенностей, присущих детскому и взрослому организму. Определяющим являлся комплексный метод лечения, включающий экстрафасциальную тиреоидэктомию с диссекцией лимфоузлов по показаниям, применение радиоактивного йода в послеоперационный период и супрессивной терапии тиреоидными гормонами. В последние годы допол-

нительно обсуждаются возможности выполнения органосохраняющих операций по определенным показаниям, целесообразность профилактических лимфодиссекций, необходимость применения радиоактивного йода у части больных.

За истекшие годы в клинике накоплен большой опыт диагностики и хирургического лечения опухолей коры надпочечников и хромоаффинной ткани. Наряду с сугубо прикладными вопросами изучались патогенетические аспекты отдельных форм гиперкортицизма, сопутствующих различным видам адренокортикальных новообразований, а также нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы и гемодинамики при феохромоцитоме. На основе углубленного изучения клинической картины различного вида опухолей в сочетании с использованием современных методов лабораторной и инструментальной диагностики были созданы эффективные схемы диагностики. Параллельно радикально были усовершенствованы методики выполнения оперативных вмешательств на надпочечниках по поводу опухолевых и гиперпластических (болезнь Иценко-Кушинга) заболеваний. Сюда относятся выбор и осуществление доступа, техника удаления опухолей с учетом функциональной активности и состояния больного, профилактика осложнений, вопросы обезболивания, ведения интра- и послеоперационного периодов, схемы медикаментозной компенсации гипокортицизма и др. Значительное внимание уделялось изучению вопросов межгормональных взаимоотношений, сдвигов функционального состояния других эндокринных желез, морфологических характеристик опухолей. В суммарном исчислении было выполнено 1928 оперативных вмешательств по поводу опухолей надпочечных желез, из них 1265 – по поводу опухолей коркового вещества и 663 – мозгового (феохромоцитомы). К этой величине следует прибавить 828 адреналэктомию по поводу болезни Иценко-Кушинга, что суммарно составляет 2756 операций на надпочечниках. Подобный уникальный опыт адреналовой хирургии является одним из крупнейших в мировой практике.

Проблемы, связанные с накоплением больших объемов клинических данных, материалов проводимых лабораторных и инструментальных исследований, результатов научных разработок и необходимостью их обработки и осмысления, явились основанием для создания в клинике оригинальной современной компьютерной системы сбора, обработки и хранения медицинской информации – TherDep. Заложенные в память компьютера данные в любой момент могут быть доступны исследователю, обработаны и утилизированы, что способствует

значительному повышению эффективности и интенсификации выполнения научных исследований. Первоначально созданная для нужд клиники, эта система в последующем получила распространение и применение в других подразделениях Института, а также в ряде учреждений Украины.

В последние десятилетия в клинике, наряду с традиционными проблемами тиреоидной и адреналовой хирургии, получили развитие новые направления научно-практических исследований, возрос интерес к паратиреоидной хирургии, внедряются и получают все большее распространение передовые современные технологии, в частности эндоскопические и минимально инвазивные операции на эндокринных железах и др.

Как свидетельствует мировой опыт, современные научно-практические достижения являются плодом совместных усилий целых коллективов. Успехи хирургической клиники были бы невозможны без тесного кооперирования и сотрудничества с другими лабораториями и отделами Института. Поэтому хотелось бы вспомнить и принести искреннюю благодарность за многолетнюю помощь, поддержку и сотрудничество коллективам отделов и лабораторий Института, руководимых академиками В.П. Комиссаренко, А.Г. Резниковым, Н.Д. Тронько, чл.-кор. НАМН Украины Е.В. Эпштейном, профессорами В.Я. Кононенко, И.С. Турчиным, К.П. Заком, В.М. Гордиенко, В.Н. Славновым, Е.А. Бениковой, Т.И. Богдановой, С.Т. Зубковой, О.Г. Югриновым, докторами наук Т.П. Безверхой, Я.Г. Бальоном, Ю.Н. Журнаджи, Д.Ф. Чеботаревым, В.В. Марковым.

В сообщениях, подобных представленному, принято при описании тех или иных достижений и результатов исследований указывать фамилии исполнителей, отмечать их роль и вклад в деятельность коллектива. В хирургической клинике Института эндокринологии на протяжении 50 лет трудились десятки сотрудников, каждый из которых с полной отдачей внес свою долю усилий, интеллекта, труда в выполнение задач и решение проблем, стоящих перед коллективом. Все они в меру сил и способностей участвовали в лечении больных и проведении научных исследований. Многие защитили диссертации, стали канди-



Фото. Слева направо: первый ряд – С.А. Орлик, А.Г. Лысенко, И.В. Комиссаренко, С.И. Рыбаков, А.Л. Чебан, Р.М. Сичинава; второй ряд – Ю.В. Антоненко, Н.П. Демченко, В.Г. Константиновский, О.Г. Коллюх, А.С. Ларин, А.И. Шептуха (80-е годы прошлого столетия)

датами и докторами наук, талантливыми учеными, квалифицированными хирургами, соавторами многочисленных статей, монографий, руководств. Поэтому было бы не совсем корректно сейчас дифференцировано заниматься оценкой деятельности каждого в отдельности. Будет справедливо назвать их поименно и принести всем глубокую благодарность и признательность за их труды и усилия, которые для многих стали делом всей жизни. Вот эти имена: И.В. Комиссаренко, Г.В. Светлова, А.И. Шептуха, А.К. Чебан, Т.В. Шумова, Л.А. Перепуст, Н.П. Демченко, Ю.В. Померанцев, А.Н. Гридько, О.Г. Коллюх, В.Н. Секун, А.Г. Лысенко, Н.Б. Волжева, В.Г. Константиновский, Р.М. Сичинава, И.М. Кебуладзе, О.В. Милка, А.С. Умрихин, В.П. Сорока, С.А. Орлик, А.С. Ларин, Г.Л. Заверный, Ю.О. Дольницький, Ю.В. Антоненко, В.А. Паламарчук, Ю.Г. Бондаренко, И.А. Плохий, А.Е. Коваленко, Н.Д. Мельник, А.В. Омельчук, М.Ю. Болгов, Б.Б. Гуда, А.Н. Кваченюк, И.Р. Янчий, П.П. Зинич, Л.Н. Таран, М.П. Леличенко, К.В. Негриенко, Ю.М. Тарашенко, А.В. Люткевич, Н.Е. Кобринская, И.С. Супрун, Л.О. Щупачинская, И.В. Глоба, А.Г. Кашка, А.И. Сербул, С.И. Рыбаков. Следует выразить глубокую благодарность всем сестрам, санитаркам, лаборантам, чей неустанный, добросовестный труд способствовал повышению качества лечения больных, обеспечивал эффективную работу и укрепление высокого авторитета клиники.

(Надійшла до редакції 30.03.2015 р.)

А.Б. Кебкало
А.О. Рейті

Помилки в діагностиці дрібноосередкових уражень щитоподібної залози

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме. Наведено аналіз результатів комплексного дослідження (ультразвукове + цитологічне дослідження) в 342 пацієнтів із вузлами щитоподібної залози (ЩЗ) розмірами до 1 см. Дані патогістологічного, цитологічного та ультразвукового висновків зіставлено, оцінено точність, чутливість і специфічність УЗД і ТАПБ під контролем УЗД у діагностиці субсантиметрових вузлів ЩЗ, зокрема мікрокарцином. Визначено помилки цитологічної та ультразвукової діагностики дрібних утворень ЩЗ.

Ключові слова: щитоподібна залоза, мікрокарцинома, тонкоголова аспіраційна біопсія (ТАПБ), ультразвукове дослідження (УЗД), цитологічне дослідження, гістологічне дослідження.

Питання вибору лікувальної тактики малих осередкових утворень щитоподібної залози (ЩЗ) перебуває в полі зору лікарів різних фахів – ендокринологів, ендокринних хірургів, онкологів [8]. У світлі розвитку сучасної науки навіть морфологічна структура вузлів не є основним чинником у виборі тактики лікування [9]. Останні десятиріччя докладаються титанічні зусилля для поліпшення діагностичних можливостей щодо осередкової патології ЩЗ, вінцем яких має бути перехід від діагностики на макрорівні до мікрорівня та молекулярного або генетичного аналізу [11]. Проте попри відчутний прогрес перехід на генетичний рівень діагностики є питанням наступних десятиріч, але не слід недооцінювати вдосконалення вже наявних методів діагностики. Дискусійним залишається питання

про тактику для вузлових утворень ЩЗ діаметром менше від 10 мм. Скринінговим зручним та економічно доцільним методом є ультразвукове дослідження (УЗД) [1, 2]. Натомість тут слід врахувати високу апаратозалежність методу та рівень кваліфікації діагноста. УЗ діагностики в 40% випадків не виявляють вірогідних ультразвукових критеріїв, які б дали змогу чітко віднести пухлину ЩЗ в групу доброякісних або злоякісних [4, 8], більше того, навіть цитологічний аналіз у 10-30% випадків є безсилим. У таких випадках для малих утворень часто застосовується тактика спостереження без інвазійної діагностики, а основним аргументом у відмові від дослідження вузлів діаметром менше від 10 мм є їх «мала клінічна значущість» і висока ймовірність діагностичної помилки [9].

Мета дослідження – встановлення причин діагностичних помилок на передопераційному етапі в пацієнтів із вузлами щитоподібної залози діаметром ≤ 1 см.

* адреса для листування (Correspondence): Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна. e-mail: a.reyti@gmail.com

Матеріали та методи

Дана робота складається з ретроспективного та проспективного дослідження на підставі аналізу результатів обстеження та хірургічного лікування 1266 хворих, з яких 1177 – з осередковими ураженнями ЩЗ. Усі оперативні втручання було проведено в хірургічному відділенні КОКЛ № 1 у період з 2009 по 2014 рр. Інформацію про хворих, морфологічну структуру, розміри вузлових утворень, лабораторні показники було отримано з архівних джерел: амбулаторних карток, історій хвороб, протоколів гістологічних досліджень. Серед 1177 хворих з осередковими утвореннями в 342 пацієнтів були вузли ЩЗ ≤ 1 см, серед яких 157 злоякісних і 185 доброякісних. Показаннями до операції були рак, підозра на рак, компресійний синдром, косметичний дискомфорт (за формування конгломерату).

Відбираючи пацієнтів для ТАПБ, враховували дані УЗД, спадковий анамнез, анамнез життя. Для комплексної оцінки УЗ ознак використано симптомокомплекси, запропоновані Американською тиреоїдною асоціацією 2012 року, які розцінюють як ключові для скринінгу злоякісних утворень ЩЗ.

Для інтерпретації результатів ТАПБ застосовували систему цитологічної оцінки *Bethesda 2009*.

Показаннями до ТАПБ були анамнестичні дані та результати УЗД: гіпоехогенність, нерівність і/або нечіткість контурів вузла, його виражена васкуляризація, наявність мікрокальцинатів по периферії, поєднаних із неправильною формою вузла, наявність лімфатичних вузлів шийї округлої форми розмірами понад 1 см.

Про важливість урахування анамнестичних даних свідчать випадки з відсутністю ознак «характерних» для раку ЩЗ: у 25 обстежених (7,3%) вузли ЩЗ були ізоехогенними, у 60 (17,5%) мали рівні, правильні контури, у 16 (4,7%) – чіткий, рівномірний обідок «хало». В основному показання для виконання ТАПБ у цих хворих формувалися на підставі принципу «онкологічної настороженості». ТАПБ в обов'язковому порядку виконували пацієнтам із малими вузлами за наявності в них в анамнезі операцій із приводу пухлин ЩЗ (аденом і раку), операцій із приводу пухлин іншої локалізації, опромінення або обтяженого спадкового анамнезу. Абсолютним клінічним показанням для ТАПБ була наявність щільного, малорухомого під час пальпації вузла (частіше в ділянці перешийка). Безумовним показанням для ТАПБ були дані про динаміку зростання

вузла за даними УЗД (понад 5 мм за 6 місяців). Зіставляли дані патогістологічного, цитологічного та ультразвукового висновків, на підставі чого розраховували стандартизовані показники чутливості, специфічності, точності.

Результати та їх обговорення

Правильний висновок УЗД на передопераційному етапі сформульовано у 253 випадках (73,9%), помилкове трактування ультразвукової картини відзначено у 89 випадках (26,1%), причому хибно-позитивні результати отримано у 29 випадках (8,5%), хибно-негативні – у 60 (17,5%). Чутливість УЗД для вузлів ЩЗ розмірами ≤ 1 см склала 73,9%, а специфічність – 82%. Найбільше число розбіжностей між формулюваннями протоколів УЗД і гістологічними висновками отримано для таких УЗ-симптомокомплексу – гіпоехогенне або ізоехогенне утворення з чіткими рівними контурами, правильної форми, з помірною васкуляризацією. Таке поєднання УЗ-симптоматики склало суттєві труднощі у встановленні правильного діагнозу на передопераційному етапі (75 пацієнтів). Безумовно важливою УЗ ознакою є чіткість контурів вузлового утворення, адже рак завжди проявляється інвазійними властивостями, тобто має порушувати рівність контуру вузла. Але в даному дослідженні рівний контур утворення спостерігався в 68 пацієнтів (36,8%) із вузловим колоїдним зобом, у 81 пацієнта (43,8%) із фолікулярною аденомою, у 32 пацієнтів (20,4%) з інкапсульованим варіантом папілярного раку ЩЗ.

Після зіставлення результатів цитологічного матеріалу, отриманого шляхом ТАПБ субсантиметрових вузлів під контролем УЗД, і патогістологічних досліджень операційного матеріалу в 157 пацієнтів із верифікованим раком ЩЗ (РЩЗ) встановлено, що дані цитологічного дослідження (папілярний, медулярний або фолікулярний РЩЗ) відповідали гістологічним висновкам лише в 131 випадку (83,4%). Підозру на папілярний РЩЗ за результатами цитологічного дослідження встановлено в 16 випадках (10,2%), у 8 випадках (5,1%) – фолікулярну неоплазію або неоплазію невстановленого значення, у 2 випадках отримано хибно-негативний результат (1,3%). За результатами гістологічного дослідження в 11 хворих із підозрою на рак верифіковано РЩЗ. Отже, у 131 хворого відзначено збіг гістологічного та цитологічного діагнозів, у 26 отримано сумнівні або хибні результати.

Оригінальні дослідження

Чутливість ТАПБ для РЩЗ у субсантиметрових вузлах ЩЗ склала 79,5%, хибно-негативні результати – 1,6% випадків.

Серед 185 доброякісних утворень у 20 випадках (10,8%) встановлено підозру на рак або рак, натомість під час інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження препарату злоякісну пухлину не було виявлено в 17 випадках (9,8%), у 3 випадках (1%) правильно встановити діагноз вдалося лише за результатами поопераційного гістологічного дослідження.

Специфічність ТАПБ для РЩЗ у субсантиметрових доброякісних вузлах ЩЗ склала 83,4%, хибні або неточні результати отримано в 16,4% (у 8,7% випадків за результатами гістологічного дослідження встановлено аденоматозні гіперплазії, у 7,7% – аденому ЩЗ).

Цитологічні висновки для мікрокарцином розподілялися таким чином: неінформативний матеріал – 2 випадки (1,3%), доброякісне утворення – 4 (2,5%), атипія невстановленого значення – 7 (4,5%), фолікулярна неоплазія – 13 (8,3%), підозра на рак – 31 (19,7%), рак – 100 випадків (63,7%).

Цитологічні висновки для доброякісних утворень розподілилися так: неінформативний матеріал – 1 випадок, доброякісне утворення – 124 (67,0%), атипія невстановленого значення – 17 (9,2%), фолікулярна неоплазія – 20 (10,8%), підозра на рак – 20 (10,8%), рак – 3 випадки (1,6%).

Сумарно збіг діагнозів мав місце у 224 (65,5%) випадках (рак або доброякісне утворення), ще в 48 (14%) випадків отримано результати з високим рівнем вірогідності – підозра на рак у випадках мікрокарцином і неоплазія нез'ясованого значення у випадках доброякісних утворень – тобто результати, які дають можливість чітко визначитись із тактикою лікування. Цілковиту розбіжність діагнозів отримано в 7 випадках (2,04%).

Загальна діагностична точність ТАПБ у проведеному дослідженні для дрібноосередкової патології ЩЗ склала 83,6%.

У більшості випадків (75%) із сумнівними результатами гістологічно було встановлено поєднання декількох захворювань ЩЗ – колоїдний зоб, АІТ тощо.

Цікаво, що у 12 пацієнтів із цитологічним висновком про доброякісне утворення або неоплазію нез'ясованого значення УЗ картина чітко вказувала на злоякісність. Помилки цитологічної діагностики пухлин ЩЗ пов'язано з об'єктивними причинами. Правильно встановити діагноз мікрокарциноми вдалося в першу чергу для солідних утворень. На тлі багатовузлового зоба

чутливість методу в діагностиці РЩЗ знижується. У 35 спостереженнях у пацієнтів із множинними вузлами ЩЗ цитологічно діагностовано поєднання раку та доброякісних осередкових уражень з елементами АІТ. У 38 спостереженнях виставлено цитологічний діагноз фолікулярної неоплазії (ймовірно, аденоми). Найчастіше помилки траплялися за наявності множинних осередків різних розмірів, надто в поєднанні з колоїдними вузлами великих розмірів (понад 20 мм), які «маскували» злоякісну пухлину.

Отримані дані свідчать, що клінічна роль і місце сучасного УЗД у системі передопераційної діагностики субсантиметрових вузлів ЩЗ зводиться до їх виявлення, визначення кількості та локалізації. Сучасні методи візуалізації не дозволяють остаточно встановити доброякісність вузла ЩЗ, адже абсолютні сонографічні ознаки РЩЗ, аденом ЩЗ і колоїдного зоба відсутні. Спроби сформувати діагностичні ультразвукові «шаблони» призводять до хибно-позитивних і хибно-негативних результатів. Потрібно також враховувати залежність від рівня фахівця, тобто людський чинник, та апаратозалежність. Отже, наявність будь-якого вузла в ЩЗ, доступного для пункції, не є показанням для ТАПБ. Малі розміри самі по собі і не мотивують відмову від спроби морфологічної верифікації, натомість велика кількість хибних результатів змушує ретельніше підходити до невмотивованих хірургічних втручань у пацієнтів із малими осередковими ураженнями, комплексний підхід дає максимальний ефект і визначає подальшу якість життя.

У цитологічній діагностиці є можливість неоднозначної інтерпретації отриманого клітинного матеріалу. Крім того, є ймовірність отримання неінформативного або малоінформативного матеріалу. Іноді правильно оцінити матеріал може лише досвідчений цитолог. Отримання інформативного матеріалу для субсантиметрових вузлів ЩЗ залежить і від узгоджених дій лікаря УЗД і хірурга, і від правильності вибору вузлів, які необхідно пунктувати в першу чергу.

Висновки

За результатами порівняння діагностичної цінності УЗД і ТАПБ виявлено, що їх точність складає 74,3% і 79,5% відповідно. Отже, загально-вживані діагностичні методи (УЗД щитоподібної залози й ТАПБ із наступним цитологічним дослідженням) не можуть застосовуватись окремо для малих утворень ЩЗ. Ці методи мають свої

переваги та недоліки, але в більшості випадків поєднання діагностичних засобів дає можливість правильно встановити діагноз на передопераційному етапі та обґрунтовано сформулювати подальшу тактику. Методи не є антагоністичними, а навпаки, доповнюють один одного. Для ранньої діагностики РЩЗ у субсантиметрових вузлах комплексна оцінка результатів УЗД і ТАПБ є найбільш оптимальною на сьогоднішній день.

Список використаної літератури

1. Болгов М.Ю., Комисаренко І.В., Шелковий С.А., Омельчук О.В. Порівняльна характеристика доброякісних та злоякісних вогнищевих утворень щитовидної залози // Укр. мед. часопис. 2007, 58, № 2, 112-116. (Bolhov M. Yu., Komisarenko I.V., Shelkovy Ye.A., Omelchuk O.V. Comparative characteristic of thyroid benign and malignant focal tumors // Ukr. med. chasopys. 2007, 58, № 2, 112-116).
2. Бойко Н.І. Медулярний рак щитоподібної залози (Огляд літератури) // Пробл. ендокрин. патології. 2003, № 1, 3-7. (Boiko N.I. Medullary thyroid carcinoma (literature review) // Probl. endocrin. patologii. 2003, N 1, 3-7).
3. Гульчій М.В. Організація спеціалізованої хірургічної допомоги хворим з патологією щитовидної залози. К., 1997. 96 с. (Hulchiy M.V. Organization of specialized surgical care for patients with thyroid pathology. K., 1997. 96 p.).
4. Медведєв В.Г., Рейті А.О. Вибір лікувально-діагностичної тактики при злоякісних мікрокарциномах щитоподібної залози залежно від особливостей ультразвукової картини пухлин // Променева діагностика, променева терапія. 2014, № 4, 5-10. (Medvediev V.H., Reiti A.O. Choice of treatment diagnostic tactics in malignant thyroid microcarcinomas depending on peculiarities of ultrasound tumor picture // Promeneva diagnostica, promeneva terapia. 2014, N 4, 5-10).
5. Черенко М.П. Дрібновогнищеві гіперплазії та рак щитоподібної залози: диференційна діагностика і лікування // Одес. мед. журнал. 2001, № 4, 83-84. (Cheren'ko M.P. Microfocal hyperplasias and thyroid cancer: differential diagnosis and treatment // Odes. med. zhurnal. 2001, № 4, 83-84).
6. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer // J. Clin. 2008, 58, 71-96.
7. Matos P.S., Ferreira A.P., Ward L.S. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. Endocr Pathol. 2006, 17, 165-173.
8. Arora N., Turbendian H.K., Kato M.A. et al. Papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: is there a need to distinguish the two? // Thyroid. 2009, 19, 473-477.
9. Ito Y., Tomoda C., Urano T. et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? // World J. Surg. 2004, 28, 1115-1121.
10. Yu X.M., Wan Y., Sippel R.S., Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases // Ann. Surg. 2011, 254, 653-660.
11. Hyun S.M., Song H.Y., Kim S.Y. et al. Impact of combined prophylactic unilateral central neck dissection and hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma // Ann. Surg. Oncol. 2012, 19, 591-596.
12. Sorrentino F., Atzeni J., Romano G. et al. Differentiated microcarcinoma of the thyroid gland // G. Chir. 2010, 31, 277-278.
13. Shaha A.R., DiMaio T., Webber C., Jaffe B.M. Intraoperative decision

making during thyroid surgery based on the results of preoperative needle biopsy and frozen section // Surgery. 1990, 108, 964-967.

14. Yang G.C., LiVolsi V.A., Baloch Z.W. Thyroid microcarcinoma: fine-needle aspiration diagnosis and histologic follow-up // Int. J. Surg. Pathol. 2002, 10, 133-139.
15. Nam-Goong I.S., Kim H.Y., Gong G. et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2004, 60, 21-28.

(Надійшла до редакції 10.04.2015 р.)

Ошибки в диагностике мелкоочаговых образований щитовидной железы

А.Б. Кебкало, А.О. Рейти

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме. Представлен анализ результатов комплексного исследования (УЗИ + цитологическое исследование) в 342 пациентов с узлами щитовидной железы (ЩЖ) размерами до 1 см. Данные патоморфологического, цитологического и ультразвукового выводов были сопоставлены, оценена точность, чувствительность и специфичность УЗИ и ТАПБ под контролем УЗИ в диагностике субсантиметровых узлов щитовидной железы, в частности микрокарцином. Определены ошибки цитологической и ультразвуковой диагностики микрокарцином щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, микрокарцинома, тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАПБ), ультразвуковое исследование (УЗИ), цитологическое исследование, гистологическое исследование.

Errors in diagnosis of thyroid small lesions

A.B. Kebkalo, A.O. Reith

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Summary. An analysis was conducted, of the results of a comprehensive study (ultrasound + cytology) in 342 patients with thyroid nodules measuring up to 1 cm. Data of pathomorphology, cytology and ultrasound findings were compared; accuracy, sensitivity and specificity of ultrasound and FNAB under USI control in the diagnosis of thyroid nodules less than 1 cm, including microcarcinomas, were evaluated. Errors of cytology and ultrasound diagnosis of thyroid microcarcinomas were identified.

Keywords: thyroid, microcarcinoma, fine-needle aspiration biopsy (FNAB), ultrasound investigation (USI), cytology, histology.

Л.В. Журавльова,
Ю.О. Шеховцова

Гіперапелінемія – допоміжний діагностичний маркер цукрового діабету 2-го типу

Харківський національний медичний університет

Резюме. Мета дослідження – вивчення взаємозв'язків між показниками вуглеводного обміну та концентрацією апеліну в плазмі крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) із різним фенотипом. **Матеріали та методи.** Обстежено 32 хворих на ЦД2 із різним фенотипом (13 чоловіків і 19 жінок, середній вік $56,77 \pm 1,79$ року). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. **Результати.** Встановлено вірогідне підвищення вмісту цього адипоцитокіну та наявність значущих кореляційних зв'язків між індексом маси тіла, вмістом апеліну та показниками вуглеводного обміну. **Висновки.** Підвищення рівня апеліну в крові та зв'язок цього адипоцитокіну з антропометричними показниками й показниками вуглеводного обміну дає можливість припустити, що з підвищенням маси тіла активуються механізми впливу гормонів жирової тканини на метаболічний статус.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, апелін, ІМТ, підвищена маса тіла.

Ожиріння та метаболічний синдром (МС) наразі розглядаються як глобальна епідемія неінфекційного генезу [2]. В Україні та Європі МС трапляється в 17,9% чоловіків віком до 40 років та в 43,7% чоловіків віком 40-55 років. Частота МС у жінок є значно меншою та складає 7,1% для віку 40 років і 19,9% – від 40 до 55 років [1].

МС – це кластер таких порушень, як інсулінорезистентність (ІР), дисліпідемія, вісцеральне (абдомінальне) ожиріння, гіперінсулінемія, артеріальна гіпертензія, порушення толерантності до глюкози або ЦД2, неалкогольна жирова хвороба печінки тощо.

Відомо, що жирова тканина є ендокринним органом, який складається з певних клітин –

адипоцитів, які секретують гормоноподібні речовини – адипоцитокіни. Основна фізіологічна роль адипоцитокінів полягає в накопиченні триацилгліцеридів у періоди надмірного надходження калорій та в мобілізації цього запасу в ті періоди, коли витрати перевищують надходження. У жировій тканині регулювання даних процесів здійснюється безпосереднім впливом гормонів, цитокінів та інших чинників, що беруть участь у метаболізмі енергії [5].

За сучасними даними, у білій жировій тканині синтезується велика кількість сигнальних речовин, зокрема, лептин, чинник некрозу пухлин α (ЧНП- α) [6], інтерлейкін-6 (ІЛ-6) [11], інтерлейкін-8 [4] і відповідні розчинні рецептори. Серед постійно зростаючої кількості описаних речовин, які секретуються адипоцитами, також слід назвати ангіотензиноген, ангіотензин-II, інгібітор активатора плазміногену 1 (РАІ-1), адипонектин, апелін.

* адреса для листування (Correspondence): Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 Україна.
E-mail: lzhravlyova@mail.ru

Варто відзначити, що прозапальні зміни залежать від локалізації жирової тканини. Концентрація деяких адипокінів та активність низки ферментів є вищою у вісцеральному жирі, ніж у підшкірній жировій тканині. У вісцеральному жирі превалює (порівняно з підшкірною жировою тканиною) продукція PAI-1, ангіотензиногену, ІЛ-6, більшими є співвідношення андрогени/естрогени, активність 17-гидроксистериддегідрогенази. У підшкірній жировій тканині переважає продукція адипонектину та лептину, вищою є активність ароматази.

Збільшення об'єму вісцеральної жирової тканини призводить до системного вивільнення білка резистину та проатерогенних інтерлейкінів. Підвищення рівня циркулюючих цитокінів пов'язано з розвитком інсулінорезистентності (ІР) м'язової тканини. Так, у дослідженні характеру розподілу жирової тканини (за даними магнітно-резонансної томографії) та функції мікроциркуляторного русла (відео-мікроскопічно) встановлено, що прозапальний стан організму асоційовано з вісцеральним типом ожиріння та збіднінням мікроциркуляторного русла [7].

Отже, біла жирова тканина є мішенню системи автокринних, паракринних та ендокринних сигнальних речовин. Існують декілька вказівок на те, що порушення регуляції синтезу та секреції адипоцитокінів впливає на розвиток метаболічних захворювань, таких як МС, ЦД2. Так, адипоцитокіни можуть бути сполучною ланкою, через яку ожиріння та ІР стають чинниками ризику ЦД2.

Патологічний зв'язок ожиріння та ЦД2 підтверджується багатьма дослідженнями. Надто наочно цей зв'язок демонструє 9-кратне збільшення ризику розвитку ЦД2 у чоловіків з індексом маси тіла понад 30 кг/м² [9]. Приблизно 80% хворих на ЦД2 мають абдомінальне ожиріння [9]. Особливе значення в розвитку цих патологій надається метаболічним розладам.

Поряд із відомими патогенетичними аспектами ЦД2, існує низка чинників, які вивчено недостатньо, у тому числі – вплив гормонів жирової тканини (адипоцитокінів).

Апелін – адипоцитокін, відомий своєю здатністю впливати на обмінні процеси. Доведено, що апелін секретується клітинами жирової тканини мишей і людей [3]. Доведено, що високі рівні апеліну в плазмі крові та підвищення експресії його жировою тканиною визначаються як у лабораторних тварин з ожирінням, гіперінсулінемією та гі-

перглікемією, так і в осіб з ожирінням та гіперінсулінемією і/або ЦД2.

Тому перспективним напрямком є ретельне дослідження участі адипоцитокінів у патогенезі ЦД2 та ожиріння. Вчасне виявлення зазначених порушень сприяє поліпшенню результатів діагностики даної патології, надто за наявності підвищеної маси тіла.

Мета дослідження – вивчення взаємозв'язків між показниками вуглеводного обміну та концентрацією апеліну в плазмі крові у хворих на ЦД2 залежно від трофологічного статусу.

Матеріали та методи

В ендокринологічному відділенні КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» міста Харкова було обстежено 32 хворих на ЦД2 (13 чоловіків і 19 жінок, середній вік 56,77±1,79 року). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, порівняних за віком і статтю.

Діагноз ЦД2 виставляли відповідно до класифікації ВООЗ (1999). Верифікація діагнозу ЦД2 ґрунтувалась на визначенні показників вуглеводного обміну. Вміст глюкози в сироватці крові натще (ГКН) визначали глюкозо-оксидантним методом, рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) в сироватці крові – методом твердофазного імуноферментного аналізу (набори DRG, США). Оцінку рівня ІР проводили за допомогою НОМА (homeostasis model assesment) – моделі оцінки гомеостазу з розрахунком індексу ІР (НОМА-ІР) за формулою: $\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{інсулін (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)}}{22,5}$. В усіх обстежених хворих на ЦД2 рівень HbA1c був <8,5%.

Оцінку трофологічного статусу проводили за рекомендаціями ВООЗ (1997) за індексом маси тіла (ІМТ). ІМТ визначали відношення маси тіла до квадрату зросту. За ІМТ 18,5-24,9 кг/м² масу тіла оцінювали як нормальну, за ІМТ 25,0 кг/м² і більше – як підвищену. Залежно від ІМТ хворих розподілили на 2 групи: І група – хворі на ЦД2 з нормальною масою тіла (n=15), ІІ група – хворі на ЦД2 із підвищеною масою тіла (n=17).

Рівень плазмового апеліну (С-термінального пептиду) визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Raybiotech» (США).

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізів із використанням пакетів програм Statistica версія 6.0.

Результати та їх обговорення

Результати визначення показників в осіб досліджуваної та контрольної груп наведено в **табл.**

Виявлені порушення свідчать, що незважаючи на підвищення показників вуглеводного обміну у всіх групах хворих, найгірше досягнення компенсації вуглеводного обміну мало місце в пацієнтів II групи з ЦД2 і підвищеною масою тіла.

Виявлено вірогідне підвищення рівня апеліну в плазмі крові хворих порівняно з показником контрольної групи ($p < 0,05$). Рівні апеліну значно підвищувалися у хворих на ЦД2 і були максимально високим у хворих із підвищеною масою тіла, що свідчить про ймовірну участь цього адипоцитокіну в патогенезі ЦД2 і прогресуванні його за наявності підвищеної маси тіла.

Наявність статистично вищих рівнів апеліну у хворих з ІР та ЦД2 підтверджує зв'язок цього адипоцитокіну із сигнальним шляхом інсуліну. Тобто, інсулін здатний контролювати секрецію апеліну та впливати на метаболізм завдяки опосередкованим ефектам [10].

Виявлено тісні кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну (**рис. 1, 2**) у хворих на ЦД2 із різним фенотипом, надто виражені між усіма показниками вуглеводного обміну в групі ЦД2 із підвищеною масою тіла, що дає змогу вважати, що підвищена маса тіла є додатковим чинником порушення вуглеводного обміну, який впливає на перебіг і прогресування патологічних змін за ЦД2.

Результати аналізу впливу апеліну на показники вуглеводного обміну в обох групах із ЦД2 продемонстрували позитивний ко-

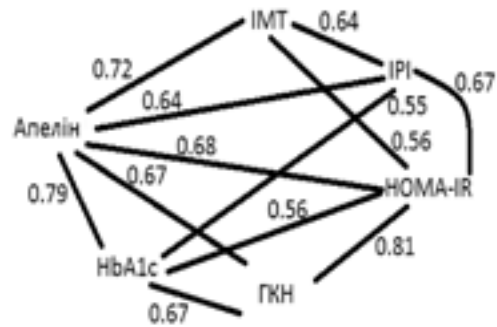


Рис. 1. Кореляційні зв'язки між ІМТ, показниками вуглеводного обміну та вмістом апеліну у хворих на ЦД2 із нормальною масою тіла.

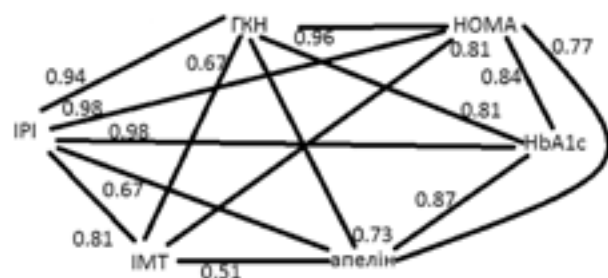


Рис. 2. Кореляційні зв'язки між ІМТ, показниками вуглеводного обміну та вмістом апеліну у хворих на ЦД2 із підвищеною масою тіла.

реляційний вплив цього адипоцитокіну на досліджувані показники.

У групі ЦД2 із нормальною масою тіла ці зв'язки були дещо слабшими або відсутніми, а в групі із ЦД2 і підвищеною масою тіла спостерігалась тенденція до посилення цих взаємодій.

За даними деяких авторів, інсулін безпосередньо залучено в механізми регуляції синтезу апеліну [8], він контролює в адипоцитах експресію генів, які відповідають за синтез апеліну, що підтверджується наявністю значущого позитивного кореляційного зв'язку рівнів апеліну та ІРІ в нашому дослідженні з більш тісним зв'язком у хворих із підвищеною масою тіла. Ці дані дають змогу вважати апелін допоміжним діагностичним маркером ІР.

Результати проведеного дослідження свідчать про підвищення рівня адипоцитокіну апеліну в сироватці крові всіх обстежених із ЦД2 і різним фенотипом, що пов'язано з уповільненням метаболізму, який негативно впливає на організм в цілому, сприяє розвитку та поглибленню пізніх ускладнень, є чинником незадовільної компенсації вуглеводного обміну, що врешті рещт призводить до погіршення перебігу та прогресування ЦД2.

Таблиця. Досліджувані показники у хворих на ЦД2 залежно від трофологічного статусу ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=20)	Група I (n=15)	Група II (n=17)
Вік, роки	42,55±0,73	55,07±2,89	57,5±2,3
Тривалість ЦД2, роки	-	12,13±1,54	10,1±2,0
Стать (ч/ж)	10/10	7/8	6/11
ІМТ, кг/м ²	21,75±0,20	23,18±0,4*	29,9±0,7**/**
ГКН, ммоль/л	4,98±0,06	8,68±0,53*	8,91±0,34*
НbA1c, %	5,83±0,07	7,24±0,16*	7,30±0,23*
ІРІ, мкОд/мл	3,70±0,29	9,21±0,47*	13,30±0,75**/**
НОМА-ІР	0,82±0,06	3,67±0,33*	5,39±0,45**/**
Апелін, пг/мл	171,0±8,2	262,8±8,3*	296,7±9,2**/**

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з групою I.

Висновки

1. У хворих на ЦД2 із нормальною масою тіла помірно підвищуються показники вуглеводного обміну та апеліну.
2. У хворих на ЦД2 із підвищеною масою тіла виявлено значне підвищення рівнів адипоцитокіну апеліну, тоді як показники вуглеводного обміну збільшувалися помірно. Ймовірно, у хворих на ЦД2 з ІМТ понад 25,0 кг/м² додатковим показником прогресування метаболічних змін і поглиблення ІР є гіперапелінемія.
3. Значущі кореляційні зв'язки між ІМТ, показниками вуглеводного обміну та адипоцитокіном апеліном в обох групах хворих можуть свідчити про взаємопотенціюючий вплив цих чинників на прогресування ЦД2, який посилюється зі збільшенням маси тіла.

Перспективи майбутніх досліджень

Необхідним є продовження досліджень у цьому напрямку з метою встановлення інших, не менш вагомих чинників появи та прогресування ЦД2, зокрема за наявності змін фенотипу.

Список використаної літератури

1. Івашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: Изд-во «Мед. информ. Агенство». 2011, 220 с. (Ivashkin V.T. Clinical variants of metabolic syndrome. M. «Med. Inform. Agentstvo». 2011. 220 p.)
2. Фадеев Г.Д. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестными // Вестник клуба Панкреатологов. 2010, № 1, 21-25. (Fadeenko G.D. Steatosis of the pancreas within limits of metabolic syndrome: equation with many unknown quantities // Vestnik kluba Pankreatologov. 2010, N 1, 21-25).
3. Boucher J.A., Masri B., le Daviaud D. et. al. Newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity // Endocrinology. 2005, 146, N 4, 1764-1771.
4. De Alvaro C., Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M. Tumor necrosis factor alpha produced insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in ap38 MARK-dependent manner // J. Biol. Chem. 2004, 279, 17070-17078.
5. Fruhberg G., Gomes-Ambrosi J., Muruzabal F.J. et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation // Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab. 2001, 280, E827-E847.
6. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance // Science. 1993, 259, 87-91.
7. Leeper N.J., Tedesco M.M., Kojima Y. et al. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2009, 296, N 5, 1329-1335.
8. Li L., Yang G., Li Q. et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2006, 114, 544-548.
9. Weinstein A.R., Sesso H.D., Lee I.M. et al. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women // JAMA. 2004, 292, 1188-1194.
10. Yue P., Jin H., Aillaud-Manzanera M. et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2009, 298, 59-67.

11. Yudkin J.S., Kumari M., Humphries S.E., Mohammed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? // Atherosclerosis. 2000, 148, 209-214.

(Надійшла до редакції 23.03.2015 р.)

Гиперапелінемія – дополнительный диагностический маркер сахарного диабета 2-го типа

Л.В. Журавлева, Ю.А. Шеховцова

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Цель исследования – изучение взаимосвязей между показателями углеводного обмена и концентрацией апелина в плазме крови у больных сахарным диабетом 2-го типа с различным фенотипом. **Материалы и методы.** Обследованы 32 больных сахарным диабетом 2-го типа с различным фенотипом (13 мужчин и 19 женщин, средний возраст 56,77±1,79 года). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. **Результаты.** Выявлены достоверное повышение содержания этого адипоцитокина и наличие значимых корреляционных связей между индексом массы тела, апелином и показателями углеводного обмена. **Выводы.** Повышенный уровень апелина в крови и связь этого адипоцитокина с антропометрическими показателями и показателями углеводного обмена дают возможность предположить, что при повышенной массе тела активируются механизмы влияния гормонов жировой ткани на метаболический статус при сахарном диабете 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, апелин, индекс массы тела, повышенная масса тела.

Hyperapelinemia: an additional diagnostic marker for type 2 diabetes mellitus

L.V. Zhuravlyova, Y.A. Shekhovtsova

Kharkiv National Medical University

Summary. The purpose of the present study was to determine the correlations between the indices of carbohydrate metabolism and concentrations of apelin in blood plasma of patients with type 2 diabetes mellitus with different phenotype. **Materials and methods.** A total of 32 patients with type 2 diabetes mellitus of different phenotype (13 males and 19 females, mean age 56,77±1,79 years) have been followed up. The control group included 20 healthy individuals. **Results.** Significantly elevated levels of the adipocytokine apelin were found, as well as significant correlations between body mass index, apelin and parameters of carbohydrate metabolism. **Conclusions.** Increased blood levels of apelin and correlations between this adipocytokine with anthropometric parameters and indices of carbohydrate metabolism suggest that elevated body weight activates and exacerbates the impact of adipose tissue hormones on metabolic status in type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, apelin, body mass index, increased body weight.

Гіпопінеалізм як чинник розвитку метаболічного синдрому

Т.В. Міщенко,
О.І. Гладких,
В.В. Полторак,
Л.О. Бондаренко

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

Резюме. На молодих статевозрілих самцях кроля встановлено, що на тлі гіпопінеалізму, індукованого тривалим (протягом 5 міс.) цілодобовим освітленням (удень – сонячне світло, уночі – електричне, з інтенсивністю 30-40 люкс), розвивається такий комплекс складових метаболічного синдрому: абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози та артеріальна гіпертензія. Причому динаміка змін показників даних порушень є неоднозначною: через 2 місяці після початку експерименту відбувається найвище зростання базальної інсулінемії, через 3 місяці – маси абдомінально-вісцерального жиру, через 5 місяців – рівня глюкози в сироватці крові та артеріального тиску.

Ключові слова: гіпопінеалізм, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, ожиріння, артеріальна гіпертензія.

Гіпопінеалізм є нейроендокринним захворюванням, що його 1969 року було охарактеризовано А.М. Хелімським «хворобливий стан, який виникає внаслідок зниження рівня секреції всіх гормонів і гормонодів епіталамо-епіфізарної ділянки» [1]. У наших попередніх дослідженнях встановлено, що тривале цілодобове освітлення невеликої інтенсивності (30-40 люкс) викликає в піддослідних кролів виражені зміни функціонування пінеальної залози, що через 1-2 місяці цілодобової світлової експозиції характеризуються як диспінеалізм (зниження біосинтезу мелатоніну, що супроводжується порушеннями морфо-функціонального стану та початковою стадією прискороного апоптозу пінеалоцитів), а після 3-5 місяців – як гіпопінеалізм (супресія

функціональної активності пінеальної залози внаслідок прогресуючої втрати гормонпродукуючих клітин) [2, 3]. На тлі гіпопінеалізму нами також було виявлено порушення ліпідного спектру крові, а саме: збільшення концентрації в крові загальної холестерину, холестерину у складі ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності поряд зі значним зниженням рівня холестерину в складі ліпопротеїнів високої щільності, підвищення рівня тригліцеридів [4], а також дисбаланс окремих фракцій фосфоліпідів [5], що складало підґрунтя розвитку ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу [6, 7].

Асоційований із ризиком розвитку серцево-судинних захворювань і цукрового діабету 2-го типу кластер метаболічних порушень, який складають абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність і гіперінсулінемія, атерогенна дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, визначається як метаболічний синдром (МС) [8, 9]. Сьогодні

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Артема, 10, м. Харків, 61002, Україна, e-mail: chropo@bk.ru

вивчення етіології та патогенезу МС становить сучасний, пріоритетний напрямок наукових досліджень порівняно з оцінкою прогностичного значення МС для ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань і діабету [10]. Це зумовлено відсутністю консенсусу в питанні ключової ланки (інсулінорезистентність або абдомінальне ожиріння) ініціації та прогресування цього захворювання, невизначеністю послідовності включення окремих складових МС до патологічного процесу та головних нейроендокринних механізмів, через які реалізується програма запуску патологічного процесу, що призводить до маніфестації МС [11, 12].

Останніми роками численними дослідженнями зв'язку мелатоніну зі складовими МС отримано докази прямого або опосередкованого впливу мелатоніну на регуляцію маси тіла, метаболізм вуглеводів, рівень артеріального тиску, але дотепер роль мелатоніну в патогенезі МС залишається невизначеною [13, 14]. Так, існуючими клінічними дослідженнями добового ритму мелатоніну в пацієнтів із діагностованим МС та в здорових осіб різниці в нічному рівні мелатоніну, його денній концентрації або загальній продукції не виявлено [15]. На противагу цьому, результати досліджень [16, 17] вказують на зниження піку секреції мелатоніну в нічний час у пацієнтів із МС, що суперечить даним [18], згідно з якими в пацієнтів із МС різних вікових груп, включаючи осіб похилого та старечого віку, має місце посилення нічної екскреції 6-оксимелатонін-сульфату (6-ОМС) із сечею, на підставі чого автори зробили висновки про наявність гіперсекреції мелатоніну пінеальною залозою. Вищенаведені праці складно зіставити, оскільки в організації досліджень є низка відмінностей (використання діагностичних критеріїв International Diabetes Federation, 2005 або Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program, 2003 для верифікації МС; неоднорідність груп за віковим і статевим складом або відсутність диференціації за останньою ознакою взагалі, методами та біологічним матеріалом для визначення концентрації мелатоніну). З іншого боку, експериментальними дослідженнями комплексних наслідків супресії нічного синтезу та секреції мелатоніну пінеальною залозою показано, що перебування самців щура в умовах цілодобового освітлення різної інтенсивності протягом 2 тижнів призводить до порушення циркадного патерну мелатоніну, глюкози, молочної кислоти та кортикостерону в крові [19], а утримування таких тварин

в умовах тривалого цілодобового освітлення, причому як природних (період «білих ночей» у Карелії), так і штучно створених, провокує розвиток абдомінального ожиріння, гіперінсулінемії, глюкозурії, гіперхолестеринемії, гіперглікемії, гіпербеталіпопротеїнемії, які автори схильні розглядати як складові МС [20]. Проте автори не наводять даних стосовно артеріального тиску, а також морфо-функціонального стану та гормональної активності пінеальної залози.

З огляду на вищевикладене метою даного дослідження було вивчення особливостей маніфестації основних складових МС на тлі гіпопінеалізму, індукованого тривалим цілодобовим освітленням, та експериментальне підтвердження того, що гіпопінеалізм слід розглядати як самостійний і потужний чинник ризику розвитку МС.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на 19 молодих статевозрілих (4-5 міс.) самцях кроля. Контрольних тварин утримували в умовах природної зміни дня та ночі, для піддослідних тварин було створено режим цілодобового освітлення (вдень – природне сонячне світло, вночі – електричне освітлення інтенсивністю 30-40 люкс). Дослідження тривало 5 місяців.

В усіх тварин протягом експерименту щомісячно визначали масу тіла, вимірювали систолічний артеріальний тиск (САТ) на центральній артерії вуха за методом [21] у нашій модифікації [22], брали зразки крові з крайової вени іншого вуха для подальших біохімічних і гормональних досліджень.

Рівень інсуліну в сироватці крові натще визначали імуноферментним методом із використанням набору реактивів «Insulin ELISA» (DRG Instruments GmbH, Німеччина) за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 3200 («Awareness», США). Для даного набору реактивів перехресна реакція антитіл до інсуліну людини з інсуліном кроля складає 63%, причому амінокислотна послідовність молекули інсуліну людини відрізняється від такої кроля лише варіацією в 30-му положенні В-ланцюга [23]. Стан глюкозного гомеостазу оцінювали на підставі визначення рівня глюкози в сироватці крові натще глюкозооксидазним методом із використанням ферментативного аналізатора «Ексан-Г» (Литва), а також під час орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) із навантаженням глюкозою в дозі 1 г/кг маси тіла. Перед і після перорального введення глюкози через 30, 60, 120 і 180 хвилин її концентрацію визначали у

Оригінальні дослідження

венонній крові. Глікемічну реакцію в ОТТГ оцінювали за показниками площі під глікемічними кривими, яку розраховували за допомогою програми «Mathlab». Як показник інсулінорезистентності використовували гіперінсулінемію натще та НОМА-індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) [24]. Евтаназію піддослідних тварин проводили під наркозом відповідно до умов, зазначених у методичних рекомендаціях МОЗ України, та загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах, узгоджених із Положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовували для експериментальних та інших наукових цілей» [25]. Під час розтину в контрольних і піддослідних тварин визначали масу абдомінально-вісцерального жиру в результаті поєднання показників маси епідидимального, ретроперитонеального та мезентеріального жиру.

Отримані вибірки перевіряли на розподіл відповідно до нормального закону за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Статистичну обробку даних проводили з використанням *t*-критерію Стьюдента. Результати наведено у вигляді \pm (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного). Розходження вважали статистично значущими за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У тварин контрольної групи протягом 5 місяців статистично значуще не змінювались показники концентрації інсуліну, глюкози та артеріального тиску, площі під глікемічною кривою, НОМА-IR (дані не наведено), проте поступово зростала маса тіла з $3,0 \pm 0,1$ кг до $3,7 \pm 0,1$ кг ($p < 0,001$) і маса абдомінально-вісцерального жиру, показник якої становив $53,2 \pm 4,3$ г на початку і $80,7 \pm 4,6$ г наприкінці експерименту ($p < 0,05$).

Динаміку змін маси тіла піддослідних тварин під час проведення експерименту наведено в **таблиці 1**. Впродовж дослідження даний параметр змінювався відносно свого показника у вихідному стані неоднозначно. Через 1 місяць від початку експерименту маса тіла кролів залишалася незмінною порівняно з величиною у вихідному стані. Внаслідок утримання піддослідних тварин в умовах цілодобового освітлення протягом 2 і 3 місяців було зареєстровано зростання показника їх загальної маси тіла на 26,7% і 53,3% відповідно. Через 4 місяці після початку дослідження даний параметр у кролів піддослідної групи статистично значуще не відрізнявся від величини у вихідному стані, проте наприкінці

експерименту (через 5 місяців цілодобової світлової експозиції) перевищував її на 33,3%.

Як видно з таблиці 1, зміни маси абдомінально-вісцерального жиру у тварин піддослідної групи відбувалися паралельно зі змінами загальної маси тіла. Встановлено, що через 1 місяць цілодобового освітлення показник маси абдомінально-вісцерального жиру кролів статистично не змінювався. Внаслідок утримання тварин в умовах експерименту протягом 2 і 3 місяців даний параметр виражено зростав, перевищуючи величину у вихідному стані на 458,3% і 595,3% відповідно. Проте через 4 і 5 місяців цілодобової світлової експозиції маса абдомінально-вісцерального жиру кролів піддослідної групи збільшувалася лише на 155,3% і 215,8% відповідно порівняно з показником тварин контрольної групи, умовно прийнятого за 100%.

Наведені дані свідчать, що гіпопінеалізм слід розглядати як одну з причин розвитку абдомінального ожиріння та, відповідно, збільшення загальної маси тіла. Встановлено, що пік накопичення абдомінально-вісцеральної жирової тканини в умовах тривалого цілодобового освітлення припадає на 3-й місяць після початку світлової експозиції.

Вивчення динаміки показників вуглеводного метаболізму в умовах даного експерименту показало (**табл. 2**), що рівень глюкози в сироватці крові натще в піддослідних кролів не мав відхилень від норми протягом 1-4 місяців від початку експерименту, незважаючи на виявлену тенденцію до збільшення через 1 місяць і вірогідне зростання цього показника на 32,9% через 4 місяці порівняно з даними у вихідному стані, оскільки абсолютні значення були в межах фізіологічного коридору коливань, верхню

Таблиця 1. Динаміка змін маси тіла та абдомінально-вісцерального жиру в кролів із гіпопінеалізмом

Група, кількість тварин	Умова експерименту	Маса тіла, кг	Маса абдомінально-вісцерального жиру, г
I n=10	Вихідний стан (природна зміна дня та ночі)	$3,0 \pm 0,1$	$53,2 \pm 4,3$
II n=5	Цілодобове освітлення 1 місяць	$3,0 \pm 0,1$	$59,5 \pm 11,5$
III n=5	2 місяці	$3,8 \pm 0,2$ $p_{I-III} < 0,05$	$297,0 \pm 25,3$ $p_{I-III} < 0,001$
IV n=5	3 місяці	$4,6 \pm 0,2$ $p_{I-IV} < 0,001$	$369,9 \pm 13,6$ $p_{I-IV} < 0,001$
V n=5	4 місяці	$3,4 \pm 0,2$	$135,8 \pm 12,0$ $p_{I-V} < 0,001$
VI n=5	5 місяців	$4,0 \pm 0,2$ $p_{I-VI} < 0,001$	$168,0 \pm 15,0$ $p_{I-VI} < 0,001$

межу якого визначено як 6 ммоль/л. Подовження тривалості цілодобового освітлення до 5 місяців викликало в кролів піддослідної групи подальше зростання концентрації глюкози в сироватці крові натще – даний показник перевищував величину у вихідному стані вже на 44,5%. Проте, на нашу думку, навряд чи є підстава стверджувати про наявність базальної гіперглікемії в кролів із гіпопінеалізмом через 5 місяців після початку цілодобового освітлення, оскільки попри встановлене підвищення вміст глюкози лише незначно перевищував верхню межу фізіологічних коливань, притаманних цьому виду тварин [26].

Щодо змін концентрації інсуліну в сироватці крові в кролів із гіпопінеалізмом встановлено, що через 1 місяць після початку експерименту рівень інсуліну в сироватці крові статистично значуще не змінювався. Після перебування піддослідних тварин в умовах цілодобової світлової експозиції протягом 2 місяців зареєстровано значуще підвищення концентрації інсуліну – на 324,1% відносно показника у вихідному стані, але через 3 місяці від початку експерименту зростання рівня даного гормону мало менш виражений характер, перевищуючи величину у вихідному стані лише на 47,3%. Надалі, через 4 і 5 місяців освітлення в темну пору доби, рівні інсуліну в крові піддослідних тварин статистично значуще не відрізнялись від контрольних величин. Утім виявлені зміни концентрації інсуліну після 4 і 5 місяців цілодобового освітлення з огляду на виявлені особливості коливань рівня даного гормону в попередні терміни спостереження не можна розглядати як динамічний процес відновлення нормального функціонування ендокринної частини підшлункової залози. Гістологічними та морфометричними дослідженнями даного органа цих тварин показано, що після занадто високої напруги β-клітин на початку розвитку патологічного процесу виникають і поглиблюються з часом деструктивні процеси передусім в ендокринній частині підшлункової залози, на що вказують визначені прогресуюча загибель острівців Лангерганса (кількість наприкінці експерименту складала лише 29,5% від норми) та їх спустошення внаслідок вираженого зменшення кількості β-клітин. Причому останнє відбувалося на тлі деградації клітинної структури інсулінпродукуючого апарату та функціонального перенапруження β-клітин зі збереженою морфологією [27].

Наведені дані з огляду на той факт, що МС вважається преморбідним станом цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2), привертають особливу увагу. Як відомо, клінічну маніфестацію ЦД 2 пов'язано із суттєвим зниженням кількості пан-

Таблиця 2. Динаміка змін рівнів глюкози, інсуліну в сироватці крові натще та HOMA-IR у кролів із гіпопінеалізмом

Група тварин	Умова експерименту	Концентрація глюкози, ммоль/л	Концентрація інсуліну, мкМО/мл	HOMA-IR, ум. од.
I	Вихідний стан (природна зміна дня та ночі)	n=14 4,47±0,20	n=9 15,30±2,10	n=9 2,68±0,25
II	Цілодобове освітлення 1 місяць	n=12 5,16±0,26 0,05 < p _{II} < 0,1	n=10 17,06±1,72	n=10 4,02±0,52 p _{II} < 0,05
III	2 місяці	n=12 3,92±0,38	n=8 64,88±7,71 p _{III} < 0,001	n=8 10,95±0,79 p _{III} < 0,001
IV	3 місяці	n=7 4,80±0,38	n=10 22,53±2,50 p _{IV} < 0,05	n=7 4,63±0,34 p _{IV} < 0,001
V	4 місяці	n=5 5,94±0,15 p _V < 0,05	n=5 17,46±1,87	n=5 4,56±0,39 p _V < 0,001
VI	5 місяців	n=6 6,46±0,28 p _{VI} < 0,001	n=6 19,03±2,31	n=6 5,38±0,54 p _{VI} < 0,001

креатичних β-клітин. Йому притаманний прогресуючий характер, а саме спонтанна еволюція відносної інсулінової недостатності до абсолютного дефіциту інсуліну на тлі персистентної інсулінорезистентності [28]. Тобто, наведені результати дослідження змін функціональної активності панкреатичних β-клітин, поряд зі встановленими морфологічними порушеннями структури острівців Лангерганса [27] та в поєднанні з посиленням стану інсулінорезистентності (дані наведено нижче) під час розвитку основних складових МС на тлі гіпопінеалізму, деякою мірою є подібними до детермінуючих патогенетичних складових ЦД 2 в людини.

З огляду на визначені особливості змін рівнів глюкози та інсуліну в кролів із гіпопінеалізмом можна припустити можливість розвитку в них порушення толерантності до глюкози, у зв'язку з чим тваринам, яких утримували в різних світлових режимах протягом 5 місяців, було проведено ОТТГ із паралельним визначенням вмісту інсуліну в сироватці крові. Результати наведено на **рисунку**.

За результатами ОТТГ встановлено, що у тварин із гіпопінеалізмом рівень глюкози протягом усього тесту був статистично значуще вищим за відповідний показник контрольної групи. Проте особливу увагу привертає перевищення глікемії через 120 хв після навантаження глюкозою як базального рівня піддослідної групи (7,12±0,27 ммоль/л проти 5,75±0,13 ммоль/л, p < 0,001), так і глікемії контрольної групи у відповідний термін після навантаження

Оригінальні дослідження

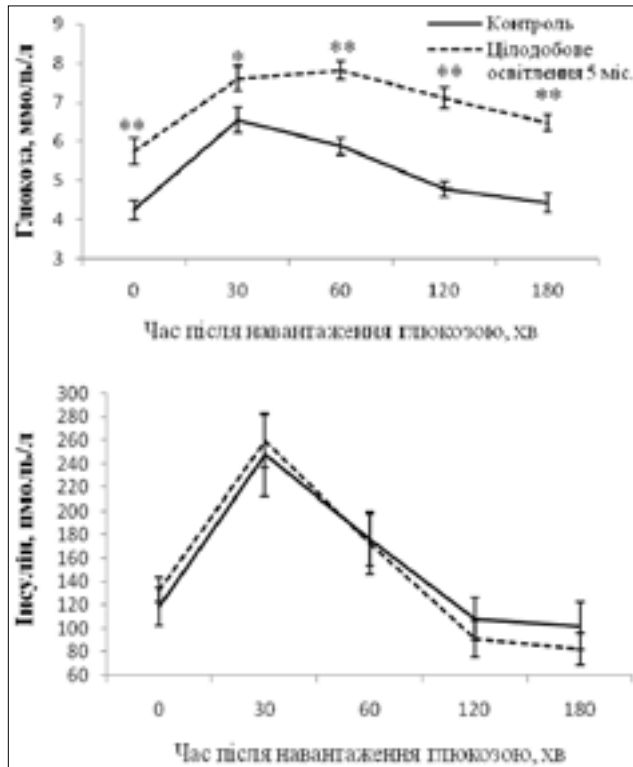


Рис. Глікемія, рівень інсуліну в сироватці крові під час проведення ОТТГ у кролів із гіпопінеалізмом, індукованим цілодобовим освітленням: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

($7,12 \pm 0,27$ ммоль/л проти $4,78 \pm 0,18$ ммоль/л, $p < 0,001$), оскільки неповернення рівня глюкози під час ОТТГ до базальної концентрації саме за цей часовий проміжок є класичною ознакою інтолерантності до глюкози. Додатковим підтвердженням існування порушень у метаболічному сигналінгу інсуліну в кролів із гіпопінеалізмом, індукованим тривалим цілодобовим освітленням, є збільшення площі під глікемічною кривою в піддослідних тварин до $1289,0 \pm 28,0$ ммоль/л \cdot хв $^{-1}$ ($p < 0,001$) порівняно з показником контрольної групи, який склав $944,3 \pm 19,5$ ммоль/л \cdot хв $^{-1}$.

Визначено рівні глюкозостимульованої секреції інсуліну. Встановлено, що під час тесту інсулінемія між групами статистично значуще не різнилася. Вірогідне зростання базальної

глікемії та рівнів глюкози після навантаження (ОТТГ) в піддослідній групі порівняно з показниками контрольних тварин свідчить про наявність інсулінорезистентності та, відповідно, відносної інсулінової недостатності в кролів із гіпопінеалізмом. Крім того, подібний характер змін інсулінемії, поряд з означеними груповими відмінностями в глікемії під час ОТТГ, вказують на відсутність компенсаторної реакції панкреатичних β -клітин у відповідь на індуковану навантаженням глюкозою більш виражену гіперглікемію у тварин піддослідної групи.

На підставі розрахунку індексу інсулінорезистентності виявлено, що через 1 і 2 місяці цілодобового освітлення даний параметр зростав на 50% і 308,5% ($p < 0,05$ і $p < 0,001$) відповідно порівняно з вихідною величиною. Надалі, через 3 і 4 місяці цілодобової світлової експозиції НОМА-IR у піддослідних тварин із гіпопінеалізмом зменшувався, проте статистично значуще перевищував показник у вихідному стані на 72,8% і 70,1% ($p < 0,001$ в обох випадках), а вже через 5 місяців зростав індекс інсулінорезистентності на 100,7% ($p < 0,001$) відносно вихідної величини.

Виявлені особливості змін параметрів вуглеводного обміну в динаміці розвитку гіпопінеалізму вказують, що ініціація інсулінорезистентності в поєднанні з компенсаторною гіперінсулінемією на етапі диспінеалізму (через 1-2 місяці цілодобового освітлення) складає підґрунтя для надмірної стимуляції та тривалого зниження потенційної спроможності панкреатичних β -клітин у кролів із гіпопінеалізмом (через 3-5 місяців цілодобового освітлення), що врешті решт призводить до розвитку інтолерантності до глюкози та посилення інсулінорезистентності.

Динаміку САТ у контрольних і піддослідних кролів наведено в **таблиці 3**.

У контрольних тварин, яких протягом 5 місяців утримували в умовах природної зміни дня та ночі, показники САТ статистично не змінювались. Водночас у піддослідних кролів, яких утримували в умовах цілодобового освітлення,

Таблиця 3. Динаміка систолічного артеріального тиску (мм рт. ст.) в кролів із гіпопінеалізмом

Група тварин	Умова дослідження	Вихідний стан	Термін спостереження, міс.				
			1	2	3	4	5
I	Контроль	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5
		$50,0 \pm 0,7$	$51,6 \pm 0,9$	$49,2 \pm 1,6$	$51,7 \pm 1,3$	$51,2 \pm 1,4$	$50,6 \pm 0,9$
II	Цілодобове освітлення	n = 14	n = 11	n = 12	n = 10	n = 6	n = 6
		$51,8 \pm 0,8$	$50,7 \pm 0,9$	$52,2 \pm 0,9$	$51,1 \pm 1,1$	$55,7 \pm 0,3^*)$ $P_{I-II} < 0,05$	$58,2 \pm 1,2^{**})$ $P_{I-II} < 0,05$

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ порівняно з показником у вихідному стані.

через 4 і 5 місяців після початку експерименту зареєстровано зростання САТ відповідно на 8,8% і 15,0%. Враховуючи результати проведеного раніше дослідження змін циркадного ритму САТ у кролів із гіпопінеалізмом, індукованим тривалим цілодобовим освітленням, а саме нівелювання добового ритму САТ внаслідок порушення природного циклу світло/темрява [29], можна зазначити, що отримані дані свідчать про розвиток артеріальної гіпертензії, яка проявляється переважно в недостатньому зниженні артеріального тиску саме в нічний час, тобто за типом «non-dipper».

Отже, на підставі вивчення динаміки змін показників, що характеризують окремі складові МС, виявлено таку послідовність подій на тлі розвитку гіпопінеалізму: через 2 місяці після початку експерименту відбувається найвище зростання базального рівня інсуліну в крові, через 3 місяці – маси абдомінально-вісцерального жиру, через 5 місяців – концентрації глюкози в крові та артеріального тиску.

Отримані дані свідчать, що дефіцит мелатоніну в організмі першочергово відображається на гормональній активності панкреатичних β-клітин. Надмірну стимуляцію інсулінпродукуючого апарату за гіпопінеалізму, ймовірно, зумовлено поєднанням перебігу двох патологічних процесів. Перший, на нашу думку, полягає в недостатньому гальмуванні мелатоніном (у зв'язку з його дефіцитом) секреції інсуліну панкреатичними β-клітинами вже на стадії диспінеалізму, оскільки визначено рецептор-опосередкований супресивний ефект мелатоніну на продукцію інсуліну β-клітинами острівців Лангерганса [30, 31] і припускається існування функціонального антагонізму між мелатоніном та інсуліном [32]. Другий пов'язано з розвитком інсулінорезистентності на тлі гіпопінеалізму, оскільки компенсаторна реакція на зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну призводить до гіперінсулінемії. Персистентна напруга функціонального стану інсулінпродукуючого апарату є підґрунтям для прогресуючої загибелі β-клітин [27]. Надалі розвивається абдомінальне ожиріння, проявляються ознаки дисліпідемії [4], наслідком чого є серйозні патологічні порушення в серцево-судинній системі – ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертензія, атеросклероз та ішемія міокарда [6, 33-35].

Отже, на підставі наведених даних можна стверджувати, що гіпопінеалізм, індукований тривалою дією світла в темну пору доби, слід розглядати як самостійний і потужний чинник розвитку визначальних складових МС.

Висновки

1. На тлі тривалого гіпопінеалізму розвивається комплекс складових метаболічного синдрому: абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози та артеріальна гіпертензія.
2. Гіпопінеалізм слід розглядати як самостійний і досить потужний чинник, що провокує розвиток метаболічного синдрому на тлі стандартного харчування.

Список використаної літератури

1. Хелимский А.М. Эпифиз (шишковидная железа) // М.: Медицина, 1969. 183 с. (Khelinsky A.M. Epiphysis (pineal gland) // M.: Meditsina, 1969. 183 p.).
2. Губина-Вакулик Г.И., Бондаренко Л.А., Сотник Н.Н. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы // Усп. геронтол. 2007, 20, № 1, 92-95. (Gubina-Vakulik G.I., Bondarenko L.A., Sotnik N.N. Prolonged twenty-four-hour light as a factor of accelerated aging of the pineal gland // Usp. gerontol. 2007, 20, N 1, 92-95).
3. Бондаренко Л.А., Губина-Вакулик Г.И., Сотник Н.Н., Геворкян А.Р. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов // Пробл. эндокрин. патологии. 2005, № 4, 38-45. (Bondarenko L.A., Gubina-Vakulik G.I., Sotnik N.N., Gevorkyan A.R. Effect of permanent light on twenty-four-hour melatonin rhythm and structure of rabbit pineal gland // Probl. endocrin. patologii. 2005, N 4, 38-45).
4. Кузьмина И.А., Бондаренко Л.А. Влияние гипопинеализма на биоритмы показателей липидного спектра крови у кроликов // Буков. мед. віс. 2006, № 4, 93-96. (Kuz'minova I.A., Bondarenko L.A. Influence of hypopinealism on biorhythms of blood lipid spectrum indices in rabbits // Bukov. med. vis. 2006, N 4, 93-96).
5. Бондаренко Л.А., Бабенко Н.А. Влияние длительного круглосуточного освещения на спектр фосфолипидов в сыворотке крови кроликов // Рос. физиол. журн. им. Сеченова. 2006, 92, № 3, 318-323. (Bondarenko L.A., Babenko N.A. Effect of prolonged twenty-four-hour light on phospholipid spectrum in rabbit blood serum // Ros. fisiol. zhurn. im. Setshenova. 2006, 92, N 3, 318-323).
6. Караченцев Ю.И., Бондаренко Л.А., Кондаков И.К. и др. Пинеальная железа и эндотелиальная дисфункция аорты: фотобиологические аспекты // Пробл. эндокрин. патологии. 2004, № 4, 49-58. (Karachentsev Yu. I., Bondarenko L.A., Kondakov I.K. et al. Pineal gland and aortic endothelial dysfunction: photobiologic aspects // Probl. endocrin. patologii. 2004, N 4, 49-58).
7. Кондаков И.К., Гальчинська В.Ю., Бондаренко Л.А. та ін. Роль светового стресса в прискороному розвитку експериментального атеросклерозу // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика. К., 2004, 13, № 3, 168-175. (Kondakov I.K., Gal'chyn's'ka V. Yu., Bondarenko L.A. et al. Role of light stress in accelerated development of experimental atherosclerosis // Zb. nauk. prats spivrobot. NMAPO im. P.L. Shupyk. K., 2004, 13, N 3, 168-175).
8. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988, 37, 1595-607.
9. Alberti K.G.M.M. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // Circulation. 2009, 120, 1640-1645.
10. Reaven G.M. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? (Review) // J. Intern. Med. 2011, 269, 127-136.
11. Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C. et al. Clinical management of metabolic syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management // Circulation. 2004, 109, 551-556.

Оригінальні дослідження

12. Бутрова С.А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2009, 2, № 20, 82-84. (Butrova S.A. Visceral obesity – key link of metabolic syndrome // Mizhnarodnii endocrinologichnyi zhurnal. 2009, 2, N 20, 82-84).
13. Nduhirabandi F, du Toit E.F, Lochner A. Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? (REVIEW) // Acta Physiol. 2012, 205, 209-223.
14. Srinivasan V, Ohta Y, Espino J. at al. Metabolic syndrome, its pathophysiology and the role of melatonin // Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery. 2013, 7, 11-25.
15. Robeva R., Kirilov G., Tomova A. Melatonin-insulin interactions in patients with metabolic syndrome // J. Pineal Res. 2008, 44, 52-56.
16. Джериева И.С., Рапопорт С.И., Волкова Н.И. Связь между содержанием инсулина, лептина и мелатонина у больных с метаболическим синдромом // Клин. медицина. 2011, № 6, 46-49. (Dzheriyeva I.S., Rapoport S.I., Volkova N.I. Interaction between insulin, leptin and melatonin in patients with metabolic syndrome // Clin. Meditsina. 2011, N 6, 46-49).
17. Corbalan-Tutau D., Madrid J.A., Nicolas F, Garaulet M. Daily profile in two circadian markers «melatonin and cortisol» and associations with metabolic syndrome components // Physiol. Behav. 2014, 123, P. 231-235.
18. Баллюзек М.Ф., Гриненко Т.Н., Кветная Т.В. Роль мелатонина в развитии метаболического синдрома // Клин. медицина. 2009, № 6, 26-31. (Ballyuzek M.F., Grinenko T.N., Kvetnaya T.V. Melatonin role in metabolic syndrome development // Clin. Meditsina. 2009, N 6, 26-31).
19. Dauchy R.T., Dauchy E.M., Tirrell R.P. et al. Dark-phase light contamination disrupts circadian rhythms in plasma measures of endocrine physiology and metabolism in rats // Comp. Med. 2010, 60, N 5, 348-356.
20. Виноградова И.А. Влияние светового режима на развитие метаболического синдрома у крыс в процессе старения // Усп. геронтол. 2007, 20, № 2, 70-75. (Vinogradova I.A. Effect of light regimen on the metabolic syndrome development // Usp. Gerontol. 2007, 20, N 2, 70-75).
21. Grant R.T., Rothschild P. A device for estimating blood-pressure in the rabbit // J. Physiology. 1934, 81, 265-269.
22. Патент № 83426 Україна, МПК А61В 5/022, G01L 7/02. Пристрій для вимірювання артеріального тиску у кролів. Міщенко Т.В., Бондаренко Л.О. Опубл. 10.09.2013, Бюл. № 17, 2013. (Patent № 83426 Ukraine, IPC A61B 5/022, G01L 7/02. Пристрій for measuring arterial pressure in rabbits. Mishchenko T.V., Bondarenko L.O. Publ. 10.09.2013, Bul. N 17, 2013.).
23. Шрейбер В. Патогіологія желез внутренней секреции. Прага: Авитсенум, 1987. 493 с. (Shreiber V. Pathophysiology of endocrine glands. Praha: Avitsenum, 1987. 493 p.).
24. 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.
25. Резніков О.Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. 2003, 8, № 1, 142-145. (General ethnic principles of experiments on animals // Endocrinologiya. 2003, 8, N 1, 142-145).
26. The biology of the laboratory rabbit / eds. Manning P.J., Ringler D.H., Newcomer C.E., 2nd ed., Academic Press Inc., San Diego, 1994. 483 p.
27. Бондаренко Л.О., Сергієнко Л.Ю., Черевко Г.М., Міщенко Т.В. Динаміка структурних змін підшлункової залози при тривалому експериментально індукованому гіпопінеалізмі // Пробл. ендокрин. патології. 2014, 2, 57-64. (Bondarenko L.O., Serhienko L. Yu., Cherevko H.M., Mishchenko T.V. Dynamics of structural changes in the pancreas in prolonged experimentally induced hypopinealism // Probl. endocrine. patologii. 2014, N 2, 57-64).
28. Бондаренко Л.О., Міщенко Т.В. Довові особливості змін артеріального тиску у кролів із гіпопінеалізмом, індукованим тривалим цілодобовим освітленням // Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології (Дванадцяті Данилевські читання): матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Харків 14-15 березня 2013 р.), 2013, 23-25. (Bondarenko L.O., Mishchenko T.V. Twenty-four-hour peculiarities of changes in arterial pressure of rabbits with hypopinealism, induced by prolonged twenty-four-hour light // Achievements and perspectives of experimental and clinical endocrinology (Dvanadtsati Danilevsky tsytannia): mater. nauk.-prakt. konf. Z mizhnar. uchastyu (Kharkiv 14-15 march 2013), 2013, 23-25).
29. Коркушко О.В., Бондаренко Л.О., Шатило В.Б. и др. Функциональная недостаточность эпифиза и артериальная гипертензия (экспериментально-клиническое исследование) // «Журнал АМН України». 2008, № 2, 373-381. (Korkushko O.V., Bondarenko L.O., Shatilo V.B. et al. Functional insufficiency of the epiphysis and arterial hypertension // Zhurnal AMN Ukrainy. 2008, N 2, 373-381).
30. Бондаренко Л.О., Кондаков І.К., Гладкова А.І. та ін. Гіпопінеалізм як чинник прискореного старіння серцево-судинної системи // Бук. мед. віс. 2009, 13, № 4, 41-45. (Bondarenko L.O., Kondakov I.K., Gladkova A.I. et al. Hypopinealism as factor of accelerated aging of cardiovascular system // Bukov. med. vis. 2009, 13, N 4, 41-45).
31. Бондаренко Л.А. Новые подходы к изучению патогенеза болезней цивилизации: роль пинеальной железы // В кн. 100 избранных лекций по эндокринологии. Под ред. Ю.И. Караченцева та ін. X., 2009, 754-761. (Bondarenko L.A. New approaches to studying pathogenesis of civilization diseases: role of pineal gland // In: 100 izbrannykh lektsiy po endocrinologii. Eds. Yu.I. Karachentsev et al. Kh., 2009, 754-761).

(Надійшла до редакції 21.10.2014 р.)

Гипопинеализм как фактор развития метаболического синдрома

Т.В. Мищенко, А.И. Гладких, В.В. Полторац,
Л.А. Бондаренко

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского
НАМН Украины»

Резюме. На молодых половозрелых кроликах-самцах установлено, что на фоне гипопинеализма, индуцированного длительным (в течение 5 мес.) круглосуточным освещением (днём – солнечный свет, ночью – электрический, с интенсивностью 30-40 люкс), развивается такой комплекс составляющих метаболического синдрома: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и артериальная гипертензия. При этом динамика изменений данных нарушений неоднозначна: через 2 месяца после начала эксперимента происходит максимальное повышение базальной инсулинемии, через 3 месяца – массы абдоминально-висцерального жира, через 5 месяцев – уровня глюкозы в сыворотке крови и артериального давления.

Ключевые слова: гипопинеализм, метаболический синдром, инсулинорезистентность, ожирение, артериальная гипертензия.

Hypopinealism as a factor of metabolic syndrome development

T.V. Mishchenko, A.I. Gladkih, V.V. Poltorak,
L.O. Bondarenko

State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»

Summary. It has been established in an experimental study on mature male rabbits, that in the presence of hypopinealism induced by long-term (during 5 months) day and night lighting (day – sunlight, night – 30-40 lux electric lighting), the following set of components of metabolic syndrome was developing: abdominal obesity, insulin resistance, impaired glucose tolerance and arterial hypertension. It should be stressed that the dynamics of changes in these disturbances was time-dependent: in different periods after starting the experiment a maximal increase was noted in the following indices: after two months in basal insulinemia; after three months in weight of abdominal-visceral fat; after five months in blood serum glucose level and blood pressure..

Keywords: hypopinealism, metabolic syndrome, insulin resistance, obesity, arterial hypertension.

Эффективность объемного пневмопрессинга у больных сахарным диабетом 2-го типа с метаболическим ожирением на фоне нормальной массы тела

О.А. Гончарова¹,
В.И. Парцхаладзе¹,
Е.В. Казакова²,
Р.Я. Абдуллаев¹

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования;

²ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»

Резюме. В статье исследовано влияние объемного пневмопрессинга на жировую и мышечную ткань организма у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) с метаболическим ожирением на фоне нормальной массы тела. У 14 больных СД2 в возрасте $49,9 \pm 3,6$ лет, с ИМТ $< 25,0$ кг/м² и процентным содержанием жировой ткани (ЖТ), превышающим возрастную норму, проведен курс объемного пневмопрессинга (8-10 сеансов по 30 минут каждый). До и после курса лечения определяли процент ЖТ и мышечной ткани (МТ), толщину жирового слоя на передней брюшной стенке, внутренней поверхности бедра и ягодице. Установлено, что у всех отобранных для исследования больных процент МТ был ниже возрастных норм. В результате данного курса физиотерапии нормализации уровней ЖТ и МТ не выявлено ни у одного больного, но средний уровень ЖТ снизился, а МТ – повысился, в результате чего соотношение ЖТ/МТ снизилось на 3,75%. В то же время имело место достоверное ($p < 0,05$) уменьшение толщины ЖТ на передней брюшной стенке (на 11,02%) и на ягодицах (на 10,2%); на внутренней поверхности бедер уменьшение жирового слоя было недостоверным (на 7,8%). Таким образом, показано, что метод объемного пневмопрессинга у больных СД2 с метаболическим ожирением на фоне нормМТ оптимизирует соотношение между ЖТ и МТ благодаря снижению ЖТ без одновременного снижения МТ.

Ключевые слова: метаболическое ожирение, сахарный диабет 2-го типа, объемный пневмопрессинг.

В настоящее время существует много методов коррекции жировой массы тела, что свидетельствует о сложности и нерешенности данной про-

блемы. Считается, что человек худеет в том случае, когда количество поступающей с пищей энергии меньше, чем расходуемой организмом. Соответственно, добиться снижения массы тела можно двумя способами: либо снизив количество потребляемых калорий, либо увеличив энергетические траты организма [1].

* адреса для листування (Correspondence): Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176, Україна.
e-mail: zdovado@ukr.net

© О.А. Гончарова, В.И. Парцхаладзе, Е.В. Казакова, Р.Я. Абдуллаев

Оригінальні дослідження

Каковы опасности гипокалорийной диеты для человека?

1. Организм не получает необходимое количество белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ.
2. Монодиеты ведут к дисбалансу с преобладанием каких-либо продуктов при ограничении других видов нутриентов (например, углеводов в диете Аткинса, «Кремлевской диете»)[2].
3. Снижение веса происходит во многом за счет снижения мышечной ткани [1, 2].
4. Нередко используемый принцип «не есть после 18.00 или даже после 17.00» противоречит главному постулату здорового питания – дробить приемы пищи (не менее 5-6 раз в сутки). Такая диета является завуалированной формой голодания, которое приводит к замедлению обменных процессов, потере мышечной массы и, как следствие, к увеличению процента жировой ткани.
5. Недоедание либо «голодные дни» являются стрессовыми факторами для организма, а выход из этого состояния нередко сопровождается неконтролируемым повышением аппетита.

Оптимальными, с точки зрения качества жизни, пользы для организма, доступности и длительности воздействия, являются физические упражнения и ряд физиотерапевтических процедур, что доказано профессионалами в области спортивной физиологии и биохимии [3]. Эти методы не требуют такого психологического напряжения, как при диетах, когда приходится ограничивать себя в приеме пищи, есть по часам, питаться непривычной пищей. Очень важно, что снижение массы тела при активной физической нагрузке происходит не за счет уменьшения мышечной массы (как это происходит при голодании), а преимущественно за счет уменьшения жировой ткани (ЖТ) [2]. Следует отметить, что мышечная ткань (МТ) активно участвует во всех видах обменных процессов. Мышцы, особенно во время повышенной деятельности, захватывают из крови большое количество глюкозы. В них, как и в печени, синтезируется гликоген. Распад гликогена является одним из источников энергии для мышечного сокращения. При распаде мышечного гликогена процесс идет до образования пировиноградной и молочной кислот (процесс гликолиза). В фазе мышечного расслабления из значительной части молочной кислоты в МТ происходит ресинтез гликогена. Остальная часть молочной кислоты поступает в кровь, откуда она поступает в другие органы, в том числе, в печень, где из нее синтезируется гликоген [4].

В мышце осуществляется синтез мышечных

белков из аминокислот плазмы. Учитывая, что на долю МТ приходится около 50% всей массы организма, она содержит значительный запас белков, который может быть использован для пополнения аминокислотного состава крови [3,4].

Установлена тесная физиологическая связь между двумя основными источниками энергии – углеводами и жирами. Во время физической нагрузки субмаксимальной мощности активно расходуются углеводы (мышечный гликоген). При таком режиме нагрузки жиры не успевают в полном объеме участвовать в механизмах энергообеспечения организма. В период после тренировки организм стремится быстро восполнить запасы источника быстрой энергии – углеводов. И главным ресурсом такого пополнения являются жиры.

Таким образом, именно физическую нагрузку можно считать наиболее физиологичным методом коррекции избыточной массы тела (избМТ) и ожирения, ибо именно она способствует уменьшению пропорции ЖТ при сохранении и даже увеличении удельного веса МТ. Очень важно, что при этом значительно повышается скорость расщепления жиров и преобразования их в углеводы.

Согласно современным представлениям считается, что использование аппаратных физиотерапевтических методов, направленных на снижение избМТ, является существенным дополнением к физической нагрузке в комплексе мероприятий, способствующих снижению массы тела. Одним из таких методов является объемный пневмопрессинг, который способен улучшить периферическое кровообращение путем мягкого направленного пневматического сдавливания поверхностных тканей тела человека. Метод применяется для профилактики, лечения и реабилитации более 200 заболеваний, в том числе, ожирении [5-7]. У больных сахарным диабетом (СД) метод эффективен для профилактики и лечения микро- и макроангиопатий, а также нейропатий. На сегодня эффективность метода подтверждена на практике положительной динамикой параметров УЗИ сосудов, электрокоагулографии. Ее связывают с активацией резервных и компенсаторных механизмов в мышечной и сосудистой системах нижних конечностей, восстановлением трофики сосудистой стенки при СД, улучшением микроциркуляции, причем, на организменном уровне [8].

Исходя из исследований последних 20 лет, больные СД с нормальной массой тела (нормМТ) имеют более неблагоприятный прогноз заболевания, который большинство авторов связывают с наличием у них метаболического ожирения, представляется целесообразным изучить у таких

больных эффективность применения объемного пневмопрессинга для оптимизации жировой и мышечной ткани тела.

Материалы и методы

В исследование было включено 14 больных (12 мужчин и 2 женщины) СД 2-го типа (СД2) с нормМТ (ИМТ < 25 кг/м²) в возрасте от 38 до 63 лет (49,86 ± 2,53 лет). Критериями для включения в группу было наличие такого признака метаболического ожирения, как процентное содержание жировой ткани, превышающее возрастные нормы.

Больным был проведен ежедневный курс объемного пневмопрессинга, который включал 8-10 сеансов. Пневмопрессинг проводился по типу «бегущей пневмоволны», которая представляет собой способ механического воздействия на подлежащие ткани, в результате которого происходит лимфодренаж, стимуляция кровообращения на микро- и макрососудистом уровнях. Метод имитирует мышечные сокращения (одна процедура пневмопрессинга заменяет 20 сеансов ручного массажа мышц). Процедура объемного пневмопрессинга проводилась с помощью аппарата «GreenPress» (Словения). Аппарат оснащен микропроцессорным управлением и встроенным пневмоблоком для подачи воздуха под точно определенным (регулируемым) давлением в систему пневмоманжет. Для данной процедуры использовались шесть манжет (четыре одевались на обе нижние конечности, круговая манжета – на область талии, бедер, ягодиц и к ней присоединялась манжета для воздействия на подкожно-жировую клетчатку в области передней брюшной стенки. Давление в манжетах регулируется (от 0 до 198 пРа), продолжительность давления от 0 до 90 сек. Продолжительность процедуры 30 минут.

До и после курса лечения у больных определяли процентную долю жировой и мышечной ткани (ЖТ и МТ) на диагностических весах фирмы Бойрер (Германия) и рассчитывали индекс ЖТ/МТ.

Также до и после лечения была исследована толщина жирового слоя (с кожей) на передней брюшной стенке, внутренней поверхности бедра и ягодице. Исследование проведено с помощью аппарата PhilipsHD 11 XE с датчиком линейного формата в частотном диапазоне 5-10 МГц.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы STATISTICA-6.0 с оценкой *t*-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия между показателями при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На сегодняшний день критерии диагностики абдоминального ожирения (АО) у лиц с нормМТ не откорректированы. Согласно рекомендациям IDF (2005), АО устанавливается при уровне окружности талии (ОТ) 80 см и больше у женщин и 94 см и больше – у мужчин. В этой редакции нормативы АТР III (2003) относительно ОТ были уменьшены: у женщин – с <88 до <80 см, у мужчин – с <102 до <94 см, что, естественно, увеличило численность контингента с АО. Промежуток между верхними границами нормы в данных критериях называют «тревожной зоной». В проведенном исследовании размеры ОТ ни в одном из случаев не превышали нормативы АТР III, но у шести больных (42,3%) находились в пределах тревожной зоны, т.е. превышали нормативы IDF. У остальных (57,1%) больных – были в пределах нормы. Таким образом, учитывая, что группа формировалась с учетом увеличения процентного содержания жировой ткани (ЖТ) согласно возрастным нормам, можно сделать вывод, что существующие на сегодня нормативы ОТ не являются адекватными для лиц с нормМТ относительно их использования как для выявления у них АО, так и для оценки влияния терапевтических технологий на этот показатель.

Процентное содержание ЖТ у всех лиц, отобранных для исследования, превышало возрастные нормы, т.к. именно этот фактор был критерием отбора при формировании группы.

На этом фоне оказалось, что у всех лиц, включенных в исследуемую группу, процентное содержание МТ было ниже возрастных норм.

В результате проведенного курса сеансов объемного пневмопрессинга нормализации процентного содержания ЖТ и МТ не выявлено ни у одного больного, но у каждого из них имело место небольшое снижение ЖТ и повышение МТ, а поэтому – снижение индекса ЖТ/МТ (табл. 1).

Измерение толщины слоя ЖТ (вместе с кожей) в области передней брюшной стенки, на внутренней поверхности бедра и на ягодице до и после

Таблица 1. Динамика процентного содержания жировой и мышечной ткани и их соотношения у больных сахарным диабетом 2-го типа с нормальной массой тела при лечении пневмопрессингом

Периоды исследования	Показатели		
	ЖТ,%	МТ,%	ЖТ/МТ
До лечения	29,33±0,53	38,76±1,2	0,80±0,04
После лечения	28,83±0,54	39,27±1,12	0,77±0,04
Δ,%	-1,71	+1,3	-3,75

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Динаміка товщини жирового слоя у больных сахарним діабетом 2-го типа с метаболіческим ожирением в результаті використання об'ємного пневмопресинга

Періоди дослідження	Товщина жирового слоя, мм		
	Передня брюшна стенка	Внутрення поверхність бедер	Ягодицы
До лечения	13,59±0,60	7,7±0,32	9,4±0,35
После лечения	11,97±0,55	7,1±0,24	8,44±0,30
Δ, %	- 11,02	- 7,8	- 10,2
p	<0,05	>0,5	<0,05

курса пневмопресинга с помощью УЗИ показало значительное его уменьшение (табл. 2).

Результаты исследования свидетельствуют, что даже один курс обычного пневмопресинга (8-10 сеансов) способствовал достоверному ($p < 0,05$) уменьшению толщины жирового слоя в области передней брюшной стенки – на 11,02%. В несколько меньшей степени, но также достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась толщина жирового слоя в области ягодиц. На 7,8% уменьшился жировой слой и на внутренней поверхности бедер, но различие не достигало уровня достоверности.

Результаты исследования подтверждают данные литературы о том, что использование аппаратных физиотерапевтических методов, направленных на снижение избытка жира, в данном случае, об'ємного пневмопресинга, уменьшают процентное содержание ЖТ. В то же время, использование этого метода не способствует уменьшению и МТ, как это происходит на фоне гипокалорийной диеты. Для больных СД2 с нормМТ этот факт имеет особое значение, так как у этого контингента лиц процентное содержание МТ, по нашим данным, оказалось ниже возрастных норм. Данные исследования свидетельствуют, что одного курса пневмопресинга недостаточно для нормализации уровней ЖТ и МТ, а также их соотношения. Необходимо в индивидуальном порядке решать вопрос о частоте повторных курсов физиотерапии.

Следует обратить внимание, что существующие на сегодня антропометрические критерии определения метаболіческого ожирения (по величине окружности талии) не являются адекватными для лиц с нормМТ и поэтому требуют коррекции для данного контингента. Вместе с тем, для установления необходимости и эффективности об'ємного пневмопресинга можно использовать диагностические весы, позволяющие определить структуру тела, и УЗИ для определения толщины жирового слоя. Эти методы являются доступными для лечебных и реабилитационных учреждений и, к тому

же, неинвазивными, не имеющими противопоказаний к использованию.

Выводы

1. Применение об'ємного пневмопресинга у больных сахарным діабетом 2-го типа с нормальной массой тела способствует снижению содержания жировой ткани в организме, не снижая содержания мышечной ткани.
2. Для решения вопроса о наличии у больных с нормальной массой тела метаболіческого ожирения и для контроля эффективности пневмопресинга можно использовать диагностические весы, определяющие структуру тела, и ультразвуковое измерение толщины жирового слоя на различных участках.
3. Нормативы критериев IDF (2005) не позволяют выявлять наличие избытка абдоминального жира по величине окружности талии у больных с нормальной массой тела.

Список использованной литературы

4. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение и метаболіческий синдром (Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение) // М: Медпрактика. 2008. 407с. (Ginzburg M.M., Kriukov N.N. Obesity and metabolic syndrome (Influence on general condition, prophylaxis and treatment) // М.: Medpraktika. 2008. 407 p.)
5. Седлецкий Ю.И. Современные методы лечения ожирения. Руководство для врачей // СПб.: «ЭЛБИ-СПб». 2007. 416 с. (Sedletskiy Yu.I. Contemporary methods of obesity treatment. Handbook for physicians // St. Pb.: «ELBI-St.Pb». 2007. 416 p.)
6. Родичкин П.В. Физиологическая характеристика классификаций физических упражнений // Психофармакол. и биол. наркол. 2004, 4, №1, 623-626. (Rodichkin P.V. Physiological characteristic of classification of physical exercises // Psychopharmacol. and Biol. Narcol. 2004, 4, N1, 623-626.)
7. Мохан Р., Глессон М., Гринхafft П.Л. Биохимия мышечной деятельности и физической тренировки // Киев: Олимпийская литература. 2001. 295 с. (Mokhan R., Glesson M., Grinkhaff P.L. Biochemistry of muscle activity and physical training // Kiev: Olympic literature. 2001. 295 p.)
8. Кожин А.А. Физические методы в медицине // Ростов-на-Дону: Изд-во ЮФУ. 2010. 296 с. (Kozhin A.A. Physical methods in medicine // Rostov-on-Don: YuFU Publishers. 2010. 296 p.)
9. Пономаренко Г.Н. Физиотерапия в косметологии // СПб.: ВМедА. 2002. 356 с. (Ponomarenko G.N. Physiotherapy in cosmetology // St. Pb.: VMedA. 2002. 356 p.)
10. Родичкин П.В., Пупков П.В., Шаламанов Н.С., Орлов А.С. Оптимизация жировой и мышечной массы тела посредством физических упражнений субмаксимальной мощности и вибро-вакуумных процедур // Сб. матер. VI Всерос. научно-практ. конф. «Фитнес в системе непрерывного физкультурного образования и его роль в оздоровлении населения России». 2013, 166-170. (Rodichkin P.V., Pupkov P.V., Shalamanov N.S., Orlov A.S. Optimization of fat and muscle body mass by means of physical training of submaximal power and vibro-vacuum procedures // Theses of the VIth Rus. Scientific-practical conference «Fitness in system of continuous physical training education and its role in sanitation of Russian population». 2013, 166-170.)
11. Dzyuba A.N., Tarshinov T.V., Chyprikov A.P. Pnevmoпресинг in treatment of metabolic syndrome // Mater. Internationaler medizinischer Kongress «Euromedica Hannover». 2008, 21-22.

(Надійшла до редакції 10.09.2014)

Ефективність об'ємного пневмопресингу у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним ожирінням на тлі нормальної маси тіла

О.А. Гончарова¹, В.І. Парцхаладзе¹, О.В. Казакова², Р.Я. Абдуллаєв¹

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

²ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

Резюме. В статті розглянуто вплив об'ємного пневмопресингу на жиру та м'язову тканини організму у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) з метаболічним ожирінням на тлі нормальної маси тіла. У 14 хворих на ЦД2 віком $49,9 \pm 3,6$ років, з $IMT < 25,0$ кг/м² та відсотковим вмістом жирової тканини (ЖТ), який перевищував вікову норму, проведено курс об'ємного пневмопресингу (8-10 сеансів по 30 хвилин). Перед та після курсу лікування вивчали відсоток ЖТ та м'язової тканини (МТ), товщину жирового шару на передній черевній стінці, внутрішній поверхні стегна та сідницях. Визначено, що в усіх відібраних для вивчення хворих відсоток МТ був нижчий за вікову норму. У результаті проведеного курсу фізіотерапії нормалізації рівнів ЖТ та МТ не визначено в жодного з хворих, але середній рівень ЖТ знизився, а МТ – підвищився, у результаті чого співвідношення ЖТ/МТ знизилось на 3,75%. Водночас мало місце вірогідне ($p < 0,05$) зменшення товщини ЖТ на передній черевній стінці (на 11,02%) та на сідницях (на 10,2%); на внутрішній поверхні стегна зменшення жирового шару хоча і знизилось на 7,8%, але не було вірогідним. Таким чином, показано, що метод об'ємного пневмопресингу у хворих на ЦД2 з метаболічним ожирінням на тлі нормальної маси тіла оптимізує співвідношення між ЖТ та МТ завдяки зниженню ЖТ без одночасного зниження МТ.

Ключові слова: метаболічне ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, об'ємний пневмопресинг.

Effectiveness of volumetric pneumopressing in patients with type 2 diabetes and metabolic obesity with normal body weight

O.A. Goncharova¹, V.I. Partskhaladze¹, E.V. Kazakova², R.Ya. Abdullayev¹

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

²State Institution «V.Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. In the paper the influence of the volumetric pneumopressing on adipose and muscle body tissues in type 2 diabetes mellitus (DM2) patients with metabolic obesity and normal body weight were studied. In 14 patients with DM2 aged $49,9 \pm 3,6$ years with a $BMI < 25,0$ kg/m² and the percentage of adipose tissue (AT) exceeding the age limit, a course of volumetric pneumopressing (8-10 sessions 30 min each) was carried out. The percentage of AT and muscle tissue (MT), thickness of fat layer on the anterior abdominal wall, the inner thigh surface and buttock were examined before and after treatment. It was found that all of patients selected for the study had the percentage of MT below age norma. After physiotherapeutic course VT and MT levels normalization was found in none of patients, but the average level of VT decreased, and MT – increased, thus VT/MT ratio decreased by 3.75%. At the same time, there was a significant ($p < 0,05$) reduction in the thickness of VT on the front abdominal wall (11.02%) and buttocks (10.2%) while the inner thigh fat layer reduction was insignificant (7.8%). Thus, it was shown that volumetric pneumopressing in DM2 patients with metabolic obesity and normal body weight optimizes the relationship between the VT and MT by reducing VT without simultaneously reducing the MT.

Keywords: metabolic obesity, type 2 diabetes mellitus, volumetric pneumopressing.

Зміни рівня холестерину в надниркових залозах щурів, викликані метанандамідом, залежні від статевих гормонів

Н.І. Левчук,
О.В. Калініченко,
О.І. Ковзун,
О.С. Микоша

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

Резюме. Для з'ясування можливої участі холестерину в реалізації ефектів метанандаміду (метаболічно стійкого синтетичного похідного ендogenous канабіноїду анандаміду) в тканині надниркових залоз щурів було поставлено за мету дослідити вплив різних концентрацій метанандаміду *in vitro* на вміст загального холестерину в адренкортикоцитах інтактних самців і самиць щурів, а також кастрованих тварин за умов введення естрадіолу. Кількісний вміст загального холестерину визначали ензиматичним методом. Показано, що в самців рівень холестерину знижувався внаслідок інкубації зрізів надниркових залоз із концентраціями 10^{-8} - 10^{-6} моль/л метанандаміду, у самиць – збільшувався за концентрації 10^{-7} - 10^{-6} моль/л. Кастрація самиць цілком усувала ефект метанандаміду, а в самців після орхіектомії зниження вмісту холестерину спостерігалось лише за концентрації 10^{-6} моль/л метанандаміду. Триденне введення естрадіолу кастрованим тваринам приводило до відновлення відповіді на цю сполуку лише в тканині надниркових залоз самиць. Зроблено висновок, що метанандамід справляв різноспрямований ефект на вміст загального холестерину в адренкортикоцитах самців і самиць, що може бути пов'язано зі статтю тварин.

Ключові слова: метанандамід, холестерин, надниркові залози, статеві відмінності.

Участь ендоканабіноїдів у регуляції діяльності гіпофізарно-адренкортикальної системи не викликає сумнівів. Їх залучено, зокрема, у реалізацію швидкого зворотного зв'язку в умовах стресу [1, 2]. Аналіз літератури щодо зв'язку статевих гормонів та ендоканабіноїдної системи наведено в огляді [3]. Ендоканабіноїдна система

та секреція андрогенів реципрокно пов'язані зворотнім зв'язком [3]. Набагато гірше досліджено ефекти ендоканабіноїдів в ендокринних залозах на клітинному й тканинному рівнях. Механізми впливу ендоканабіноїдів на стероїдогенез практично не досліджено. Встановлено, що важливим етапом реалізації ефектів є зв'язування ендоканабіноїдів із рецепторами різного типу (CB₁ і CB₂). CB₁-рецептори експресуються в клітинах надниркових залоз людини [4]. Утворення кортикостероїдних гормонів контролюється склад-

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

ною системою регуляторів, в якій важливе місце належить естрогенним сполукам [5, 6].

Відомо, що в гіпофізі, який секретує адренокортикотропний гормон, також експресуються CB_1 -рецептори [7]. Експресія CB_1 -рецепторів у гіпофізі регулюється статевими гормонами як у самців, так і у самиць щурів. Активація гіпофізарно-адренокортикальної системи, викликана введенням антагоніста CB_1 -рецепторів, залежить від статі тварин [8].

Нами було показано, що метанандамід, який є метаболічно стійким похідним анандаміду та зберігає його біологічні властивості, справляє різноспрямовані ефекти на стероїдогенез й апоптоз у надниркових залозах самців і самиць щурів [9, 10]. Відомо, що в залозах, які продукують стероїдні гормони, холестерин, крім участі в побудові мембранних структур, є попередником, з якого синтезуються гормони. Це визначило завдання нашого дослідження – оцінити вплив метанандаміду на вміст холестерину в тканині надниркових залоз щурів різної статі.

Матеріали та методи

Утримання та використання в експерименті лабораторних тварин відповідало міжнародним нормам з біоетики [11]. На проведення досліджень отримано дозвіл від комісії з питань біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Експерименти проводили на статевозрілих щурах-самцях і щурах-самицях лінії Вістар. Вага тварин перед початком експерименту становила 140-200 г. Використовували такі експериментальні групи: інтактні тварини; щури після орхіектомії та оваріектомії, яким вводили розчинник (рафіновану соняшникову олію); щури після орхіектомії та оваріектомії, які отримували естрадіол, розчинений у рафінованій соняшниковій олії. Видалення яєчників у самиць і сім'яників у самців проводили під ефірним наркозом. Щурів використовували в експериментах через 8 тижнів після кастрації. Розчин естрадіолу бензоату (Koch-Light, Велика Британія) у дозі 100 мкг на тварину вводили щурам внутрішньом'язово впродовж 3 діб. Введення гормону та забій тварин здійснювали в один і той же час доби (вранці). Тварини, які отримували естрадіол бензоат або розчинник, забивали декапітацією через добу після останньої ін'єкції препарату. Надниркові залози очищали від жирової та сполучної тканини, зважували, нарізали на зрізи завтовшки $\approx 0,5$ мм лезом. Останні ін-

кубували за температури 37°C впродовж 3 год. із постійним струшуванням в 1 мл живильного середовища RPMI-1640 (20 ммоль/л HEPES і L-glutamine) (Sigma, США), що містило 5% бичачої сироватки (Sigma, США), у присутності розчину R(+)-метанандаміду в етанолі (Sigma, США) у кінцевій концентрації 10^{-8} - 10^{-6} моль/л. У контрольну пробу додавали відповідну кількість етанолу. Після інкубації зрізи тканини гомогенізували в 0,05 моль/л трис-НСІ (рН 7,4) буфері для отримання 10% гомогенату. Кількісний вміст загального холестерину визначали за допомогою набору C7510 (Pointe Scientific, США). Метод включає гідроліз ефірів холестерину холестеринестеразою, окислення холестерину оксидазою холестерину та подальше кількісне визначення утвореного холестериноксидазою H_2O_2 .

Вміст загального холестерину виражали в мкг/мг тканини. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням *t*-критерію Стьюдента та *U*-критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні. Статистично значущою вважали відмінність за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Інкубація зрізів тканини надниркових залоз інтактних самців і самиць із метанандамідом викликала різноспрямовані зміни вмісту холестерину: у самців рівень холестерину знижувався за всіх досліджуваних концентрацій метанандаміду, у самиць – збільшувався за концентрації 10^{-7} - 10^{-6} моль/л (табл.). Ця різниця ефекту метанандаміду на інтенсивність стероїдогенезу та фрагментацію ДНК у тканині надниркових залоз у щурів різної статі, що його було продемонстровано раніше [9, 10], може бути опосередкована змінами вмісту холестерину. Метанандамід *in vitro* не впливав на рівень холестерину в щурів після оваріектомії та лише за умов високої концентрації діяв у щурів після орхіектомії, що підтверджує думку про роль статевих гормонів у реалізації ефектів ендоканабіноїдів [3].

Внаслідок трьохденного введення естрадіолу ефект метанандаміду на вміст холестерину у кастрованих самиць, але не в самців після орхіектомії, відновлювався. Відомо, що зміни рівня естрогенів впродовж естрального циклу в самиць щурів і менструального циклу в жінок впливають на рівень експресії мРНК CB_1 -рецепторів та активність ферментів, які відповідають за синтез і метаболізм ендоканабіноїдів у різних типах клітин [3].

Кастрація тварин викликала підвищення вмісту холестерину як у самців, так і в самиць,

Оригінальні дослідження

але трактувати ці зміни складно, оскільки кастровані тварини отримували олію. Введення естрадіолу кастрованим самцям не призводило до змін вмісту холестерину в тканині, а в самиць після оварієктомії рівень холестерину знижувався та наближався до контрольного показника.

Вміст холестерину в стероїдопродукуючих залозах визначається балансом між його використанням у стероїдогенезі та надходженням у клітини. Холестерин може синтезуватися *de novo* та проникати в клітину в складі ліпопротеїнів із плазми крові. Сьогодні найбільше значення надається надходженню холестерину в надниркові залози щурів після зв'язування ліпопротеїнів високої щільності (HDL) зі скавенджер-рецептором. Високі дози естрогенів різко посилюють експресію цього рецептора на плазматичних мембранах адренкортикоцитів [12]. Цей ефект естрогенів опосередковується адренкортикотропним гормоном [13]. Можливо, статеві гормони беруть участь у регуляції експресії СВ₁-рецепторів багатьох органів. Показано, що кастрація самців щурів знижує щільність СВ₁-рецепторів у слинній залозі, а тестостерон відновлює кількість рецепторів у цій тканині [14]. Відсутність ефекту метанандаміду в кастрованих самців щурів може бути наслідком зменшення щільності СВ₁-рецепторів у тканині надниркових залоз. Зв'язок ендоканабіноїдної системи та гомеостазу холестерину наразі не зрозумілий, але в макрофагах активація цієї системи посилює накопичення холестерину [15].

Отже, отримані нами дані дозволяють припустити, що в тканині кори надниркових залоз ендоканабіноїдна система може модулювати функцію адренкортикоцитів, змінюючи вміст у клітинах холестерину. Цей ефект пов'язано зі статтю тварин.

Таблиця. Вміст загального холестерину (мкг/мг тканини) в тканині надниркових залоз щурів після інкубації зрізів тканини *in vitro* з різними концентраціями метанандаміду ($M \pm m$, $n=6-8$).

Група тварин	Контрольна проба	Концентрація метанандаміду		
		10 ⁻⁸ моль/л	10 ⁻⁷ моль/л	10 ⁻⁶ моль/л
самці				
Інтактні	17,3 ± 0,26	13,0 ± 1,24*	13,7 ± 1,51*	13,3 ± 1,40*
Тварини після орхієктомії, яким вводили олію	35,0 ± 2,87 [§]	39,1 ± 2,84 [§]	31,8 ± 2,79 [§]	26,6 ± 4,22 ^{§, &}
Тварини після орхієктомії, яким вводили естрадіол бензоат (100 мкг/тварину)	34,4 ± 5,39	36,3 ± 3,92	35,9 ± 3,35	36,1 ± 6,63
самиці				
Інтактні	15,8 ± 3,79	17,8 ± 3,15	34,9 ± 2,66*	30,2 ± 2,40*
Тварини після оварієктомії, яким вводили олію	37,9 ± 2,79 [§]	33,3 ± 3,13 [§]	36,9 ± 3,53	35,1 ± 2,65
Тварини після оварієктомії, яким вводили естрадіол бензоат (100 мкг/тварину)	24,7 ± 5,14 ⁺	24,1 ± 5,80	39,9 ± 4,97 [#]	52,5 ± 5,58 ^{*, +}

Примітки: * – $p < 0,05$ – порівняно з контрольною пробою без метанандаміду (*t*-критерій Стьюдента); ⁺ – $p < 0,05$ – порівняно з контрольною пробою без метанандаміду (*U*-критерій Вількоксона-Манна-Уїтні); [§] – $p < 0,05$ – порівняно з тваринами після оварієктомії (*t*-критерій Стьюдента); [&] – $p < 0,05$ – порівняно з інтактними тваринами (*t*-критерій Стьюдента).

Список використаної літератури

- Cota D. The role of the endocannabinoids system in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity // J. Neuroendocrinol. – 2008. – Vol. 20 (Suppl. 1). – P. 35-38.
- Riebe C.J., Wotjak C.T. Endocannabinoids and stress // Stress. – 2011. – Vol. 14 (4). – P. 384-397.
- Gorzalka B.B., Dang S.S. Minireview: Endocannabinoids and gonadal hormones: bidirectional interactions in physiology and behavior // Endocrinology. – 2012. – Vol. 153 (3). – P. 1016-1024.
- Ziegler C.G., Mohn C., Lamounier-Zepter V., Rettori V., Bornstein S.R., Krug A.W., Ehrhart-Bornstein M. Expression and function of endocannabinoid receptors in the human adrenal cortex // Horm. Metab. Res. – 2010. – Vol. 42 (2). – P. 88-92.
- Ковзун О.І. Залучення протеїнкіназ, активованих міогенами, і транскрипційного чинника c-Fos до трансдукції регуляторного сигналу естрадіолу в адренкортикоцитах щурів // Фізіол. журн. – 2007. – Т. 53, № 6. – С. 46-51. (Kovzun O.I. Influence of mitogen-activated protein kinases and transcriptional factor c-fos on estradiol signal transduction in the rat adrenocorticoytes // Fiziol. Zh. 2007, 53, N 6, 46-51).
- Микоша А.С., Ковзун Е.И., Гринченко Е.Н. Эстрадиол-17β активует образование кортикостероидов и тормозит пролиферацию культивируемых клеток надпочечников свиней // Укр. біохім. журн. 2003, 75, N 1, 29-32. (Mikosha A.S., Kovzun O.I., Grinchenko E.N. Estradiol-17β activates corticosteroids synthesis and inhibits proliferation in the cultured pig adrenocortical cells // Ukr. Biochem. J. 2003, 75, N 1, 29-32).
- Gonzalez S., Bisogno T., Wenger T., Manzanares J., Milone A., Berrendero F., Di Marzo V., Ramos J.A., Fernandez-Ruiz J.J. Sex steroid influence on cannabinoid CB1 receptor mRNA and endocannabinoid levels in the anterior pituitary gland // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 270, N 1, 260-266.
- Atkinson H.C., Leggett J., Wood S.A., Cast-rigue E.S., Kershaw Y.M., Lightman S.L. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis circadian rhythm by endocannabinoids is sexually diergic // Endocrinology. 2010, 151, N 8, 3720-3727.
- Левчук Н.І. Вплив метанандаміду на стероїдогенез в адренкортикоцитах щурів *in vitro* // Укр. біохім. журн. 2013, 85, № 4, 90-93. (Levchuk N.I. Influence of methanandamide on steroidogenesis in rat adrenocorticoytes *in vitro*. Ukr. Biochem. J. 2013, 85, N 4, 90-93).
- Левчук Н.І. Вплив різних концентрацій метанандаміду на інтенсивність міжнуклеосомної фрагментації ДНК в адренкортикоцитах щурів *in vitro* // Ендокринологія. 2013, 18, N 2, 60-64. (Levchuk N.I. Effect of different methanandamide concentrations on the intensity of internucleosomal DNA fragmentation in adrenocorticoytes of rats *in vitro* // Endocrinologia. 2003, 18, N 2, 60-64).
- Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. 2003, 8, № 1, 142-145. (General ethical

- principles of animal experimentation // *Endocrinologia*. 2003, 8, N 1, 142-145).
12. Landschulz K.T., Pathak R.K., Rigotti A., Krieger M., Hobbs H.H. Regulation of scavenger receptor, class B, type I, a high density lipoprotein receptor, in liver and steroidogenic tissues of the rat // *J. Clin. Invest.* 1996, 98, 984-995.
 13. Stangl H., Graf G.A., Yu L., Cao G., Wyne K. Effect of estrogen on scavenger receptor B₁ expression in the rat // *J. Endocrinol.* 2002, 175, N 3, 663-672.
 14. Busch L., Sterin-Borda L., Borda E. Effects of castration on cannabinoid CB₁ receptor expression and on the biological actions of cannabinoids in the parotid gland // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006, 33, N 3, 258-263.
 15. Jiang L.S., Pu J., Han Z.H., Hu L.H., He B. Role of activated endocannabinoid system in regulation of cellular cholesterol metabolism in macrophages // *Cardiovasc. Res.* 2009, 81, N 4, 805-813.

(Надійшла до редакції 30.03.2015 р.)

Изменения уровня холестерина в надпочечниках крыс, вызванные метанандамидом, в зависимости от половых гормонов

Н.И. Левчук, Е.В. Калиниченко, Е.И. Ковзун,
А.С. Микоша

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

Резюме. Для выяснения возможного участия холестерина в реализации эффектов метанандамида (метаболически стойкого синтетического производного эндогенного каннабиноида анандамида) в ткани надпочечников крыс была поставлена цель исследовать влияние различных концентраций метанандамида *in vitro* на содержание общего холестерина в адренкортикоцитах интактных самцов и самок крыс, а также кастрированных животных в условиях введения эстрадиола. Количественное содержание общего холестерина определяли энзиматическим методом. Показано, что у самцов содержание холестерина снижалось в результате инкубации срезов надпочечников при концентрациях 10^{-8} - 10^{-6} моль/л метанандамида, у самок – увеличивалось при концентрации 10^{-7} - 10^{-6} моль/л. Кастрация самок полностью устраняла эффект метанандамида, а у орхиэктомированных самцов снижение содержания холестерина наблюдалось только при 10^{-6} моль/л концентрации метанандамида. Трехдневное введение эстрадиола

кастрированным животным приводило к восстановлению ответа на это вещество только в ткани надпочечников самок. Сделан вывод, что метанандамид проявлял разнонаправленный эффект на содержание общего холестерина в адренкортикоцитах самцов и самок, что может быть связано с полом животных.

Ключевые слова: метанандамид, холестерин, надпочечники, половые различия.

Changes in cholesterol levels of rat adrenals, induced by methanandamide, depending on sex hormones

N.I. Levchuk, O.V. Kalinichenko, O.I. Kovzun,
O.S. Mikosha

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

Summary. The aim of the study was to clarify cholesterol involvement in realizing the effect of different concentrations of methanandamide (a metabolically stable synthetic derivative of endogenous cannabinoid anandamide) *in vitro* on the content of total cholesterol in adrenocorticytes of intact male and female rats and castrated animals under estradiol administration, to study the possible involvement of cholesterol in the implementation of methanandamide effects in rat adrenal tissue. The quantitative content of total cholesterol was determined using enzymatic method. Cholesterol level was shown to be decreased in males as a result of adrenal slices' incubation at 10^{-8} - 10^{-6} mol/L methanandamide concentrations, and in females it was increased at a concentration of 10^{-7} - 10^{-6} mol/L. The methanandamide effect was completely eliminated by castration of females, and a decrease in cholesterol content was only observed at a 10^{-6} mol/L methanandamide concentration in orchietomized males. Three-day administration of estradiol to castrated animals resulted in a recovery of response to this substance only in the tissue of female adrenals. It was concluded that methanandamide showed multidirectional effects on total cholesterol content in adrenocorticytes of males and females, which may be associated with animal gender.

Keywords: methanandamide, cholesterol, adrenal glands, gender differences.

Клинические исследования по применению генной терапии для лечения сахарного диабета 1-го типа

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

Резюме. Представлена информация о клинических исследованиях по применению генной терапии для лечения сахарного диабета 1-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, генная терапия, клинические исследования.

Актуальность проблемы сахарного диабета 1-го типа

Сахарный диабет (СД) 1-го типа является хроническим заболеванием, поражающим генетически предрасположенных лиц, у которых инсулинсекретирующие β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы (ПЖ) избирательно и необратимо разрушены в результате аутоиммунной «атаки» организма [1, 2].

За последние три десятилетия был достигнут значительный прогресс в лечении пациентов с заболеваниями периферических сосудов с использованием медицинской, хирургической и перкутанной терапии [3]. Однако, несмотря на эти успехи, все еще существует значительная часть пациентов с критической ишемией конечностей и диабетической нейропатией, которые не являются оптимальными кандидатами для хирургической или чрескожной ре-

васкуляризации. Эти пациенты продолжают страдать от изнурительных симптомов своей болезни и продолжают подвергаться риску потери конечностей или даже смерти. Именно эта клиническая потребность, в сочетании с достижениями в понимании ангиогенеза, обусловила усилия по разработке терапии для пациентов с периферической ишемией путём стимулирования образования новых сосудов.

Фундаментальной проблемой этих пациентов является недостаточное кровоснабжение мышц из-за тяжёлого поражения приводящих сосудов к тканям-мишеням [4]. Вполне логично, что увеличение кровоснабжения ишемизированной ткани будет облегчать симптомы.

Одним из потенциальных средств для достижения этой цели является терапевтический ангиогенез [4]. В настоящее время выяснены молекулярные механизмы, лежащие в основе развития сосудистой сети, и в экспериментах на животных показано, что медиаторы развития сосудов могут быть использованы для создания новых капилляров в ишемической ткани. Эти

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

медиаторы включают в себя ряд цитокинов, в частности фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста фибробластов. Ангиогенные цитокины могут поставляться в нескольких формах, включая рекомбинантный белок, гены в составе плазмиды или вирусный вектор.

Терапия диабетических нейропатий базируется на трёх основных подходах: интенсивный контроль гликемии и управление факторами риска, патогенетически обоснованные процедуры и симптоматическое лечение боли [5].

В этом обзоре будут представлены клинические испытания невирусной генной терапии для активации терапевтического ангиогенеза у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и заболеваниями периферических сосудов и нервов.

Клинические исследования по применению генной терапии для лечения сахарного диабета 1-го типа

По состоянию на 1 июля 2014 г. на официальном сайте www.ClinicalTrials.gov была размещена информация о 10 клинических исследованиях по применению генной терапии для лечения СД 1-го типа (**таблица**).

Анализ дат начала исследований (даты приведены согласно заявкам на проведения исследований) показал, что в 2006 и 2012 гг. было зарегистрировано по 1 клиническому исследованию, в 2007 г. – 2 исследования, в 2002 и 2010 гг. – по 3 исследования.

Средняя продолжительность исследований составляет около 6 лет и 4 месяцев (от 1 года и 11 месяцев до 18 лет и 2 месяцев). Даты завершения исследований (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных исследования): в 2004, 2010, 2013, 2014, 2024 и 2026 гг. – по 1 клиническому исследованию, в 2008 и 2012 гг. – по 2 исследования.

Текущий статус выполнения исследования: «активный, без набора» (исследование продолжается, участники проходят обследование и лечение, новых участников не набирают) – 2 исследования (20% от общего количества) и «завершён» (исследование успешно завершено, участников не обследуют и не лечат) – 8 исследований (80%). В целом последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2007 и 2008 гг. – для 1 исследования ежегодно, в 2010 и 2014 гг. – для 2 исследований ежегодно и в 2013 г. – для 4 исследований.

Базовые учреждения исследований расположены в США (9 исследований, или 90%), Корею (2 исследования, или 20%) и Израиле

(1 исследование, или 10%). Исследование NCT00566657 проводилось административными офисами фармацевтической компании «Sanofi-Aventis» в 32 странах: Аргентине, Австралии, Австрии, Беларуси, Бельгии, Бразилии, Великобритании, Венгрии, Германии, Греции, Гонконге, Дании, Испании, Италии, Канаде, Республике Корея, Мексике, Польше, Российской Федерации, Сингапуре, США, Турции, Украине, Финляндии, Франции, Чешской Республике, Чили, Швейцарии, Швеции, Эстонии, ЮАР и Японии.

Базовыми для почти половины исследований (40%) были по 2 специализированных учреждения в США; ещё по 1 исследованию проводилось в 1 и 3 учреждениях США. Исследование NCT00956332 выполняется в 7 учреждениях Израиля. Исследование NCT01064440 выполнялось в 13 учреждениях США и 3 учреждениях Республики Корея, а исследование NCT01475786 – в 13 учреждениях США и 4 учреждениях Республики Корея.

Во всех исследованиях отсутствовали указания на организацию-соисполнителя (другая организация, оказывающая поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетности).

В 5 клинических исследованиях был указан Principal Investigator (ответственный исполнитель – лицо, назначенное ответственной стороной согласно условиям протокола исследования и являющееся главным исполнителем исследования с правами контроля и руководства исследованием, а также подачи информации и публикации результатов исследования), ещё в 5 исследованиях – Study Director (директор исследования – лицо, являющееся ответственным за планирование и контроль исследования, а также сбор, обработку и достоверность информации).

В двух клинических исследованиях (NCT00056290 и NCT00304837) в качестве Study Sponsor (спонсор исследования – инициатор исследования, который контролирует его выполнение и является ответственным за анализ данных исследования) было указано физическое лицо (Douglas W. Losordo, M.D., Division of Cardiology, Tufts School of Medicine/St Elizabeth's Medical Center, Boston, Massachusetts, USA), ещё в 8 исследованиях – организации, корпорации или агентства.

Все исследования были интервенционными, т.е. согласно протоколу исследователь назначал субъектам диагностические, тера-

Таблиця. Клинические исследования по применению генной терапии для терапии сахарного диабета 1-го типа

Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
1 NCT00056290 (BB-IND 11572; NIH #0104-467) 12.2002 – 04.2008 Завершено 11.2010	pVGI.1 (VEGF2) Gene Transfer for Diabetic Neuropathy	Caritas St. Elizabeth's Medical Center Cardiovascular Research/DVM-4-SMC, Boston, Massachusetts, United States Columbia University Neuropathy Research Center, Neurological Institute, New York, New York, United States Principal Investigator: Allan H Ropper, M.D. (Steward St. Elizabeth's Medical Center of Boston, Inc.) Study Sponsor: Losordo, Douglas, M.D.	Биологическое: Vascular Endothelial Growth Factor (3 курса инъекций с интервалами по 2 недели) 60 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст не менее 21 года; • потребность в пероральных антигиперлипидемических препаратах или инсулине; • периферическая диабетическая нейропатия	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: двойное слепое исследование (субъект, медицинский работник, исследователь) Задача: лечение Фаза: I, II
2 NCT00065663 (NIAMS-093, R44 AP46154) 08.2002 – 12.2004 Завершено 11.2007	Growth Factor Gene Therapy for Wound Healing	Foot and Ankle Medical Center, Phoenix, Arizona, United States University of California, San Diego, California, United States Study Director: Barbara Sosnowski, PhD (Tissue Repair Company) Study Sponsor: Tissue Repair Company	Генетическое: GAM501 21 субъект: • мужчины и женщины; • возраст 18 лет и старше; • адекватный контроль заболевания по определению гликозилированного гемоглобина < 10,0%; • кожная язва средней или боковой поверхности подошвы нижней конечности от 1 до 10 кв. см после хирургической обработки; • наличие язвы > 6 недель; • отсутствие некроза и инфицирования мягких тканей язв; • чрескожное давление кислорода в поражённой конечности > 30 мм рт.ст. при скрининге или пальпируемый пульс задней поверхности больше берцовой кости; • неспособность воспринимать давление 10 грамм в околоязвенной области с применением монофиламента Semmes-Weinstein 5.07	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности Модель: рекомендации производителя Factorial Assignment Маскировка: открытое исследование Задача: лечение Фаза: I
3 NCT00304837 (BB-IND 11948) 08.2002 – 04.2008 Завершено 04.2008	VEGF Gene Transfer for Critical Limb Ischemia	Cardiology PC, Birmingham, Alabama, United States Caritas St. Elizabeth's Medical Center, Boston, Massachusetts, United States The Minneapolis Heart Institute at Abbott Northwestern Hospital, Minneapolis, Minnesota, United States Study Director: Douglas W. Losordo, MD (Northwestern University) Study Sponsor: Losordo, Douglas, M.D.	Генетическое: pVGI.1 (VEGF-2) Субъекты: • мужчины и женщины; • возраст 21 год и старше; • наличие критической ишемии конечностей; • наличие серьёзных блокад, по крайней мере, в одной артерии поражённой ноги согласно ангиограммы; • наличие незаживающих язв на ногах и/или страдания от сильных болей в состоянии покоя, вторичных по отношению к сильно сниженному кровотоку	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: перекрёстное исследование Маскировка: двойное слепое исследование Задача: - Фаза: I

Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направления и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
4 NCT00390767 (MGVS-MGA 001, Protocol #0504-703 (NIH RAC)) 10.2006 – 12.2024 Активный, без набора 05.2013	A Phase I Safety, Dose Escalating Study of MultiGeneAngio in Patients With Peripheral Arterial Disease	University of Michigan and VA Ann Arbor Health Systems, Ann Arbor, Michigan, United States University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, Pennsylvania, United States <i>Study Director: Sam L Teichman, MD (Independent consultant)</i> <i>Study Sponsor: MultiGene Vascular Systems Ltd.</i>	Биологическое: MultiGeneAngio (увеличение дозы, внутриартериальное однократное введение одной дозы одному пациенту) 12 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст 50-80 лет; • перемежающаяся хромота и заболевание периферических артерий с симптомами в одной или обеих ногах продолжительностью не менее 2 месяцев и без изменения тяжести симптомов в течение 2 месяцев до скрининга; • лодыечно-плечевой индекс $\leq 0,80$ или пальце-плечевой индекс $< 0,70$, по крайней мере, для одной ноги после 10 минут отдыха, по данным ультразвуковой доплерографии; • ограничения в ходьбе, вторичные по отношению к хромоте, со средним пиком времени ходьбы от 1 до 10 минут по стандартизированному протоколу для упражнения с бегущей дорожкой; • ангиографические или эквивалентные анатомические доказательства окклюзивных заболеваний ($> 70\%$) в дистальной общей бедренной артерии или поверхностной бедренной артерии и ее ветвей, по крайней мере, в одной ноге в течение 12 месяцев до скрининга.	Тип: обследование Распределение: - Классификация: - исследование: - безопасности/ эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытое исследование Задача: лечение Фаза: I, II
5 NCT00566657 (EFC6145, 2006-006277-24) 11.2007 – 08.2012 Завершено 07.2013	A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of XRP0038/NV1FGF on Amputation or Any Death in Critical Limb Ischemia Patients With Skin Lesions	Sanofi-Aventis Administrative Office: United States, Argentina, Australia, Austria, Belarus, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hong Kong, Hungary, Italy, Japan, Republic of Korea, Mexico, Poland, Russian Federation, Singapore, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey, Ukraine, United Kingdom <i>Study Director: ICD CSD (Sanofi)</i> <i>Study Sponsor: Sanofi</i>	Биологическое: rifemipodene resarsipamid (внутримышечная инъекция по 2,5 мл препарата в ногу с ишемическим поражением) 525 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст 50 лет и старше; • наличие заболевания периферических артерий в стадии критической ишемии конечности с поражением кожи (либо язва или гангрена); • систолическое давление в области лодыжки < 70 мм рт. ст. или систолическое давление в области пальцев ног < 50 мм рт. ст. или чрезкожное давление кислорода < 30 мм рт. ст.; • заболевания периферических артерий не подходят для стандартной реваскуляризации; • отрицательный скрининг на злокачественные заболевания.	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: двойное слепое исследование (субъект, исследователь) Задача: лечение Фаза: III

Огляди

№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
6	NCT00696124 (US 06-1-001) 03.2007 – 05.2010 Завершено 07.2010	Phase 1, Dose- Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of VM202 in Subjects With Critical Limb Ischemia	Minneapolis Heart Institute Foundation/ Abbott Northwestern Hospital, Minneapolis, Minnesota, United States <i>Principal Investigator: Timothy Henry, MD (Minneapolis Heart Institute Foundation)</i> <i>Study Sponsor: ViroMed Co., Ltd. dba VM BioPharma</i>	Генетическое: VM202 (двукратная внутримышечная инъекция по 1, 2, 4 или 8 мг препарата с интервалом в 15 дней) 15 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст 20-90 лет; • критическая ишемия конечностей (стадии 4 и 5 по классификации Rutherford); • противопоказания для шунтирования или чрезкожной ангиопластики из-за сопутствующих заболеваний; • отказ от хирургического вмешательства; • значительная окклюзия более одной из следующих артерий: подвздошной, поверхностной бедренной, подколенной и одной или нескольких конечных ветвей подколенных артерий, по данным диагностической ангиографии в течение последних 12 месяцев; • систолическое давление в области лодыжки (либо тыльной артерии стопы или задней большеберцовой артерии) в покое ≤ 60 мм рт. ст. или систолическое давление в области пальцев поражённой конечности в покое ≤ 40 мм рт. ст.	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование/ безопасности/ эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытое исследование Задача: лечение Фаза: I
7	NCT00956332 (MGVS-MGA 002) 02.2010 – 05.2026 Активный, без набора 05.2013	Phase I/IIa Safety, Two- dose Study of MultiGeneAngio in Patients With Chronic Critical Limb Ischemia	Barzilai Medical Center, Ashkelon, Israel Soroka Medical Center, Be'er Sheva, Israel Rambam Medical Center, Haifa, Israel Hadassah University Hospital, Ein Kerem, Jerusalem, Israel Shaare Zedek Medical Center, Jerusaleim, Israel Kaplan Medical Center, Rehovot, Israel Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel <i>Study Director: Sam L. Teichman, MD (Independent consultant)</i> <i>Study Sponsor: MultiGene Vascular Systems Ltd.</i>	Биологическое: MultiGeneAngio (однократное внутриартериальное введение низко- и среднетерапевтической дозы препарата) 28 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст 50-90 лет; • ишемическая боль в покое (стадия 4 по классификации Резерфорда) и/или незаживающие раны (стадия 5 по классификации Резерфорда); • лодыжечно-плечевой индекс $\leq 0,5$ или пальце-плечевой индекс $\leq 0,3$; • систолическое давление в области лодыжки ≤ 70 мм рт. ст. или систолическое давление в области пальцев ног ≤ 50 мм рт. ст.; • отсутствие возможности для стандартной реваскуляризации	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование/ безопасности/ эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: открытое исследование Задача: лечение Фаза: I, II

NN	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
8	NCT01002235 (VMDN-001/D) 02.2010 – 04.2012 Завершено 05.2014	A Phase I/II, Open Label, Dose-Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of VM202 in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy	Diablo Clinical Research Hospital, Walnut Creek, California, United States Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois, United States <i>Principal Investigator: John Kessler, M.D. (Northwestern Memorial Hospital)</i> <i>Study Sponsor: ViroMed Co., Ltd. dba VM BioPharma</i>	Генетическое: VM202 (двукратная внутримышечная инъекция по 2, 4 или 8 мг препарата с интервалом в 14 дней) 12 субъектов: • мужчины и женщины; • возраст 18-75 лет; • задокументированная история заболевания; • гликозилированный гемоглобин < 10,0%; • диабетическая периферическая нейропатия обеих конечностей с болевым синдромом; • медицинское обследование по опроснику Michigan Neuropathy Screening Instrument: ≥ 3 баллов на момент скрининга; • визуально аналоговая шкала боли: ≥ 4 см на момент скрининга (0 см = нет боли – 10 см невыносимая боль); • стабильное лечение сахарного диабета в течение не менее 3 месяцев без изменений в схеме приёма препарата и без новых симптомов сахарного диабета; • боль внизу конечностей, по крайней мере, 6 месяцев	Тип: обследование Распределение: не рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: исследование одиночных групп Маскировка: открытое исследование Задача: лечение Фаза: I
9	NCT01064440 (VMCLJ-II-09-002/E) 03.2010 – 12.2013 Завершено 04.2014	A Phase II, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of VM202 in Subject With Critical Limb Ischemia	Cardiology PC, Birmingham, Alabama, United States Vascular and Interventional Specialist of Orange County, Orange, California, United States Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois, United States St. Vincent Medical Group, Indianapolis, Indiana, United States Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, United States University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States Saint Louis University, Saint Louis, Missouri, United States UNC School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, United States Jobst Vascular, Toledo, Ohio, United States University of Oklahoma HSC, Oklahoma City, Oklahoma, United States The Methodist Hospital, Houston, Texas, United States Texas Heart Institute, Houston, Texas, United States University of Utah, Salt Lake City, Utah, United States Seoul National University, Seoul, Jongno-gu, Republic of Korea Yonsei University Health System, Severance Cardiovascular Hospital, Seoul, Seodaemun-gu, Republic of Korea Ewha Womans University Medical Center, Seoul, Yangcheon-ku, Republic of Korea <i>Principal Investigator: Emerson Perin, MD (Texas Heart Institute)</i> <i>Study Sponsor: ViroMed Co., Ltd. dba VM BioPharma</i>	Генетическое: VM202 (низкая доза препарата: по 16 инъекций по 0,25 мг в 1 и 15 день – всего 8 мг; высокая доза препарата: по 16 инъекций по 0,25 мг в 1, 15, 29 и 43 день – всего 16 мг препарата) 52 субъекта: • мужчины и женщины; • возраст 18-90 лет; • критическая ишемия конечностей (стадии 4 и 5 по классификации Rutherford); • систолическое давление в области лодыжки (либо тыльной артерии стопы или задней большеберцовой артерии) поражённой конечности в покое ≤ 70 мм рт. ст.; • систолическое давление в области пальцев поражённой конечности в покое ≤ 50 мм рт. ст.; • невозможность измерить систолическое давление в области лодыжки из-за кальцификации сосудов и их несжимаемости (чрескожное давление кислорода ≤ 30 мм рт. ст.); • противопоказания для шунтирования или чрескожной ангиопластики; • боль в состоянии покоя и/или ишемические язвы и/или очатая гангрена (<3 см ²) ≥ 2 недель; • значительный стеноз ($\geq 75\%$) одной или более следующих артерий: поверхностной бедренной, подколенной, двух или более конечных ветвей подколенных артерий, по данным ангиографии в течение последних 12 месяцев; • клиническая стабильность >30 дней при оптимизированном медицинском режиме.	Тип: обследование Распределение: рандомизированное Классификация: исследование безопасности/эффективности Модель: параллельное исследование Маскировка: двойное слепое исследование (субъект, медицинский работник, исследователь, эксперт по оценке результатов) Задача: лечение Фаза: II

№	Код и статус исследования	Название исследования	Исполнители исследования	Направление и субъекты исследования	Тип и дизайн исследования
10	NCT01475786 (VMDN-002) 07.2012 – 06.2014 Завершено 07.2013	A Phase II, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of VM202 in Subjects With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy	Diablo Clinical Research, Walnut Creek, California, United States Compass Research, Orlando, Florida, United States Palm Beach Neurological Center, Palm Beach Gardens, Florida, United States Northwestern University, Chicago, Illinois, United States Beth Israel Deaconess, Boston, Massachusetts, United States The Neurosciences Institute Albany Medical College, Albany, New York, United States Mount Sinai Medical Center, New York, New York, United States University of Oklahoma Harold Hamm Diabetes Center, Oklahoma City, Oklahoma, United States The Methodist Hospital, Houston, Texas, United States Houston Neurocare, Houston, Texas, United States University of Utah, Salt Lake City, Utah, United States East Virginia Medical School Strelitz Diabetes Center, Norfolk, Virginia, United States Rainier Clinical Research, Seattle, Washington, United States Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Bundang-gu, Republic of Korea Yonsei University College of Medicine Severance Hospital, Seoul, Seodaemun-gu, Republic of Korea Sejong General Hospital, Bucheon, Sosa-gu, Republic of Korea The Catholic University of Korea Youido St. Mary's Hospital, Seoul, Yeongdeungpo-gu, Republic of Korea Principal Investigator: John Kessler, M.D. (Northwestern University) Study Sponsor: ViroMed Co., Ltd. dba VM BioPharma	<p>Генетическое: VM202 (низкая доза: по 16 инъекций 0,25 мг препарата в каждую икроножную мышцу на 1 и 15 день – всего 16 мг препарата; высокая доза: по 32 инъекции 0,25 мг препарата в каждую икроножную мышцу на 1 и 15 день – всего 32 мг препарата)</p> <p>100 субъектов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • мужчины и женщины; • возраст 18-75 лет; • задокументированная история заболевания; • гликированный гемоглобин $\leq 10,0\%$; • диабетическая периферическая нейропатия обеих конечностей с болевым синдромом; • приём пероральных препаратов и/или инсулина; • боль внизу конечностей, по крайней мере, 6 месяцев; • визуально аналоговая шкала боли: ≥ 40 мм на момент первичного скрининга (0 мм = нет боли – 100 мм очень сильная боль); • кратковременный скрининг нейропатической боли: отличие симптомов между правой и левой ногой при первичном скрининге ≤ 5 баллов; • ежедневник боли и сна: средний балл интенсивности дневных болей после отмены медикаментов ≥ 4 при стандартном отклонении ≤ 2; • медицинское обследование по опроснику Michigan Neuropathy Screening Instrument: ≥ 3 баллов на момент скрининга; • стабильное лечение сахарного диабета в течение не менее 3 месяцев без изменений в схеме приёма препарата и без новых симптомов сахарного диабета 	<p>Тип: обследование</p> <p>Распределение: рандомизированное</p> <p>Классификация: исследование эффективности</p> <p>Модель: параллельное исследование</p> <p>Маскировка: двойное слепое исследование (субъект, исследователь)</p> <p>Задача: лечение</p> <p>Фаза: II</p>

Пояснения к таблице:

колонка «код и статус исследования»: идентификатор в системе *ClinicalTrials.gov*, дата начала и дата последней верификации медицинской документации исследования;

колонка «Название исследования»: официальное название исследования;

колонка «Исполнители исследования»: базовая организация выполнения исследования, главный исследователь и спонсоры исследования;

колонка «Направление и субъекты исследования»: вид вмешательства, количество субъектов исследования и критерии отбора субъектов для исследования;

колонка «Тип и дизайн исследования»: тип исследования, распределение, классификация исследования, модель вмешательства, первичная задача исследования и фаза исследования.

Все данные в таблице приведены по состоянию на 01.07.2014.

певтические или другие виды вмешательств с последующим наблюдением и проведением оценки медико-биологических результатов и/или последствий для здоровья.

По видам вмешательства исследования были распределены на следующие группы: «биология» – 4 (40%) и «генетика» – 6 (60%).

Среднее количество участников в исследованиях составило около 92 субъектов (минимальное – 12, максимальное – 525). При этом для исследования NCT01475786 соответствующая информация отсутствовала.

Распределение для 6 исследований (60% от общего количества) было рандомизированное (случайное распределение участников по группам) – и для 3 (30%) – не рандомизированное (распределение участников по группам по решению врача). Для исследования NCT00390767 способ распределения не был указан.

Согласно классификации, 7 исследований были предназначены для оценки безопасности препарата в условиях предполагаемого использования и оценки эффективности влияния вмешательства на заболевание или состояние здоровья, 2 исследования (NCT00566657 и NCT01475786) – только для оценки эффективности и 1 исследование (NCT00065663) – только для оценки безопасности.

В 5 исследованиях (50% от общего количества) интервенционной моделью вмешательства была параллельная группа, когда участники были отнесены к одной из двух или более групп параллельно в течение всего исследования, в 3 исследованиях (30%) – одиночная группа с однонаправленным исследованием, в 1 исследовании (10%) – перекрёстное исследование, в котором участников подвергали одному из двух альтернативных вмешательств на начальной фазе исследования и подвергали другому вмешательству во второй фазе исследования, и в 1 исследовании (10%) – рекомендации производителя, в котором участников подвергали двум или более вмешательствам, каждому в отдельности и в комбинации, а оценку проводили параллельно с контрольной группой.

5 исследований (50% от общего количества) были двойными слепыми (о назначении вмешательства не знали две или более сторон: субъект, медицинский работник, исследователь и эксперт по оценке результатов). В остальных исследованиях (50% от общего количества) заслепление не использовалось, т.е. все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства.

Основной целью почти всех исследований было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств для лечения заболевания, синдрома или состояния). Для исследования NCT00304837 данные отсутствуют. Для исследований были указаны следующие фазы: I фаза (включает первоначальные исследования для определения метаболизма и фармакологических эффектов препаратов на человеческий организм, побочных эффектов, связанных с увеличением дозы, и для получения в ранние сроки данных об эффективности; может включать здоровых участников и/или пациентов) – для 4 исследований (40% от общего количества), I/II фаза (представляет собой сочетание I и II фаз) – для 3 исследований (30%), II фаза (включает контролируемые клинические исследования, проводимые для оценки эффективности препарата для конкретного показания или показаний у пациентов с исследуемым заболеванием или состоянием и для определения общих ближайших побочных эффектов и риска) – для 2 исследований (20%) и III фаза (включает расширенные контролируемые и неконтролируемые испытания после получения предварительных данных, свидетельствующих об эффективности препарата, и предназначенные для сбора дополнительной информации для оценки соотношения общей пользы и риска препарата и обеспечения адекватной базы для врачебной оценки) – для 1 исследования (10%).

Показано, что результаты 25-50% клинических исследований, которые приведены на сайте ClinicalTrials.gov, не были опубликованы, а среднее время на публикацию остальных составляет около 2 лет [7, 8]. Хотя в большинстве клинических исследований по применению метода генной терапии при лечении СД 1-го типа не предусматриваются научные публикации результатов, в 3 исследованиях (NCT00390767, NCT00566657 и NCT00956332) были указаны 7 статей.

Анализ базы данных медицинских и биологических публикаций «PubMed», созданной Национальным центром биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information) на основе раздела «Биотехнология» Национальной медицинской библиотеки, позволил выявить научные публикации исполнителей 7 клинических исследований в этом направлении.

Клиническое исследование NCT00065663

Целью клинического исследования NCT00065663 в области генной терапии была оценка способа доставки в ткани, безопасности

и потенциальной клинической эффективности применения «лечебного» гена тромбоцитарного фактора роста Б с использованием технологии ген-активированной матрицы (Gene activated matrix technology, GAM technology) для заживления хронических ран у пациентов с СД [9].

Для этого применяли местные аппликации GAM501 – гена тромбоцитарного фактора роста Б, для которого в качестве проводника используют аденовирус в бычьем коллагеновом геле [9]. Эта композиция способствует миграции клеток заживления ран, которые в дальнейшем вырабатывают лечебный протеин в пределах местного окружения раны.

Согласно данным базы «PubMed», в рамках клинического исследования NCT00065663 были опубликованы результаты оценки безопасности и эффективности применения комбинированного коллагенового геля как в качестве монотерапии, так и в сочетании с Ad5PDGF-B (GAM501) в сравнении со стандартным лечением у пациентов с СД и хроническими нейропатическими язвами стоп размерами от 1,5 см² до 10,0 см², частота излечения которых составила <30% во время периода Run-in [10]. Размер раны оценивали по планиметрии и фотографиям у 124 пациентов. Сравнение наборов данных показало, что результаты планиметрии зачастую показывали завышенные данные для некоторых участков.

Преыдушие исследования на животных заставляют думать о том, что монотерапия коллагеном оказывает незначительное влияние на заживление ран и может служить отрицательным контролем [10]. Неожиданно то, что тенденции повышения частоты полного закрытия раны наблюдались как для GAM501 (41%), так и для комбинированного коллагенового геля (45%) по сравнению со стандартным лечением (31%).

По фотографическим данным, стандартное лечение не оказывало существенного влияния на изменения диаметра раны (мм за неделю) во время периода Run-in до 1-й недели (от $-0,06 \pm 0,32$ до $0,78 \pm 1,53$, $p = \text{НД}$), в то время как значительное увеличение показателей заживления отмечено при применении комбинированного коллагенового геля (от $-0,08 \pm 0,61$ до $1,97 \pm 1,77$; $p < 0,002$) и GAM501 (от $-0,02 \pm 0,58$ до $1,46 \pm 1,37$; $p < 0,002$), которые постепенно снижались в течение последующих недель [10]. GAM501 в сочетании с комбинированным коллагеновым гелем оказался безопасным и хорошо переносимым, а

альтернативные схемы его дозирования могут улучшить динамику полного закрытия раны в адекватно запланированных исследованиях.

Также было показано, что однократное введение GAM501 в одной из трёх доз либо до 4 инъекций с однонедельными интервалами 15 пациентам с хроническими длительно незаживающими язвами, которые получали стандартное лечение, включая хирургическую обработку ран, и были обязаны носить ортопедическую разгрузочную обувь, является безопасной и хорошо переносимой манипуляцией без проявлений системной или локальной токсичности во всех дозах (максимально переносимая доза не была достигнута) [11]. Сывороточные титры антител к тромбоцитарному фактору роста Б и коллагену были отрицательными, а аденовирусная ДНК не была обнаружена в крови. Из 12 пациентов, которые завершили исследование, закрытие язвы наблюдалось к 3-му месяцу у 10 пациентов, семерым из которых GAM501 применили однократно.

Таким образом, GAM501 в биологически активных дозах не оказывает какого-либо токсического эффекта, что делает его потенциально эффективным средством для лечения незаживающих диабетических язв стопы [11].

Клиническое исследование NCT00056290

Целью протокола рандомизированного, двойного слепого клинического исследования NCT00056290 в области генной терапии была оценка безопасности и эффективности применения переноса генов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов с диабетической периферической нейропатией [12]. Показано, что инъекции генетического материала в мышцы нижних конечностей (3 серии внутримышечных инъекций в 8 стандартных точек в области седалищного, малоберцового и большеберцового нервов одной нижней конечности с интервалами по 2 недели) стимулируют рост новых кровеносных сосудов при различных условиях.

Согласно публикации авторов исследования, через 6 месяцев средняя оценка в баллах по нейропатической шкале улучшилась для обеих нижних конечностей опытной группы по сравнению с плацебо ($-1,2 \pm 0,5$ против $-0,9 \pm 0,5$; $p < 0,01$ после поправки на изменения в нелеченной нижней конечности) и по сравнению с нелеченной нижней конечностью ($-0,7 \pm 0,5$; $p = 0,02$) [13]. В опытной группе уменьшилась область потери чувствительности и улучшилась оценка по визуальной аналоговой шкале боли ($-1,5$ против $-0,5$, $p = 0,01$).

Улучшение общего состояния отмечено у 12 из 39 пациентов, которые получали препарат, по сравнению с 2 из 11 пациентов, которые получали плацебо [13]. Другие показатели, включая потенциалы нервной проводимости, не улучшились. У пациентов, которые получали препарат, было отмечено 84 побочных явлений, из которых 22 были серьёзными; у пациентов, которые получали плацебо, было отмечено 51 побочное явление, из которых 2 были серьёзными.

В открытом дозозависимом исследовании влияния генной терапии с использованием плазмиды, содержащей ген фактора роста эндотелия сосудов, на ишемическую нейропатию у пациентов с ангиографически доказанной критической ишемией нижних конечностей было показано, что при сравнении с контрольными исследованиями инъекции препарата в мышцы поражённой конечности приводят к достоверному клиническому улучшению оценки в баллах по нейропатической шкале ($p < 0,01$), показателя теста на чувствительность кожи ($p < 0,01$), общего показателя теста ($p = 0,01$), двигательной амплитуды голени ($p = 0,03$) и количественного показателя порога ощущения вибрации ($p = 0,04$) [14].

Улучшение показателя сосудистого лодыжечно-плечевого индекса в пролеченных конечностях ($p < 0,01$) соответствует улучшению неврологических показателей в той же конечности [14]. Было отмечено улучшение неврологических показателей у 4 из 6 пациентов с СД, которые завершили исследование. В нелеченных конечностях не наблюдалось улучшение клинических, электрофизиологических или сосудистых показателей.

Клиническое исследование NCT00304837

Целью клинического исследования NCT00304837 являлась оценка безопасности и эффективности внутримышечного переноса генов у пациентов с умеренной и высокой степенью риска развития критической ишемии нижних конечностей по интенсивности болевого синдрома в покое и заживлению язв на ногах за счёт увеличения продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) клетками стенок артерий с последующим образованием новых кровеносных сосудов [15]. В настоящее время отсутствуют публикации результатов клинического исследования.

Клиническое исследование NCT00566657

Целью клинического исследования NCT00566657 являлась оценка эффективности применения riferminogene recaplasmid для

предупреждения высокой ампутации нижней конечности выше лодыжки или смерти (в зависимости от того, что наступит раньше) у пациентов с критической ишемией конечностей и поражением кожи [16].

Riferminogene recaplasmid или невирусный фактор роста фибробластов 1 (NV1FGF) является рекомбинантной плазмидой ДНК, которая после внутримышечной инъекции в область ограниченного кровотока активирует экспрессию фактора роста фибробластов человека 1, способствующего росту кровеносных сосудов [17,18].

Программа «TAMARIS» является рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием по оценке безопасности и эффективности применения NV1FGF у больных с критической ишемией конечностей и кожными поражениями [18].

В клиническое исследование NCT00566657 были включены 525 пациентов в возрасте от 50 до 92 лет (средний возраст – 70 лет) с критической ишемией конечностей, которым не показана реваскуляризация, из 171 города в 30 странах, включая США, Европейский Союз, Канаду, Японию и Австралию [16, 19]. 259 пациентов получали NV1FGF, а 266 – плацебо.

Результаты наблюдения не различались между группами лечения: высокая ампутация или летальный исход отмечены у 86 пациентов (33%) в группе плацебо и у 96 пациентов (36%) в опытной группе, которые получали NV1FGF (соотношение риска 1,11; 95% ДИ 0.83-1.49; $p = 0,48$) [18, 20]. Не было зарегистрировано существенных проблем по показателям безопасности препарата.

Таким образом, программа «TAMARIS» не представила доказательств эффективности применения NV1FGF с целью снижения количества ампутаций или уровня летальности у пациентов с критической ишемией нижних конечностей [18,20]. Эта группа пациентов всё ещё остается главным терапевтическим вызовом для клиницистов.

В тоже время, ранее было показано, что введение NV1FGF 51 пациенту с окклюзией периферических артерий и болевым синдромом в покое или некрозом тканей приводило к значительному снижению интенсивности боли ($p < 0,001$) и размера язвы ($p < 0,01$), что было связано с повышением транскутанного давления кислорода ($p < 0,01$) по сравнению с исходными значениями до лечения [21]. Также было отмечено значительное увеличение лодыжечно-плечевого индекса ($p < 0,01$).

Огляди

Кроме того, во время I и II фаз клинических испытаний NV1FGF показал минимальную токсичность, а также эффективно уменьшал количество ампутаций и смертельных исходов у пациентов с перемежающейся хромотой и критической ишемией конечностей [22].

Также в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом европейском многонациональном исследовании NV1FGF с участием 125 пациентов с критической ишемией конечностей и незаживающими язвами было показано достоверное снижение (в 2 раза) риска всех ампутаций (отношение рисков 0,498; $p=0,015$) и больших ампутаций (отношение рисков 0,371; $p=0,015$) [23]. Отмечена тенденция к снижению риска смерти (отношение рисков 0,460; $p=0,105$). В тоже время, динамика заживления ран была одинакова для NV1FGF (19,6%) и плацебо (14,3%, $p=0,514$).

Компания «Multi Gene Vascular Systems»

Компания «Multi Gene Vascular Systems Ltd.» была создана профессорами Moshe Flugelman и Basil Lewis в Lady Davis Carmel Medical Center (Хайфа, Израиль) в августе 2000 года [24]. Компания «Multi Gene Vascular Systems Ltd.» разрабатывает терапевтические продукты для лечения заболеваний сердца и кровеносных сосудов у пациентов, которым не может быть оказана помощь существующими терапевтическими методами.

Основная технология компании «Multi Gene Vascular Systems Ltd.» основана на применении комплексного подхода для лечения сердечно-сосудистых заболеваний с использованием собственных клеток пациента [24]. Инновационная комбинация двух типов клеток и двух генов (MultiGeneAngio) или комбинации клеток, генов и синтетического трансплантата (MultiGeneGraft), которые работают синергически, в настоящее время используются для обеспечения эффективной терапии у пациентов с заболеванием периферических артерий, болезни коронарных артерий и больных с заболеваниями почек, которые нуждаются в гемодиализе.

Клиническое применение MultiGeneAngio предполагает выделение у пациента под местной анестезией короткого (до 10 см) отрезка вены руки, из которого изолируют эндотелиальные и гладкомышечные клетки, после чего выделенные клетки активируют путём вставки определённых генов и повторно вводят пациенту внутриартериально в месте окклюзии, используя стандартный диагностический катетер [24].

Предполагается, что этот метод улучшает кровоток в ишемизированной конечности за счёт расширения коллатеральных кровеносных сосудов [24]. Результатом переноса клеток может быть секреция множества факторов активированными аутологичными клетками, что напоминает эндогенный процесс формирования и ремоделирования кровеносных сосудов.

I и II фазы клинических испытаний с MultiGeneAngio были проведены в период с февраля 2007 года по август 2011 года [24]. Двенадцать пациентов с перемежающейся хромотой и 23 пациента с хронической критической ишемией конечностей (более выраженный этап заболевания периферических артерий) лечили соответственно в двух ведущих медицинских центрах США (University of Michigan и University of Pennsylvania) и в семи ведущих медицинских центрах Израиля. Результаты показали безопасность препарата и перспективную клиническую эффективность для пациентов, которым не показана стандартная терапия. Кроме того, данные наблюдения динамической нагрузки во время ходьбы указывает на благоприятную тенденцию этого конечного результата в плане эффективности.

В марте 2014 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration) утвердило план исследования для оценки эффективности применения MultiGeneAngio у пациентов с критической ишемией конечностей, которые не являются потенциальными кандидатами на стандартную реваскуляризацию [24].

Компания «Multi Gene Vascular Systems Ltd.» является Study Sponsor (спонсор исследования – физическое или юридическое лицо, являющееся инициатором клинического исследования и несущее ответственность за его организацию и/или финансирование) и Responsible Party (ответственная сторона – физическое или юридическое лицо, которое на законных основаниях несёт ответственность за решения или действия и, соответственно, ответственность за результат), а также представляет полную информацию о 2 клинических исследованиях по MultiGeneAngio: NCT00390767 и NCT00956332.

Клиническое исследование NCT00390767

Целью клинического исследования NCT00390767 является оценка безопасности (до 15 лет мониторинга побочных реакций после лечения) и эффективности возрастающих доз

MultiGeneAngio для лечения пациентов с заболеваниями периферических артерий [25]. Дата завершения клинического исследования – декабрь 2024 года. В настоящее время отсутствуют публикации результатов данного исследования.

Клиническое исследование NCT00956332

Целью клинического исследования NCT00956332 является оценка безопасности и эффективности двух доз MultiGeneAngio для лечения пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей [26]. Дата завершения клинического исследования – май 2026 года. В настоящее время отсутствуют публикации результатов данного исследования.

Компания «ViroMed Co., Ltd.»

Компания «ViroMed Co., Ltd.» была основана в ноябре 1996 года как «ViroMedica Pacific, Inc.» со штаб-квартирой в Сеуле (Корея), а теперешнее название получила в 1999 году [27]. В июле 2011 года было открыто представительство компании в Атланте (США) под названием «VM Biopharma».

Компания «ViroMed Co., Ltd.» – одна из самых наукоёмких R&D биотехнологических компаний по разработке инновационной биофармацевтической продукции для лечения многих заболеваний человека [27]. Компания разработала целый ряд новых био- и фито-препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований и иммунных нарушений, клинические исследования по которым проводятся в США, Корею и Китае. Акции компании «ViroMed Co., Ltd.» прошли публичный листинг на фондовой бирже KOSDAQ (Korean Securities Dealers Automated Quotations), на которой представлены более 400 компаний, преимущественно высокотехнологического сектора.

Одной из главных разработок компании «ViroMed Co., Ltd.» является VM202 – ДНК-содержащая плаزمиды, которая посредством генно-инженерного синтеза двух изоформ человеческого фактора роста гепатоцитов (HGF 723 и HGF 728) при введении вокруг ишемической ткани стимулирует рост эндотелиальных клеток, миграцию гладкомышечных клеток сосудов и, как следствие, образование новых коллатеральных кровеносных сосудов, увеличивающих приток крови и тканевую перфузию [27].

Компания «ViroMed Co., Ltd.» является Study Sponsor и Responsible Party, а также представляет полную информацию о 4 клинических исследованиях по изучению VM202: NCT00696124, NCT01002235, NCT01064440 и NCT01475786.

Клиническое исследование NCT00696124

Целью клинического исследования NCT00696124 было определение безопасности, переносимости и эффективности внутримышечных инъекций ДНК-содержащей плазмиды, кодирующей синтез фактора роста гепатоцитов (VM202), пациентам с критической ишемией нижних конечностей, у которых отсутствовал эффект стандартной терапии [28].

Согласно данным базы «PubMed», ранее было показано, что в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с СД и критической ишемией конечностей внутримышечные инъекции плазмиды с геном фактора роста гепатоцитов в дозе 4 мг трижды с интервалом в 14 дней приводили к увеличению транскутанного напряжения кислорода ($24,0 \pm 4,2$ мм рт. ст., 95% ДИ от 15,5 до 32,4 мм рт. ст.) по сравнению с эффектами плацебо ($9,4 \pm 4,2$ мм рт. ст., 95% ДИ от 0,9 до 17,8 мм рт. ст.), низких (0,4 мг трижды с интервалом в 14 дней; $11,1 \pm 3,7$ мм рт. ст., ДИ от 3,7 до 18,7 мм рт. ст.) и средних (4 мг дважды с интервалом в 28 дней; $7,3 \pm 4,8$ мм рт. ст., ДИ от -2,2 до 17,0 мм рт. ст.) доз препарата (ANCOVA, $p=0,0015$) [29].

Несмотря на то, что не было выявлено различий между группами по показателям лодыжечно-плечевого и пальце-плечевого индексов, снижению болевого синдрома, заживлению ран или количеству больших ампутаций, авторы считают оправданным проведение масштабных исследований с целью определения влияния введения плазмиды с геном фактора роста гепатоцитов на заживление ран и сохранение конечностей у пациентов с критической ишемией [29].

В исследовании с участием 12 пациентов с критической ишемией нижних конечностей, которым противопоказана реваскуляризация, оценивали безопасность и переносимость двукратных с интервалом в 2 недели внутримышечных инъекций двух изоформ VM202 в общих дозах от 2 мг до 16 мг, изменения лодыжечно-плечевого и пальце-плечевого индексов, а также проводили оценку интенсивности боли с использованием визуальной аналоговой шкалы в течение 12 месяцев [30].

В течение 12-месячного наблюдения VM202 показал хорошую переносимость, безопасность (не было зафиксировано ни одного случая смерти), а медианы лодыжечно-плечевого и пальце-плечевого индексов увеличились от 0,35 до 0,52 ($p=0,005$) и от 0,15 до 0,24 ($p=0,01$) [30]. Уже через 6 месяцев наблюдения медиана визуальной аналоговой шкалы снизилась с 57,5 мм до

Огляди

16,0 мм ($p=0,03$). Эти первые клинические испытания VM202 показали безопасность, хорошую переносимость и обнадеживающие клинические результаты применения препарата.

Клиническое исследование NCT01002235

Целью клинического исследования NCT01002235 была оценка безопасности и переносимости внутримышечных инъекций плазмиды с геном фактора роста гепатоцитов, который способен стимулировать ангиогенез (VM202), пациентам с диабетической нейропатией и болевым синдромом [31].

В исследовании с участием 12 пациентов с болевой диабетической периферической нейропатией, разделённых на 3 когорты (двукратные инъекции VM202 с интервалом в 2 недели в общих дозах 4, 8 и 16 мг), средняя оценка уровня боли по визуальной аналоговой шкале была снижена по сравнению с исходной на 47,2% ($p=0,002$) через 6 месяцев и на 44,1% ($p=0,005$) через 12 месяцев после лечения с применением VM202 [32]. Оценка уровня боли по этой же шкале для когорт с дозами 4, 8 и 16 мг препарата через 6 месяцев наблюдения уменьшилась дозозависимо на 21% ($p=0,971$), 53% ($p=0,014$) и 62% ($p=0,001$) соответственно. Результаты использования краткой формы вопросника McGill и краткой шкалы болей у пациентов с диабетической периферической нейропатией были сходны с результатами использования визуальной аналоговой шкалы. Серьёзные нежелательные явления не наблюдались.

Таким образом, лечение с применением VM202 оказалось безопасным, хорошо переносимым и достаточным, чтобы обеспечить длительное облегчение симптомов и улучшение качества жизни пациентов с болевой диабетической периферической нейропатией.

Клиническое исследование NCT01064440

Целью II фазы двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, мультицентрового клинического исследования NCT01064440 была оценка безопасности и эффективности внутримышечных инъекций плазмиды с геном фактора роста гепатоцитов, который способен стимулировать ангиогенез (VM202), пациентам с критической ишемией нижних конечностей [33].

В исследовании с участием 21 пациента с критической ишемией нижних конечностей (4 когорты с двукратными инъекциями «голой» ДНК, экспрессирующей две изоформы фактора роста гепатоцитов (pСК-HGF-X7), в ишемическую икроножную мышцу и/или в

мышцу бедра с интервалом в 2 недели в общих дозах 4, 8, 12 и 16 мг) оценивали безопасность, переносимость и эффективность препарата, а также оценивали интенсивность болевого синдрома с помощью визуальной аналоговой шкалы, состояние язвы, чрескожное напряжение кислорода и лодыжечно-плечевой индекс [34].

Ни у одного пациента не было отмечено серьёзных неблагоприятных последствий в течение 3 месяцев наблюдения [34]. Согласно средней оценке по визуальной аналоговой шкале у пациентов наблюдалось значительное снижение боли с 5,95 до 1,64 ($p<0,001$). Среднее значение лодыжечно-плечевого индекса увеличилось с 0,49 до 0,63 ($p=0,026$) в течение 3 месяцев наблюдения. Среднее значение чрескожного напряжения кислорода на тыльной поверхности стопы, передней и задней поверхностях икроножных мышц значительно увеличилось: с 28,25 до 39,28 мм рт. ст. ($p=0,012$), с 22,00 до 30,63 мм рт. ст. ($p=0,046$) и с 32,05 до 47,19 мм рт. ст. ($p=0,001$) в течение 3 месяцев наблюдения соответственно. Улучшение заживления раны наблюдалось у шести из девяти пациентов, которые имели язву в начале исследования.

Клиническое исследование NCT01475786

Целью II фазы двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, мультицентрового клинического исследования NCT01475786 была оценка безопасности и эффективности внутримышечных инъекций VM202 в дозах 16 мг и 32 мг препарата пациентам с диабетической периферической нейропатией и болевым синдромом [35]. Дата завершения клинического исследования – июнь 2014 года. В настоящее время отсутствуют публикации результатов клинического исследования.

Выводы

Таким образом, изучению перспектив применения генной терапии при лечении сахарного диабета 1-го типа уделяется достаточно серьёзное внимание, а исследования с использованием переноса генов факторов роста помогут оценить безопасность и эффективность применения соответствующих клинических протоколов, а также оптимальные схемы лечения для пациентов.

Благодарность

Автор выражает благодарность руководителю научной библиотеки Института Стаценко А.А. за техническую помощь в подготовке рукописи.

Список использованной литературы

- Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра // Киев: Медкнига, 2014. – 192 с. (Tronko N.D., Sokolova L.K., Kovzun E.I., Pasteur I.P. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow // Kiev: Medbook, 2014. – 192 p.)
- Pugliese A. The multiple origins of Type 1 diabetes // *Diabet Med.* 2013, 30, 135-146.
- Bashir R., Vale P.R., Isner J.M., Losordo D.W. Angiogenic gene therapy: pre-clinical studies and phase I clinical data // *Kidney Int.* 2002, 61 (suppl. 1), 110-114.
- Shah P.B. and Losordo D.W. Non-viral vectors for gene therapy: clinical trials in cardiovascular disease. *Adv. Genet.* 2005, 54, 339-361.
- Javed S., Petropoulos I.N., Alam U., Malik R.A. Treatment of painful diabetic neuropathy // *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2015, 6, 15-28.
- ClinicalTrials.gov / <http://www.clinicaltrials.gov>
- Ross J.S., Tse T., Zarin D.A. et al. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis // *BMJ.* 2012, 344: d7292.
- Ross J.S., Mocanu M., Lampropoulos J.F. et al. Time to publication among completed clinical trials // *JAMA Intern. Med.* 2013, 173, 825-828.
- NCT00065663 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00065663&Search=Search>
- Blume P., Driver V.R., Tallis A.J. et al. Formulated collagen gel accelerates healing rate immediately after application in patients with diabetic neuropathic foot ulcers // *Wound Repair Regen.* 2011, 19, 302-308.
- Mulder G., Tallis A.J., Marshall V.T. et al. Treatment of nonhealing diabetic foot ulcers with a platelet-derived growth factor gene-activated matrix (GAM501): results of a phase 1/2 trial // *Wound Repair Regen.* 2009, 17, 772-779.
- NCT00056290 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00056290&Search=Search>
- Ropper A.H., Gorson K.C., Gooch C.L. et al. Vascular endothelial growth factor gene transfer for diabetic polyneuropathy: a randomized, double-blinded trial // *Ann Neurol.* 2009, 65, 386-393.
- Simovic D., Isner J.M., Ropper A.H. et al. Improvement in chronic ischemic neuropathy after intramuscular phVEGF165 gene transfer in patients with critical limb ischemia // *Arch. Neurol.* 2001, 8, 761-768.
- NCT00304837 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00304837&Search=Search>
- NCT00566657 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00566657&Search=Search>
- Riferminogene pectaplasmid // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2010, 10, 343-346.
- Belch J., Hiatt W.R., Baumgartner I. et al. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia // *Lancet.* 2011, 377, 1929-1937.
- Van Belle E., Nikol S., Norgren L. et al. Insights on the role of diabetes and geographic variation in patients with critical limb ischaemia // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2011, 42, 365-373.
- Fowkes F.G. and Price J.F. Gene therapy for critical limb ischaemia: the TAMARIS trial // *Lancet.* 2011, 377, 1894-1896.
- Comerota A.J., Throm R.C., Miller K.A. et al. Naked plasmid DNA encoding fibroblast growth factor type 1 for the treatment of end-stage unreconstructible lower extremity ischemia: preliminary results of a phase I trial // *J. Vasc. Surg.* 2002, 35, 930-936.
- Maulik N. NV1FGF, a pCOR plasmid-based angiogenic gene therapy for the treatment of intermittent claudication and critical limb ischemia // *Curr. Opin. Invest. Drugs.* 2009, 10, 259-268.
- Nikol S., Baumgartner I., Van Belle E. et al. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia // *Mol. Ther.* 2008, 16, 972-978.
- MGVS / <https://mgvs.col.il>
- NCT00390767 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00390767&Search=Search>
- NCT00956332 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00956332&Search=Search>
- Viromed / <https://viromed.co.kr>
- NCT00696124 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00696124&Search=Search>
- Powell R.J., Simons M., Mendelsohn F.O. et al. Results of a double-blind, placebo-controlled study to assess the safety of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid to improve limb perfusion in patients with critical limb ischemia // *Circulation.* 2008, 118, 58-65.
- Henry T.D., Hirsch A.T., Goldman J. et al. Safety of a non-viral plasmid-encoding dual isoforms of hepatocyte growth factor in critical limb ischemia patients: a phase I study // *Gene Ther.* 2011, 18, 788-794.
- NCT01002235 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01002235&Search=Search>
- Ajrroud-Driss S., Christiansen M., Allen J.A., Kessler J.A. Phase 1/2 open-label dose-escalation study of plasmid DNA expressing two isoforms of hepatocyte growth factor in patients with painful diabetic peripheral neuropathy // *Mol. Ther.* 2013, 21, 1279-1286.
- NCT01064440 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01064440&Search=Search>
- Gu Y., Zhang J., Guo L. et al. A phase I clinical study of naked DNA expressing two isoforms of hepatocyte growth factor to treat patients with critical limb ischemia // *J. Gene Med.* 2011, 13, 602-610.
- NCT01475786 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01475786&Search=Search>

(Надійшло до редакції 29.01.2015 р.)

Клінічні дослідження із застосування генної терапії для лікування цукрового діабету 1-го типу

І.П. Пастер

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

Резюме. В огляді наведено інформацію про клінічні дослідження із застосування генної терапії для лікування цукрового діабету 1-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, генна терапія, клінічні дослідження.

Clinical trials on the use of gene therapy for treatment of type 1 diabetes mellitus

I.P. Pasteur

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

Summary. Information on the clinical trials using gene therapy for type 1 diabetes mellitus, is presented.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, gene therapy, clinical trials.

От догадок и поисков к открытиям и достижениям (к истории паращитовидных желез и паратиреоидной хирургии)

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

Паращитовидные железы явились последним открытым и описанным человеческим органом, хотя данные об их функционировании и клинических признаках патологии были известны с глубокой древности. В обнаруженных при раскопках костях древних египтян и североамериканских индейцев ученые находили изменения, характерные для известного в наше время заболевания — *osteitis fibrosa cystica* (болезнь Реклинггаузена), которое отождествляется с гиперпаратиреозом [1-3]. Эти находки датируются XI и VII веками до нашей эры. В частности, в костях доисторических индейцев, обнаруженных при раскопках в Иллинойсе (США), при гистологическом и радиологическом исследовании были обнаружены изменения, которые не оставляли сомнения в наличии гиперпаратиреоза у их обладателей [1]. Вплоть до конца XIX ст. врачи продолжали сталкиваться с типичными для гиперфункции паращитовидных желез нарушениями структуры костей,

а с развитием тиреоидной хирургии познакомились с признаками паратиреоидной недостаточности в виде характерных судорожных синдромов, не имея представления об их истинных причинах. Ученые предполагают, что возникновение паращитовидных желез происходило у амфибий в процессе эволюции около 100 миллионов лет тому назад [4, 5]. Это совпадало с переходом жизни из водной, богатой кальцием среды к земноводной и земной. Некоторые авторы считают, что эти события происходили еще раньше, в каменноугольный период палеозойской эры, 360-286 млн лет тому назад [6].

Первые документированные клинические описания случаев костных нарушений, предположительно обусловленных гиперпаратиреозом, появились в первой половине XVIII ст. В 1705 г. французский хирург J. Courtial [7] описал некоего Pierre Siga, жителя Седана, у которого с 24-летнего возраста наблюдались выраженные костные боли и деформации на протяжении 18 лет, до самой смерти, а кости при аутопсии были «мягкие? как кожа». Вторым сообщением о характерной костной патологии, которая, возможно, была вызвана гиперпаратиреозом, мож-

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

но считать доклад, представленный Th. Dickson [8] на заседании врачебного общества Лондона в 1776 г. В нем он описывает историю болезни J. Stevenson, 33-летнего сапожника, у которого в течение 11 лет нарастали выраженные костные деформации, наблюдались множественные переломы, резкая астения. Его кости при аутопсии были настолько размягчены, что легко резались скальпелем. В 1884 г. D. Colley [9] на заседании Общества патологов Лондона сообщил о результатах аутопсии 13-летней девочки, которая умерла в результате комбинации костных и почечных расстройств. Наряду с характерными костными изменениями, у неё определялись множественные конкременты в почечных лоханках. Эти и некоторые другие наблюдения представляют несомненный исторический и клинический интерес. На протяжении XIX столетия отдельными исследователями были описаны клинические синдромы и симптомы, которые позднее были отнесены к проявлениям патологии паразитовидных желез, в частности, недостаточности их функции. В 1815 г. J. Clarke [10] сообщил об «особом варианте судорог у детей», который сейчас рассматривается как тетания. Через некоторое время S. Steinheim (1830 г.) [11] в Германии и B. Dance (1831 г.) [12] во Франции детально описали этот синдром, а F. Corvisard (1852 г.) [13] предложил термин — «тетания». В последующем A. Trousseau (1861 г.) [14], W. Erbe (1873 г.) [15], F. Chvostek (1876 г.) [16] идентифицировали отдельные характерные симптомы этого синдрома, которые получили наименование по именам описавших их авторов.

Собственно история открытия паразитовидных желез достаточно запутана и драматична. В ней, наряду с именем официально признанного первооткрывателя — Ivar Victor Sandstrom (1852-1889 гг.), фигурируют еще несколько исследователей, чьи заслуги нельзя отрицать. Среди них в числе первых следует назвать Richard Owen (1804-1892 гг.), профессора сравнительной анатомии, хранителя и куратора знаменитой Hunterian Collections Королевской ассоциации хирургов, обладателя многих других титулов, в том числе — Сэр (Рыцарь), пожалованного в 1852 г. английской королевой Викторией вместе с поместьем. Производя в 1849 г. секционное исследование носорога, умершего в Лондонском зоопарке, R. Owen [17] обнаружил «...маленькое, компактное, дольчатое, железистое тельце желтой окраски, прилегающее к щитовидной железе в месте выхода вен». Полагая, что обнаруженное образование

может представлять интерес, он сохранил его *in situ* и изготовил препарат, включающий гортань и щитовидную железу, который хранится в коллекции Королевского колледжа хирургов. Результаты этой аутопсии были представлены в качестве доклада 15.02.1850 г. на заседании Зоологического общества Лондона, а затем оформлены как протоколы Общества и статья в 1852 г., но журнал с ней появился только в 1862 г. [17]. Однако и эти сведения оставались неизвестными на протяжении нескольких десятилетий, пока A. Cave [18], занявший место профессора анатомии после R. Owen, не доказал, что доклад был опубликован в 1852 г., а не в 1862 г. Он же предложил назвать эти образования «железами Оуэна». Следует отметить, что R. Owen был крупным ученым. Его работы по сравнительной анатомии различных представителей животного мира, систематизации видов снискали ему заслуженный авторитет в научном мире. Параллельно он был известен как ярый противник эволюционной теории Дарвина о происхождении видов, хотя считался его учителем, и на протяжении ряда лет вел борьбу с ним, утверждая роль божественного начала в происхождении мира и всего живого.

Примерно в то же время появились сообщения о наличии подобных «образований», сделанные в 1855 г. R. Remak [19] и в 1863 г. R. Virchow [20]. Первый, известный эмбриолог, описавший три зародышевых слоя — экто-, мезо- и эндодерму, при исследовании тимуса у новорожденных котят обнаружил «...в области его верхнего полюса небольшую желтую железку, которая по своей структуре не соответствовала ни тимусу, ни лимфоузлу, ни щитовидной железе». Второй, крупнейший патолог XIX ст., которого называли «отцом медицины», при описании дополнительной тиреоидной ткани в области верхнего края перешейка и задней поверхности долей щитовидной железы наблюдал мелкие, величиной с горошину, округлые образования, которые, по его мнению, не являлись ни дополнительной тиреоидной тканью, ни лимфатическим узлом или другим известным образованием. Никаких особых соображений, дополнительных микроскопических описаний оба выдающихся исследователя не оставили.

Очевидно, основополагающим следует считать открытие паразитовидных желез, совершенное шведским студентом медицинского факультета Университета в Уппсале Ivar Sundstrom. Работая в 1877 г. студентом-практикантом во время летних каникул у профессора ана-

томии Е. Clason, он производил диссекцию шеи собаки и впервые обнаружил «новую железу». С энтузиазмом, присущим молодости, он продолжил свои исследования на других животных (рогатый скот, кролики, кошки), а затем — на человеческих трупах. В работе «О новых железах у человека и некоторых млекопитающих (паращитовидные железы)» [21], ставшей классической, он описал? как это происходило. «...Около 3 лет тому назад на щитовидной железе собаки я обнаружил маленькое, величиной с конопляное семя образование, находящееся в одной капсуле с железой, но отличающееся от неё более яркой окраской. Поверхностное исследование выявило богато васкуляризированный орган, структура которого отличалась от щитовидной железы. Подобная железа была обнаружена также у кошек и кроликов». Существование ранее неизвестной железы у животных явилось стимулом для проведения аналогичных поисков у человека. Выполнив 50 аутопсий, I. Sandstrom во всех случаях обнаружил в области задней поверхности обеих долей щитовидной железы «...орган величиной с мелкую горошину, который по внешнему виду не походил ни на лимфоузел, ни на дополнительную щитовидную железу, и при гистологическом исследовании имел отличную структуру». Таких образований постоянно обнаруживалось по два с каждой стороны. Он детально описал варианты внешнего вида, вес и размеры желез, уточнил варианты их топографии, в частности относительно нижней щитовидной артерии, выполнил тщательные микроскопические исследования, отметил высокое содержание жира в паренхиме. Доказав структурное отличие желез от тиреоидной ткани, I. Sandstrom, в силу ограниченности знаний эмбриологии в то время, пришел к выводу, что они являются «эмбриональными щитовидными железами» и предложил наименовать их «паращитовидными железами». Он не имел представлений о возможной функции обнаруженных желез, хотя высказал мысль, что они могут являться источниками опухолей. Детальная статья [21] с результатами исследований, изложенная на 30 страницах с иллюстрациями, была направлена в один из немецких журналов и была отвергнута с предложением сократить объем. В 1880 г. она была опубликована на шведском языке в местном журнале в Уппсале. Кстати, в ней он сослался на R. Remak и R. Virchow, которые до него наблюдали подобные «образования». Если бы данные I. Sandstrom не были опубликованы

в виде коротких тезисов [22] в двух немецких журналах, это великое открытие, возможно, оставалось бы неизвестным еще в течение десятилетий. К сожалению, I. Sandstrom не получил признания при жизни и, возможно, даже не представлял значения сделанного им открытия. В 1881 г. он был назначен на должность преподавателя гистологии в Анатомическом институте при Университете и в 1887 г. получил ученую степень и врачебный диплом. К сожалению, его научная карьера и жизнь прервались слишком рано. Он страдал наследственным психическим заболеванием, которое нередко обострялось. В один из периодов пребывания в психиатрической клинике его покинула жена, забрав двух детей. 3 июня 1889 г. в возрасте 37 лет Ivar Viktor Sandstrom покончил жизнь самоубийством. Через год после опубликования статьи I. Sandstrom английский гистолог E. Baber [23] идентифицировал и описал микроскопическое строение паращитовидных желез у собак. Хотя он сообщил о своих наблюдениях в Королевском обществе, они оставались неизвестными до 1966 г.

Открытие I. Sandstrom в те времена могло получить забвение на долгие годы — крошечные железки, неизвестная функция, ограниченные информационные возможности (статья опубликована на шведском языке, в провинции). Действительно, в течение ближайших 10 лет так и было. Однако в связи с развитием тиреоидной хирургии в конце XIX ст. специалистов заинтересовала связь между тиреоидэктомией и характерным синдромом тетании, нередко развивавшимся после операции. Впервые на этот феномен обратили внимание в клинике Т. Бильрота его ассистенты — A. Wolfler [24] и N. Weiss [25]. Первый описал приступы тетании в течение 3-х недель у больного после тиреоидэктомии, выполненной Бильротом в 1879 г., а второй через 2 года собрал данные о 13 аналогичных пациентах. Высказывались различные мнения о причинах этого осложнения — утрата «детоксикационной» функции щитовидной железы, гиперемия мозга, нарушения кровообращения в шейной области и др. Ясность внес в 1891 г. профессор физиологии Парижского Университета E. Gley (1857-1930 гг.) [26]. В экспериментах на кроликах и крысах он установил, что после одномоментного удаления щитовидной и паращитовидных желез тетания неизбежна, при сохранении паращитовидных желез она не возникает. Синдром также развивается при изолированном разрушении пара-

щитовидных желез. Однако он ошибочно предполагал, что, будучи жизненно необходимыми, паращитовидные железы выполняют одну из функций щитовидной, в частности, предупреждают развитие тетании. Вскоре итальянские исследователи G. Vassale и F. Generali (1897 г.) [27] подтвердили, что судорожный синдром может быть следствием изолированной паратиреоидэктомии и наступает, как они считали, вследствие интоксикации, а паращитовидные железы осуществляют дезинтоксикационную функцию. Эта теория просуществовала около 25 лет и существенно задержала развитие предствлений о функции паращитовидных желез.

Тем не менее, появлялись работы, которые позволяли усомниться в этих взглядах. В них высказывались более реальные предположения о функции паращитовидных желез, в частности, об их роли в минеральном обмене. Отправным пунктом в этом направлении следует считать исследование Friedrich von Recklinghausen (1823-1910 гг.) [28], профессора патологии из Страсбурга. В поздравительном адресе, преподнесенном Р. Вирхову в день его 71-й годовщины, он описал группу из 16 пациентов, страдавших различными костными заболеваниями. При последующем тщательном многолетнем анализе предполагалось, что у трех из них (позднее оказалось, что лишь у одного) имелись характерные для гиперпаратиреоза костные признаки: распространенный фиброз, кисты, «коричневая (гигантоклеточная) опухоль» [29]. Это наблюдение обесмертило имя автора, а обнаруженная болезнь получила название «osteitis fibrosa cystica von Recklinghausen». Однако мысли о связи её с паращитовидными железами не было высказано. Позднее, когда это было доказано, данный костный синдром стал классическим эквивалентом, «визитной карточкой» первичного гиперпаратиреоза. Заслуживает упоминания одна деталь. В протоколе вскрытия упоминаемого больного было отмечено, что на шее «над левой долей щитовидной железы имеется небольшой лимфоузел красно-коричневой окраски», но он не привлек к себе внимания (!?).

Первое описание сочетания болезни Реклингаузена с большой опухолью паращитовидной железы принадлежит М. Askanazy (1903 г.) [30]. При вскрытии женщины 51 года, умершей от истощения и множественных переломов костей, он обнаружил рядом с левой долей щитовидной железы мягкую опухоль 4,5×2×2 см, состоящую из тяжёлой кубического эпителия.

Эта работа прошла незамеченной, хотя автор высказывал предположение о возможной связи опухоли с костными нарушениями. Только в 1930 г. он окончательно подтвердил, что опухоль исходила из паращитовидной железы. В начале XX ст. появились описания отдельных случаев паратиреоидных опухолей, но их четко не связывали с костной патологией, которая наблюдалась к тому же не у всех. Следует упомянуть обзорную работу F. Harbitz (1915 г.) [31], в которой собраны сведения о 13 подобных больных, из них 2 – собственных.

Особо значительный вклад в изучение функции паращитовидных желез и установление их связи с костной патологией сделал профессор патологической анатомии Венского университета J. Erdheim (1874-1937 гг.) [32]. Разрушая паращитовидные железы и сохраняя intactной щитовидную железу, он вызывал четкий синдром тетании, чем подтвердил жизненно важную роль паращитовидных желез в организме. В серии опытов на паратиреоидэктомизированных крысах он показал резкое снижение отложения кальция в зубах грызунов, но эти процессы восстанавливались после подсадки им паращитовидных желез, взятых у здоровых животных. В результате в зубах наблюдалось чередование слоев дентина, богатых кальцием и лишенных его, наподобие древесных колец в стволах деревьев, т.е. была продемонстрирована роль паращитовидных желез в регуляции обмена кальция. Продолжая исследования на трупах людей, умерших с признаками остеопороза, в том числе *osteitis fibrosa cystica*, J. Erdheim [33] выявил у большинства из них диффузное увеличение (гиперплазию) всех паращитовидных желез. То же было обнаружено у крыс со спонтанным рахитом. Данное явление ошибочно было расценено им как компенсаторное и положительное, а учитывая высокий авторитет автора, оно доминировало в научных кругах до середины 20-х годов XX ст. На основании этих взглядов практиковалось лечение описанных костных нарушений экстрактом паращитовидных желез.

Однако эта точка зрения не согласовывалась со случаями, описанными в работах М. Askanazy [30], F. Harbitz [31], где обнаруживалось увеличение (опухоль) лишь одной железы. Трудно было допустить, что при наличии костной патологии происходила избирательная гиперплазия одной из четырех однотипных желез, а остальные оставались intactными. Мнение сомневающихся исследователей, тогда еще не-

Лекції

многочисленных, выразил в 1915 г. венский профессор патологии F. Schlagenhauser [34]. Он представил два случая опухоли паращитовидной железы, обнаруженных им при аутопсии лиц, которые страдали остеомалацией, и предположил, что солитарная паратиреоидная опухоль является не следствием, а причиной заболевания. Он порекомендовал в случаях болезни Реклингаузена искать и удалять подобные опухоли оперативным путем, но до этого момента оставалось еще 10 лет. Вплотную к этой мысли подвела работа Н. Hoffheinz (1925 г.) [35], который собрал сведения о 44 больных с костной патологией и увеличенными паращитовидными железами, обнаруженными при аутопсии. В их числе были 17 с болезнью Реклингаузена, 8 — с остеомалацией, 2 — с рахитом. В 85% случаев имело место увеличение одной железы, «которое трудно объяснить на основании компенсаторной гипертрофии», — писал автор.

Если в Европе на начальных этапах изучения паращитовидных желез уделялось значительное внимание морфологическим исследованиям и общей оценке роли желез в организме, то за океаном, в Америке, дополнительное развитие получило патофизиологическое направление. В 1901 г. J. Loeb [36], вводя животным солевой раствор, связывающий кальций в крови, наблюдал у них судороги, эквивалентные тетании. В опытах с изолированной мышцей лягушки, помещенной в солевой раствор, он отмечал её ритмичные сокращения, которые прекращались после добавления в раствор кальция. Был сделан вывод, что присутствие кальция в крови предохраняет мышцы от постоянного спастического сокращения. Молодой исследователь из Балтимора W. MacCallum начиная с 1903 г. занимался изучением функций паращитовидных желез. Он лечил тетанию введением взвесей и экстрактов из паращитовидных желез, описал случаи паратиреоидных опухолей, поддерживал теорию детоксикационной роли паращитовидных желез в предупреждении тетании. Опираясь на результаты исследований J. Erdheim и J. Loeb, W. MacCallum и C. Voegtlin [37], работавшие в отделении патологии госпиталя Джона Хопкинса, в 1909 г. пришли к заключению, что паращитовидные железы осуществляют контроль метаболизма кальция. У собак после паратиреоидэктомии они обнаружили низкий уровень кальция в крови параллельно с развитием тетании. Введение кальция или экстракта из паратиреоидных желез купировало судороги. Далее было продемонстриро-

вано снижение содержания кальция в тканях и повышение экскреции его с мочой и калом, повышение экскреции с мочой азотистых соединений. Авторы окончательно установили, что тетания вызывается гипокальциемией, обусловленной недостаточностью паращитовидных желез. Несмотря на убедительные клинические данные W. MacCallum и C. Voegtlin о значении кальция в развитии тетании, до начала 20-х годов продолжались дискуссии о возможной детоксикационной функции паращитовидных желез в предупреждении этих состояний. Следует упомянуть о сотрудничестве этих двух исследователей с выдающимся американским хирургом W. Halsted, который много и успешно работал в области паратиреоидной патологии. Он занимался лечением больных тетанией введением препаратов кальция, экстрактов паращитовидных желез, производил пересадки паращитовидных желез, изучал их кровоснабжение, разработал «трансплантационный закон дефицита» и др.

На фоне этих достижений открытым оставался вопрос, каким образом паращитовидные железы осуществляют регуляцию содержания кальция в крови, предупреждая или излечивая тетанию. Практикующий американский хирург из Миннесоты M. Hanson [38], работая в домашней лаборатории и один день в неделю в фармакологической лаборатории профессора A. Hirschfelder в 1919-1920 гг., получил очищенный активно действующий экстракт из паращитовидных желез коров (Патент США «Экстракт паращитовидной железы и процесс его получения» № 1.890.851). Введение препарата экспериментальным животным после паратиреоидэктомии приводило к отчетливому повышению уровня кальция в крови и предупреждало развитие тетании. Другим важным моментом оказалось то, что длительное введение препарата здоровым животным вызывало у них развитие остеопороза. M. Hanson находился в дружеских отношениях с H. Cusing в период прохождения военной службы во Франции во время первой мировой войны, и последний способствовал росту его интересов к научным исследованиям.

Однако наибольшие лавры достались профессору биохимии Университета в Эдмонтоне (Канада) J. Collip [39]. В 1925 г. он разработал методику, почти идентичную предложенной M. Hanson, и получил активное соединение, идентифицированное впоследствии как паратиреоидный гормон. Введение этого соединения сопровождалось результатами, практиче-

ски сходными с полученными его предшественником. Он показал наличие корреляции между уровнем кальция и количеством введенного гормона и впервые изучил в эксперименте клинические эффекты хронической гиперкальциемии, разработал промышленную технологию получения гормона и передал её фирме Eli Lilly. Хотя J. Collip в своих работах признавал приоритет M. Hanson в получении паратиреоидного гормона, большинство исследователей все же отдают ему пальму первенства. Подобное положение понятно и легко объяснимо в мире науки. M. Hanson был в определенной степени исследователем-любителем, работал в полустарой лаборатории в собственном доме, был ограничен в средствах, мало публиковался, тогда как J. Collip имел известную научную репутацию (участие в синтезе инсулина), оснащенную лабораторию, средства. Заслуживает упоминания интересная деталь: M. Hanson провел свои исследования на 4 собаках, J. Collip — на 250. Еще одним важным итогом исследований этих двух ученых явилась возможность окончательно отказаться от теории «детоксикационной» роли паращитовидных желез в предупреждении тетании.

К 20-м гг. XX ст. достаточно многочисленными исследованиями была установлена жизненно важная роль паращитовидных желез в организме и способы коррекции их недостаточности после удаления, но мало было известно о патологических процессах, сопутствующих их гиперфункции. Все большее количество наблюдений сочетания костной патологии с новообразованиями паращитовидных желез, сомнения в «компенсаторном» характере паратиреоидной гиперплазии при этих состояниях, выяснение механизмов регуляции кальциевого обмена и получение паратгормона явились побудительными мотивами к поискам активных, хирургических методов лечения этой патологии. Пионером в этой области явился молодой австрийский хирург Felix Mandl (1892-1957 гг.) [40] из хирургической клиники Венского университета. Он был учеником профессора J. von Nochenegg, который руководил клиникой, в недавнем прошлом возглавляемой Th. Billroth.

История его первой исторической операции по поводу первичного гиперпаратиреоза, произведенной 30 июля 1925 г. (90-летие которой отмечается в этом году), весьма поучительна. Судьба его первого пациента Albert Jahne наглядно отразила извилистый и противоречивый путь к радикальному лечению гиперпара-

тиреоза. При наличии у больного выраженной картины болезни Реклингаузена F. Mandl согласно представлениям того времени о недостаточности и компенсаторной гиперплазии паращитовидных желез лечил его паратиреоидным экстрактом, а затем произвел трансплантацию четырех желез, взятых от трупа. Успеха не было. Состояние больного ухудшалось, и хирург в качестве последней попытки решился на шейную эксплорацию в надежде установить возможную причину заболевания и попытаться помочь больному. Результаты превзошли ожидания. Во время операции, проведенной под местной анестезией 30.07.25 г., F. Mandl обнаружил и удалил опухоль паращитовидной железы 25×15×12 мм, которая располагалась позади левой доли щитовидной железы; остальные три идентифицированные железы были интактными. Гистологическое исследование удаленной опухоли производил сам профессор J. Erdheim, который высказал предположение, что она является злокачественной, но F. Mandl считал её аденомой. После операции наступило резкое улучшение. В течение короткого времени у больного исчезли боли в костях, нормализовался уровень кальция в крови; он смог самостоятельно передвигаться. Ремиссия заболевания длилась 6 лет, до 1932 г., когда вновь появились признаки рецидива. Допуская возможность появления второй опухоли, F. Mandl 18.10.1933 г. произвел повторную операцию, но опухоли не обнаружил. Больной умер в феврале 1936 г. При аутопсии опухолевой паратиреоидной ткани в организме обнаружено не было.

У F. Mandl были предшественники. За 4 месяца до его исторической операции венский хирург O. Hirsch [41] произвел ревизию паращитовидных желез у больного с костными нарушениями, сходными с гиперпаратиреоидными, но аденому не обнаружил. Как было установлено позднее, больной страдал фиброзной дисплазией костей. В 1909 г. английский хирург сэр J. Bland-Sutton [42] у 38-летней женщины с наблюдавшимися за 2 недели до операции затруднениями дыхания удалил опухоль величиной с «вишню» (?), которая исходила из левой нижней паращитовидной железы; признаков гиперпаратиреоза у больной не было. Термин «гиперпаратиреоз» был предложен венским коллегой F. Mandl E. Gold [43], который несколько позднее (1927 г.) выполнил аналогичную операцию.

В описываемое время на противоположном берегу Атлантического океана разворачивалась не менее драматическая судьба первого аме-

риканского пациента с гиперпаратиреозом, морского офицера Charles Martell. Имея за плечами 3-летнюю постепенно развивающуюся клиническую картину гиперпаратиреоза, в январе 1926 г. он попал в клинику госпиталя Бельвью в Нью-Йорке, где в результате обследования доктор Е. DeBois и его коллеги [29] на основании клинических и рентгенологических данных исследования содержания кальция в крови и моче впервые в Америке установили диагноз гиперпаратиреоза. В последующем больной был переведен в Massachusetts General Hospital (MGH) в Бостоне, где диагноз был подтвержден докторами J. Aub и W. Bauer [44]. 16 мая 1926 г. руководитель хирургической клиники, профессор Гарвардского университета Е. Richardson [45] выполнил цервикотомию, ревизию паращитовидных желез и удалил одну интактную железу; аденому не обнаружил. В июне была произведена повторная операция. Аденому также не нашли и удалили одну интактную железу. В 1929 г. в Нью-Йорке Ch. Martell подвергся третьей безуспешной операции, проведенной хирургом R. Patterson. В мае 1932 г. в связи с прогрессированием заболевания, присоединившимися признаками почечной недостаточности больной снова поступил в MGH [41]. Здесь в течение лета хирурги O. Core и E. Charchill предприняли еще три неудачные попытки найти паратиреоидную опухоль на шее. В течение прошедших лет Ch. Martell, будучи мужественным и пытливым человеком, превратился в «члена команды» исследователей, которые занимались его лечением. Он изучил обширную литературу, касающуюся его заболевания, активно стимулировал хирургов к выполнению повторных операций и высказал предположение, что аденома может локализоваться в за грудином пространстве. Седьмая операция с ревизией средостения была произведена E. Charchill и O. Core 29 октября 1932 г. В ходе вмешательства в средостении медиальной верхней полой вены была обнаружена и резецирована опухоль диаметром 2,5 см, которая была идентифицирована как паратиреоидная аденома (10% ткани было оставлено для профилактики тетании). Однако это была «пиррова победа». Учитывая, что в ходе повторных эксплораций были удалены две железы и, возможно, пострадала третья, у больного развился тяжелый послеоперационный гипопаратиреоз. Ему подсадили часть ткани удаленной аденомы под фасцию прямой мышцы живота, вводили препараты кальция, паратгормон. Наступило

некоторое улучшение. Однако через 6 недель он скончался от ларингоспазма после удаления вклинившегося в мочеточник камня. Имена Albert Jahne и Charles Martell в последующие годы неоднократно упоминались в многочисленных публикациях, т.к. своей судьбой они заслужили место в истории хирургии как примеры поисков истины и путей избавления людей от таких тяжелых страданий, каким является гиперпаратиреоз.

Успех операции F. Mandl открыл эру развития паратиреоидной хирургии. В 1928 г. были выполнены три операции — две в Вене и одна в Киле [46]. У двух больных нашли и удалили аденомы; один выздоровел, у другого развилась тетания, психоз, и он скончался. У третьего пациента аденому не нашли и удалили одну железу. В том же 1928 году в госпитале Сент-Луиса (США) студент-медик H. Dixon, занимавшийся изучением влияния кальция на мышечный тонус, обследовал El. Dawkins, 56-летнюю жену фермера с костными нарушениями («костная опухоль», остеопороз, перелом бедра), камнями в почках, резкой слабостью. У больной обнаружилась выраженная гиперкальциемия, гипофосфатемия, гиперкальциурия, отрицательный баланс кальция. Совместно с докторами D. Barr и H. Bulger они установили диагноз гиперпаратиреоза. В августе хирург I. Olch удалил у неё аденому паращитовидной железы 3×3 см, расположенную у нижнего полюса левой доли щитовидной железы. Больная выздоровела. Это была первая успешная операция в США. H. Dixon и D. Barr, уже на американской земле, предложили наименование синдрома — «гиперпаратиреоз», куда включили перечисленные выше симптомы [47].

К 1931 г. в Европе и США появились сообщения о почти 20 операциях по поводу гиперпаратиреоза, в основном с благополучными исходами [46, 48]. В клинике Мэйо была удалена аденома у девочки 14 лет, у другой больной — злокачественная опухоль. В Лондоне опытный тиреоидный хирург A. Walton [49] успешно оперировал 4 больных. Он, в частности, указал значение для успеха операции широкой экспозиции паращитовидных желез и, при необходимости, ревизии средостения. В этот период начали широко применять рентгенологические исследования для определения степени остеопороза. Большое значение имело развитие представлений об эмбриогенезе паращитовидных желез, путях их миграции, типичных и атипичных местах локализации.

Отсутствие этих знаний нередко приводило к неудачам поисков паратиреоидных опухолей даже в случаях наличия характерной картины заболевания. В этом аспекте заслуживают упоминания исследования лондонского анатома и эмбриолога J. Gilmoir [50]. По материалам 527 аутопсий он установил, что в 452 (86%) случаях обнаруживались 4 и более железы, в 69 (13%) — три и в 6 (1%) — 2. Средний вес одной железы у мужчин составлял 29,4 мг, у женщин — 32,8 мг. Он значительно дополнил данные I. Sandstrom о микроскопическом строении паращитовидных желез. В частности, были выделены главные и оксифильные паренхиматозные клетки и два подтипа последних — промежуточные и светлоклеточные (бледные, водянистые), установлено, что интерстициальная ткань представлена соединительнотканью, жировыми клетками. В зависимости от количества жировых клеток соотношение паренхимы/промежуточная ткань колебалось в пределах от 70:30 до 57:43.

До начала 30-х гг. XX ст. клиника гиперпаратиреоза ассоциировалась исключительно с костными нарушениями, хотя еще в 1884 г. J. Davies-Colley описал случай «остеомаляции» (с большой вероятностью гиперпаратиреоза) в сочетании с камнями в почках [51]. Профессор F. Albright [52], выдающийся исследователь паратиреоидной патологии, с 1930 г. руководивший лабораторией метаболизма в MGH, обнаружил, что примерно у 80% описанных больных с гиперпаратиреозом были камни в почках, и заинтересовался — возможны ли случаи заболевания с камнями в почках без костных нарушений. Он предпринял поиск, называемый сейчас скринингом, среди больных с почечнокаменной болезнью и через 2 недели обнаружил больную с высоким уровнем кальция в крови. При операции в августе 1932 г. у неё удалили паратиреоидную аденому. В последующем еще у 8 больных с почечнокаменной болезнью и без костных нарушений путем исследования кальция и фосфора была диагностирована аденома паращитовидной железы. Так была открыта почечная форма гиперпаратиреоза, как оказалось впоследствии составляющая до 20% случаев заболевания.

MGH в 30-е гг. прошлого столетия занял лидирующие мировые позиции в изучении патологии паращитовидных желез благодаря успехам команд биохимика F. Albright, хирургов E. Churchill и O. Core, патолога B. Castleman. К 1932 г. здесь было выполнено 6 операций

по поводу гиперпаратиреоза, к 1934 г. — 21, к 1936 г. — 30. Из числа выдающихся достижений этого периода следует упомянуть открытие почечной формы заболевания, вторичного гиперпаратиреоза, описание светлоклеточной (светло-водянистой) диффузной гиперплазии всех четырех желез, исследования кальций-фосфорного метаболизма и разработку точных методов определения их компонентов, работы по эмбриологии, топографии паращитовидных желез, формирование тактико-технических принципов хирургического лечения гиперпаратиреоза, профилактики и лечения осложнений. На основе анализа 25 собственных наблюдений и сборной статистики из 162 случаев была разработана одна из первых классификаций опухолевых и гиперпластических форм гиперпаратиреоза [52-57]. Заслуживает упоминания интересная деталь [57]. К началу 40-х гг. MGH располагал опытом диагностики и лечения 67 больных гиперпаратиреозом, тогда как крупнейшая в США клиника Мэйо имела только 14 наблюдений. Из Рочестера в Бостон был срочно командирован один из ведущих хирургов R. Keating, который ознакомился с основными достижениями коллег. После его возвращения в течение года в клинике Мэйо было выявлено столько больных гиперпаратиреозом, сколько их было за все предыдущие годы. Здесь же в 1929 г. R. Wilder впервые удалил «злокачественную аденому» паращитовидной железы [46]. Ответить на вопрос, действительно ли это был первый случай паратиреоидного рака, трудно, т.к. остается неопределенной гистология опухоли, удаленной в 1925 г. F. Mandl. 6.01.1926 г. в Чикаго E. Lewis [58] по поводу компрессионного синдрома удалил у женщины 29 лет опухоль на шее 8×6×4 см, расположенную позади левой доли щитовидной железы, без признаков гиперпаратиреоза, которая при гистологическом исследовании оказалась карциномой паращитовидной железы.

Таким образом, период длительностью примерно в 50 лет — от открытия паращитовидных желез в 1880 г. XIX ст. до конца 30-х гг. XX ст. — характеризовался накоплением значительных массивов данных о роли паращитовидных желез в организме, открытием и изучением различных форм их патологии, разработкой основных принципов диагностики и хирургического лечения. Тем не менее, заболевания паращитовидных желез оставались редкостью, и время, когда они займут одно из ведущих мест в эндокринной хирургии, было еще впереди.

Список использованной литературы

- Denninger H. Osteitis fibrosa in a skeleton of a prehistoric American Indian // Arch. Pathol.— 1931.— Vol.— P. 939-947.
- Wells C. Polyostotic fibrous displasia in a 7th century Anglo-Saxon // Br. J. Radiol.— 1963.— Vol. 36.— P. 925-926.
- Cook M., Molto E., Anderson C. Possible case of hyperparathyroidism in a Roman period skeleton from Dakhleh Oasis Egypt diagnosis using bone histomorphometry // Am. J. Phys. Antropol.— 1988.— Vol. 75.— P. 7523-7530.
- Greep R. Parathyroid hormone. In: Von Euler V. Heller H., eds. / Comparative Endocrinology.— New York, Academic Press, 1963.— P. 325-370.
- Evolution of Vertebrate Endocrine System / Pang P., Epple A. eds. Texas. Tech. Press, 1980.— 404 p.
- Kafetzis I-D., Diamantopoulos A., Christakis I. et al. The discovery of the parathyroid glands and their function // Hormones.— 2011.— Vol. 10.— P. 80-84.
- Courtial J. Nouvelles observation anatomiques sur les os, sur leurs maladies extraordinaires.— Paris: L.d'Houry, 1705.— 224 p.
- Dickson Th. A remarkable case of the softness of the bones, by the Mr. Henry Thomson, Surgeon to the London Hospital // Medical Observations and Inquiries.— 1776.— Vol. 5.— P. 259-264.
- Rowlands B. Hyperparathyroidism: an early historical survey // Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.— 1972.— Vol. 51.— P. 81-90.
- Clarke J. Commentaries on some of the most important children's diseases. Part 1.— London: Longman, 1815.— P. 86-97.
- Steinheim S. Zwei seltene Foramen von hitzigen Rheumatismus / Hecker's Ann.— Berlin, Enslin, 1830.— P. 22-30.
- Dance B. Observations sur une espee de tetanus intermittent // Arch. Gen. Med.— 1831.— Vol. 26.— P. 190-205.
- Corvisard F. De la contracture des extremités en tetanie. These.— Paris: Imp. Rignoux, 1852.— 108 p.
- Trousseau A. De la congestion cerebrale apoplectiforme, dans ses rapports avec epilepsie // Gaz. Med. Paris.— 1861.— № 16.— P. 51
- Erb W. Zur Lehre von der Tetanie nebst Benerkungen iber die Prufung der electrischen Erregbarkeit motorischer // Nerven. Arch. Psychiatr. Nervenkr.— 1873.— Vol. 4.— P. 271-316.
- Chvostek F. Beitrag zur Tetanie // Wien. Med. Presse.— 1876.— № 17.— P. 1201-1203, 1225-12-27, 1253-1258, 1314-1316.
- Owen R. On the anatomy of the Indian rhinoceros // Trans. Zool. Soc. London.— 1862.— № 4.— P. 31-58.
- Cave A. Richard Owen and the discovery of the parathyroid glands. In: Underwood E. (ed.) / Science medicine and history essays of the evolution of scientific thought and medical practice, written in honour Charles Singer.— London: Oxford University Press, 1953.— P. 217-222.
- Remak R. Untersuchungen iber die Entwicklung der Wirbelthiere / Berlin: Greimer, 1855.— Vol. 194.— P. 39-40, 122-124.
- Virchow R. Die Krankhaften Geschwulste, dreissig Vorlesungen gehalten wahrend des Wintersemesters 1862-1863 an der Universitat zu Berlin, Berlin: Hirschwald, 1863.— Vol. 3.
- Sandstrom Iv. Om en ny kortel hos menniskan och atskilliga daggdjur // Upsala Lakareforenings Forhandlingar.— 1880.— Vol. 15.— P. 441-471.
- Sandstrom Iv. Glandulae parathyroideae (abstract) // Jahresber Fortsschr. Anat, Physiol.— 1880.— Vol. 9.— P. 224-226.
- Baber E. Researchers on the minute structure of the thyroid gland // Phil. Trans. Roy. Coll.— 1881.— Vol. 172.— P. 577-608.
- Wolfler A. Weitere Beitrage zur Chirurgischen Behandlung des Kropfes // Wien. Med. Wochenschr.— 1879.— Vol. 28.— P. 758-760.
- Weiss N. Uber Tetanie Samml Klein vorts, 189 // Innere Med.— 1881.— Vol. 63.— P. 1675-1704.
- Gley M. Sur les fonctions du corps thyroide // C. R. Soc. Biol.— 1891.— Vol. 43.— P. 841-843.
- Vassale G. Generali F. On the effects of extirpation of the parathyroid glands // Alien and Neurol.— 1897.— Vol. 18.— P. 57-61.
- Von Recklinhausen F. Die fibrose oder deformative ostitis, die osteomalacie und die osteoplastische karcinome in ihren gegenseitigen beziehungen. In: Festschrift fur Rudolph Virchow.— Berlin: Rieme, 1891.— P. 1-89.
- Albright F. A page out of the history of hyperparathyroidism // J. Clin. Endocrinol.— 1948.— Vol. 8.— P. 637-657.
- Askanazy M. Uber Ostitis deformans ohne Ostoides Gewebe // Arb. Pathol. Inst. Tubingen.— 1903.— Vol. 4.— P. 398-422.
- Harbitz F. On tumors of the parathyroid glands // J. Med. Res.— 1915.— Vol. 32.— P. 361-376.
- Erdheim J. Tetania parathyreopriva // Mitt. Genzgeb. Med. Chir.— 1906.— Vol. 16.— P. 632-744.
- Erdheim J. Uber Epithelkorperbefunde bei Osteomalacie // Sitzungsber. Akad. Wissensch. Math. Naturw.— 1908.— Vol. 116.— P. 311-370.
- Schlagenhauser F. Zwei Falle von Parathyroidea-tumoren // Wien. Klin. Wschr.— 1915.— Vol. 28.— P. 1362.
- Hoffheinz H. Uber Vergrößerungen der Epithelkorperchen bei ostitis fibrosa und verwandten krankheitsbildren // Virchow's Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.— 1925.— Vol. 256.— P. 705-735.
- Loeb J. On an apparently new form of muscular irritability (contact irritability) produced by solutions of salts (preferably sodium salts) whose anions are liable to form insoluble calcium compounds // Am. J. Physiol.— 1901.— Vol. 5.— P. 362-373.
- MacCallum W., Voegtlin C. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism // J. Exp. Med.— 1909.— Vol. 11.— P. 118-151.
- Hanson A. The hormone of the parathyroid gland // Military Surgery.— 1924.— Vol. 54.— P. 554-560.
- Collip J. The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium // J. Biol. Chem.— 1925.— Vol. 63.— P. 395-438.
- Mandl F. Therapeutischer Versuch bei Ostitis fibrosa generalisata mittels Exstirpation eines Epithelkorperchentumors // Wien. Klin. Wschr.— 1925.— Vol. 38.— P. 1343-1344.
- Cope O. The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital // New Engl. J. Med.— 1966.— Vol. 274.— P. 1174-1182.
- Delbridge L., Palazzo F. First parathyroid surgeon: Sir John Bland-Sutton and the parathyroids // ANZ J. Surg.— 2007.— Vol. 77.— P. 1058-1061.
- Gold E. Ueber die bedeutung der epithelkorperchenvergrossung bei der Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen // Mitt. Grenzgeb. Med. Chir.— 1927.— Vol. 41.— P. 63-82.
- Bauer W., Albright F., Aub J. A case of osteitis cystica (osteomalacia?) with evidence of the parathyroid bodies metabolic study // J. Clin. Invest.— 1930.— Vol. 8.— P. 229-248.
- Richardson E., Aub J., Bauer W. Parathyroidectomy in osteomalacia // Ann. Surg.— 1929.— Vol. 90.— P. 730-741.
- Hunter D. Hyperparathyroidism: generalized osteitis fibrosa // Br. J. Surg.— 1931.— Vol. 19.— P. 203-283.
- Barr D., Bulger H. The clinical syndrome of hyperparathyroidism // Am. J. Med. Sci.— 1930.— Vol. 179.— P. 449-476.
- Hellstrom J. Reminiscence: observations on hyperparathyroidism // Rev. Surg.— 1965.— Vol. 22.— P. 381-396.
- Walton A. The surgical treatment of parathyroid tumors // Br. J. Surg.— 1931.— Vol. 19.— P. 285-291.
- Gilmour J. The normal histology of the parathyroid glands // J. Pathol. Bacteriol.— 1937.— Vol. 48.— P. 187-222.
- Taylor S. History of hyperparathyroidism. In: Rothmund M., Wells S. eds. / Progress in surgery, 18. Parathyroid surgery.— Basel: Karger, 1986.— P. 1-12.
- Albright F., Baird P., Cope O. et al. Studies on the physiology of the parathyroid glands. IV. Renal complications of hyperparathyroidism // Am. J. Med. Sci.— 1934.— Vol. 187.— P. 49-65.
- Albright F., Bloomberg E., Castleman B. et al. Hyperparathyroidism due to diffuse hyperplasia of all parathyroid glands rather than adenoma of one: clinical studies on the three such cases // Arch. Intern. Med.— 1934.— Vol. 54.— P. 315-329.
- Castleman B., Mallory T. The pathology of the parathyroid gland in hyperparathyroidism. A study of 25 cases // Am. J. Pathol.— 1935.— Vol. 11.— P. 1-71.
- Churchill E., Cope O. The surgical treatment of hyperparathyroidism based on 30 cases confirmed at operation // Ann. Surg.— 1936.— Vol. 104.— P. 9-20.
- Cope O. Hyperparathyroidism: diagnosis and management // Am. J. Surg.— 1960.— Vol. 99.— P. 394-403.
- Carney J. The glandulae parathyroideae of Ivar Sandstrom: Contributions from two continents // Am. J. Surg. Pathol.— 1996.— Vol. 20.— P. 1123-1144.
- Guy C. Tumors of parathyroid glands // Surg. Gynecol. Obst.— 1929.— Vol. 48.— P. 557-565.

(Надійшла до редакції 13.04.2015 р.)

Цукровий діабет із моногенним типом успадкування: клініка, діагностика та лікування (частина 2)

П.М. Боднар¹,
Л.О. Кононенко¹,
Д.В. Кирієнко²,
Н.М. Кобиляк¹

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

²Київський міський клінічний ендокринологічний центр

Резюме. Лекцію присвячено вивченню клініко-діагностичних та лікувальних аспектів цукрового діабету з моногенним типом успадкування. Він зустрічається в 1-2% від усіх випадків постановки діагнозу та виникає в результаті мутацій, які призводять до агенезії підшлункової залози, зменшення функції β-клітин або їх підвищеної деструкції, розвитку інсулінорезистентності. До нього відносять перманентний неонатальний цукровий діабет, транзиторний неонатальний ЦД, MODY-діабет та декілька більш рідкісних синдромів, які окрім діабету проявляються і певними екстрапанкреатичними проявами.

Ключові слова: неонатальний цукровий діабет, MODY-діабет, мітохондріальний ЦД, синдромальний ЦД, генетична дисфункція β-клітин, синдроми резистентності до інсуліну.

Діабет дорослих у молодості (MODY-діабет)

MODY-діабет (maturity-onset diabetes of the young – діабет дорослих у молодості) за класифікацією ADA (American Diabetic Association) та WHO (World Health Organization) відноситься до групи: III. Інші типи діабету; А. Генетичні дефекти функції β-клітин. MODY – це сімейна форма діабету, яка виникає в дитинстві, юності чи ранньому

зрілому віці, і характеризується первинним дефектом синтезу інсуліну. Виділяють 5 основних «великих» діагностичних критеріїв:

1. Гіперглікемія зазвичай виникає у віці до 25 років, як мінімум, в одного, а то й у двох членів сім'ї. Перебіг діабету характеризується антиципацією (поява ознак одного і того ж захворювання в нащадків у більш ранньому віці і з важчим перебігом);
2. Аутосомно-домінантний тип успадкування з вертикальною передачею діабету в трьох поколіннях і наявність схожих фенотипів серед інших членів родини;

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

Лекції

3. Відсутність інсулінотерапії протягом 5 років після постановки діагнозу ЦД або клінічно значимі рівні С-пептиду у хворих на інсулінотерапії;
4. Рівень інсуліну в нормальних межах, незважаючи на незначну гіперглікемію, що свідчить про первинний дефект β -клітинної функції;
5. Надмірна маса тіла чи ожиріння рідко асоційовані з діабетом типу MODY.

На сьогодні ідентифіковано 6 генів, відповідальних за розвиток MODY. Один із них кодує фермент глюкокіназу, а інші 5 – фактори транскрипції: HNF-1 α , HNF-4 α , HNF-1 β , (гепатоцитарний ядерний фактор), NeuroD1 (нейрогенний фактор диференціації 1), Irf-1 (інсуліновий промотерний фактор 1) (табл. 2).

Найбільш розповсюдженими є 2-й та 3-й субтипи MODY-діабету – на них припадає 2/3 усіх випадків.

MODY-2 виникає внаслідок мутації в гені глюкокінази. Глюкокіназа є ключовим ферментом у гепатоцитах та β -клітинах острівців Лангерганса, який каталізує фосфорилування глюкози до глюкозо-6-фосфату, що є необхідним для достатнього утворення АТФ та синтезу інсуліну. У дослідженнях, в яких вивчали глюкокіназу як ген-кандидат у пацієнтів із діабетом MODY-2 та їх сімей, показано, що більше 150 мутацій у гені можуть викликати даний субтип діабету. Діабет MODY-2 в гомозигот характеризується розвитком ПНЦД, а в гетерозигот – сприяє зниженню синтезу глікогену та підвищенню глюконеогенезу в печінці, що в сумі призводить до розладів мета-

болізму глюкози в печінці та в подальшому розвитку порушення гіперглікемії натще. У більшості хворих, які є носіями гетерозиготної мутації в гені GSK, рівень глюкози в плазмі крові натще знаходиться в межах від 5,5 до 8,0 ммоль/л, зберігається адекватна відповідь інсуліну, що проявляється невеликим приростом глюкози в крові (<3 ммоль/л у 70% пацієнтів) через 2 год. після перорального навантаження глюкозою. Саме це пояснює, чому рівень HbA_{1c} рідко перевищує 7,5% і чому в таких хворих рідко розвиваються мікросудинні ускладнення. Приблизно половині таких хворих помилково виставляється діагноз ЦД 1 чи 2 типу з огляду на дворазово підвищений рівень глюкози натще і/або результат перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ). Підсумовані діагностичні ознаки MODY-2 представлені в табл. 3.

Порушена глікемія натще виникає в ранньому дитинстві та зберігається в подальшому, характеризується м'яким перебігом, легко коригується за допомогою дієти. У більшості випадків цукрознижувальні засоби не використовуються, оскільки їх ефект для досягнення компенсації мінімальний. Gill-Carey у своєму дослідженні спостерігав у 28 пацієнтів ідентичні рівні HbA_{1c} (6,3%) до і після лікування як інсуліном, так і іншими цукрознижувальними препаратами в таких хворих. Проте винятком є вагітність, коли використання цукрознижувальних засобів є необхідним, особливо при надмірній масі плода.

MODY-3 виникає внаслідок мутації в гені фактора транскрипції HNF-1 α . На сьогодні описано більше 150 мутацій у промоторній та кодуючих ділянках даного гена. У таких пацієнтів діабет дебютує в період від 10 до 40 років і проявляється порушенням глюкозоопосередкованого синтезу інсуліну. Для MODY-3 характерний більш важкий перебіг, який уже через 3-5 років після дебюту може потребувати інсулінотерапії, але оскільки більшість із таких хворих проявляють виражену чутливість до гіпоглікемічного ефекту препаратів

Таблиця 2. Генетична класифікація та клінічні фенотипи підтипів MODY

Тип MODY	Ген	Хромосомний регіон	Тип успадкування	Клінічний фенотип
MODY1	HNF4A	20q13.12	АД	Неонатальний гіперінсулінізм, діабет
MODY2	GSK	7p13	АД	Порушення глікемії натще (із раннього дитинства) – у гетерозигот, перманентний неонатальний ЦД – у гомозигот
MODY3	HNF1A	12q24.31	АД	ЦД із дебютом у 10-40 років
MODY4	IPF-1/ PDX-1	13q12.2	АД	ЦД, агенезія підшлункової залози з вираженою екзокринною недостатністю в гомозигот
MODY5	HNF1B	17q12	АД	ЦД, гіпоплазія підшлункової залози, полікістоз нирок
MODY6	Neurod1	2q31.3	АД	ЦД

Таблиця 3. Діагностичні критерії діабету MODY-2

- Наявність постійної і стабільної гіперглікемії натще (зазвичай у межах від 5,5 до 8,0 ммоль/л) протягом декількох місяців або років;
- HbA_{1c}, як правило, незначно перевищує верхню межу норми (5,5-5,7%);
- У пероральному глюкозотолерантному тесті (ПГТТ) приріст глюкози як правило не перевищує <3,5 ммоль/л (у 70% хворих). Проте через мінливість ПГТТ інтерпретація його результату не повинна враховуватись як абсолютний критерій;
- У батьків може діагностуватись «цукровий діабет 2 типу». Оскільки MODY-2 успадковується за автосомно-домінантним типом, у одного з батьків діагностується незначне підвищення глюкози в крові натще (у межах 5,5-8,5 ммоль/л). Тестування зовні здорових батьків на порушення глікемії натще відіграє важливу роль для ідентифікації мутації в гені глюкокінази.

сульфонілсечовини, лише 30-40% із них знаходяться на інсулінотерапії. Перспективними для лікування даного типу ЦД є препарати інкретинового ряду. Додавання до стандартної терапії двом хворим із MODY-3 ситагліптину в дозі 100 мг/добу призводило до зниження HbA_{1c} до 6,3% (базовий рівень 7,2 і 8,8%) та покращання функції β -клітин.

Порівняно з MODY-2 такі хворі знаходяться в групі більшого ризику щодо розвитку хронічних ускладнень. HNF-1 α експресується в клітинах ниркових каналців, тому мутація в даному гені проявляється зниженням ниркового порогу для глюкози, що веде до порушення експресії глюкозного транспортера та розвитку дисфункції ниркових каналців. За даними літератури, мутація в гені HNF-1A також призводить до порушення ліпідного обміну, що часто клінічно проявляється ліпоїдним некробіозом. Підсумовані діагностичні ознаки MODY-3 представлені в **табл. 4**.

MODY-1 та **MODY-5** виникають внаслідок мутацій у генах факторів транскрипції HNF-4 α та HNF-1 β відповідно. За даними різних авторів, ці два субтипи MODY-діабету зустрічаються в різних популяціях значно рідше. Для цих субтипів діабету, порівняно з MODY-3, характерні як певні спільні ознаки, так і специфічна для кожного гетерогенність. Так, дебют діабету в основному припадає на 2-3 декаду життя. Як і MODY-3, дані субтипи асоційовані з важчим перебігом захворювання, який потребує раннього використання інсулінотерапії. При цьому пацієнти з MODY-5 раніше переходять на інсулінотерапію після дебюту діабету, а також потребують інтенсивнішої схеми. Порівняно з MODY-3 близько 60-70% хворих у перші роки отримують інсулін. Потреба в інсулінотерапії прямо корелює з різко вираженою генералізованою втратою маси β -клітин, яка спо-

стерігається при недостатності HNF-1 β . Хворі з даними субтипами MODY також знаходяться в групі високого ризику щодо розвитку мікро- та макросудинних ускладнень.

Мутації в HNF-1 β відповідають за виникнення MODY-5 і важкого захворювання нирок, яке може проявитись перед виникненням порушення толерантності до глюкози. Найпоширенішим фенотипом, асоційованим з MODY-5, є полікістоз нирок і/або конкретні гістологічні порушення, які трактуються як меганефрос, який об'єднують у дискретний клінічний синдром – RCAD (полікістоз нирок і діабет). Крім того, у деяких жінок-носіїв були описані інші екстрапанкреатичні прояви, які включають маткові і статеві аномалії, патологічні печінкові тести, подагру та шлунково-кишкові порушення по типу пілоростенозу.

HNF-1 β відіграє важливу роль у розвитку нирки та диференціації нефрона, а також є одним із основних транскрипційних факторів, який відповідає за проліферацію, ріст та диференціацію підшлункової залози під час ембріонального розвитку. Тому мутації HNF-1 β часто викликають гіпоплазію підшлункової залози. У цілому, останні дослідження показали, що точкові мутації або делеції в гені HNF-1 β становлять більшу частину випадків, які проявляються в клінічний фенотип відповідно до MODY-5.

HNF-4 α належить до суперсімейства стероїдних/тиреоїдних рецепторів. Показано, що довголанцюгові вищі жирні кислоти можуть змінювати транскрипційну активність HNF-4 α і цим самим контролювати секрецію інсуліну.

MODY-1 характеризується вираженою варіабельністю клінічних проявів – від асимптоматичних транзиторних порушень до швидко прогресуючих клінічних форм із можливим розвитком кетоацидозу, нерідко на тлі ожиріння. У хворих із мутацією в гені HNF-4 α порушений біосинтез тригліцеридів та аполіпопротеїдів, що проявляється зниженням їх рівня в сироватці крові відповідно на 50 і 25%.

Цікаво, що дослідження по вивченню ваги при народженні та частоти неонатальної гіпоглікемії в носіїв мутацій HNF-1 α і HNF-4 α показали, що мутації HNF-4 α асоційовані зі збільшенням маси тіла при народженні і макросомією, а також можуть бути причиною неонатальної гіпоглікемії. У цих дослідженнях встановлено ключову роль HNF-4 α в регулюванні внутрішньоутробного синтезу інсуліну підшлунковою залозою, що визначає масу тіла плода при народженні. Парадоксально, що гіперінсулінемія в утробі матері і в неонатальний період може пізніше еволюціонувати до порушення секреції інсуліну і, у подальшому, розвитку діабету.

Таблиця 4. Діагностичні критерії MODY-3

- Діабет, який дебютує в юному віці і для якого не є характерними критерії інсулінозалежності: не розвивається кетоацидоз за відсутності інсуліну; хороший глікемічний контроль на невеликих дозах інсуліну або визначається C-пептид у плазмі, коли хворий на інсулінотерапії з рівнем глюкози >8 ммоль/л (період «медового місяця» протягом 3 і більше років);
- Сімейний анамнез обтяжений по ЦД. Як правило, у когось із батьків у віці 20-40 років діагностується ЦД 1 типу або інсулінозалежний. Також характерна наявність ЦД у бабусі чи дідуся, який часто діагностується після 45 років;
- Приріст глюкози після 2 годин в ПГТТ, як правило, перевищує 5 ммоль/л, хоча рівень глікемії натще на початкових етапах може бути в нормі;
- Наявність глюкозурії при відносно нормальному рівні глюкози в крові, оскільки в даних пацієнтів низький нирковий поріг;
- Незадовільний глікемічний профіль до початку терапії препаратами сульфонілсечовини, який змінюється розвитком гіпоглікемії після їх призначення, оскільки у хворих підвищена чутливість до даних пероральних цукрознижувальних засобів.

Лекції

Діабет, що є наслідком мутацій у генах IPF-1/PDX-1 (**MODY-4**) і NEUROD1 (**MODY-6**) відрізняється в деяких патофізіологічних аспектах від підтипів, пов'язаних із HNF-1 α , -4 α і -1 β . Загальною функціональною особливістю білків Irf-1/Pdx-1a та Neurod1 є пряма взаємодія з найбільш активною частиною промотора гена інсуліну. Деякі мутації в даних генах проявляються фенотипами, аналогічними MODY-1, -3 і -5. Проте, деякі інші, які асоційовані з діабетом, не відповідають строгим вузьким критеріям MODY. Так, наприклад, діабет може дебютувати між четвертою та шостою декадою життя. Деякі носії страждають на ожиріння і рівень інсуліну в таких пацієнтів істотно не відрізняються від такого в здорових осіб. Таким чином, гіпоінсулінемія має досить відносний характер і порушення толерантності до глюкози виникає разом з IP.

В ембріональному періоді PDX1 в основному експресується разом із геном інсуліну, що необхідно для нормального розвитку β -клітин. Він є одним з основних транскрипційних факторів, який має вирішальне значення для розвитку як ендокринної, так і екзокринної частини підшлункової залози. PDX1 виступає в якості основного транскрипційного регулятора специфічних генів β - і δ -клітин підшлункової залози в дорослих, а саме, препроінсуліну, GLUT-2 і GSK у β -клітинах, і соматостатину – у δ -клітинах.

У гетерозиготних носіїв мутацій клінічно фенотипи проявляються в межах від порушеної толерантності до глюкози до інсуліннезалежного діабету. У дітей, які народились як носії гомозиготної мутації в гені PDX1, спостерігалась агенезія підшлункової залози з важкою екзокринною недостатністю.

У базі даних OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – Менделівська Спадковість у Людини Онлайн) зареєстровано ще декілька нових синдромів, які асоційовані з розвитком ЦД за типом MODY. Генетична характеристика, патофізіологічні аспекти розвитку ЦД і клінічна симптоматика даних синдромів представлені в **табл. 5**.

Мітохондріальний ЦД

Мітохондріальні захворювання – це група клінічно гетерогенних нозологічних одиниць, які виникають внаслідок порушення функції дихального ланцюга мітохондрій. Вони розвиваються внаслідок мутацій у мітохондріальній або ядерній ДНК, оскільки гени обох геномів кодують процеси окисного фосфорилування. Деякі мітохондріальні розлади проявляються моноорганним ураженням (наприклад, вроджена атрофія зорового нерва Лебера),

Таблиця 5. Генетична характеристика, патофізіологічні аспекти розвитку і клінічна симптоматика синдромів MODY-7 – MODY-11

Тип MODY	Ген/білок	Хромосомний регіон	Тип успадкування	Клінічний фенотип / патофізіологічні аспекти розвитку ЦД
MODY-7	KLF11	2p25.1	АД	KLF11 (Kruppel-like transcription factor) транскрипційний фактор, який регулює транскрипцію в β -клітинах. Мутації (T220M і A347S) в даному гені призводять до зниження експресії PDX-1 в острівцях Лангерганса та розвитку ЦД, фенотипово близького до 2 типу
MODY-8	CEL	9q34.2	АД	Розвиток ЦД із ліпоматозом підшлункової залози і екзокринною недостатністю
MODY-9	PAX4	7q32.1	АД	Розвиток ЦД внаслідок недостатньої закладки в ембріональний період β -клітин та зниження їх здатності до регенерації. Ранній розвиток ниркової недостатності
MODY-10	INS	11p15.5	АД	Мутація в гені INS (R46Q) призводить до синтезу структурно нестабільного інсуліну, що проявляється розвитком ЦД у віці 20 років. Адекватний глікемічний контроль довгий час досягається за допомогою дієти, а в подальшому препаратами сульфонілсечовини
MODY-11	BLK	8p23.1	АД	BLK (B-lymphocyte kinase) експресується в β -клітинах. Вона підвищує утворення інсуліну і його виділення у відповідь на глюкозу шляхом позитивної регуляції факторів транскрипції Pdx1 і Nkx6.1. Даний ефект BLK значно послаблюється в носіїв Ala71Thr- мутації, що призводить до розвитку ЦД

але більшість із них характеризується залученням у патологічний процес декількох систем органів. Факторами, які наводять на думку про наявність мітохондріального захворювання, є успадкування по материнській лінії і наявність виражених неврологічних порушень із міопатичними розладами. У науковій літературі описано низку мутацій у мітохондріальній ДНК, які можуть призвести до розвитку діабету. Але найчастіше зустрічається заміна А на G у 3243-му положенні гена мітохондріальної тРНК. Ця мутація була описана в сім'ї з легкою формою ЦД2 з початком у дорослому віці і нейросенсорною приглухуватістю – MIDD-синдром (diabetes and maternally inherited deafness – діабет, успадкований по материнській лінії з глухотою). Діабет, що є результатом цієї мутації, також може

бути частиною MELAS-синдрому (мітохондріальна енцефалопатія, молочнокислий ацидоз і транзиторні ішемічні атаки) і синдрому Кернса-Сейра (зовнішня ідіопатична офтальмоплегія, пігментний ретиніт і атривентрикулярна блокада серця).

Мітохондріальний діабет зазвичай діагностується на 3-5 декаді життя (середній вік 37 років), але може маніфестувати в діапазоні 11-67 років. Гіперглікемія на момент діагностики зазвичай помірна, легко компенсується дієтою, але надалі має тенденцію до прогресування. Механізм виникнення діабету ймовірно пов'язаний як із втратою чутливості β-клітин до глюкози (глюкозотоксичність), так і зі зниженням синтезу інсуліну. Специфічного лікування мітохондріального діабету не існує і пацієнти зазвичай потребують інсулінотерапії при встановленні діагнозу.

Синдром Вольфрама. Цей синдром (також відомий як DIDMOAD – нецукровий діабет, цукровий діабет, атрофія зорового нерва і глухота) є рідкісним прогресивним нейродегенеративним захворюванням, яке успадковується за автосомно-рецесивним типом. Інсулінзалежний ЦД, який виникає протягом перших років життя, і двостороння прогресивна атрофія зорового нерва є достатніми критеріями для постановки діагнозу. Інші особливості включають двосторонню прогресуючу нейросенсорну приглуховатість, нецукровий діабет центрального генезу, дисфункцію автономної нервової системи, яка призводить до розвитку нейропатичного сечового міхура та інших ознак нейродегенерації, включаючи мозочкову атаксію, міоклональну епілепсію і атрофію стовбура мозку. Також у хворих із даним синдромом може розвиватись гіпогонадизм, який є більш поширеним серед чоловіків. Гіпогонадизм може бути як гіпогонадотропним (центрального генезу), так і гіпергонадотропним (вторинний по відношенню до недостатності статевих залоз). Повний фенотип зустрічається приблизно в 75% пацієнтів. Це діабет не автоімунного генезу, зазвичай він дебютує з кетоацидозу і характеризується низькою поширеністю мікросудинних ускладнень. Клінічні прояви недостатності інсуліну з'являються в середньому у віці близько 6 років. Середній вік смерті при синдромі Вольфрама - 30 років, а розвиток повного фенотипу спостерігається зі збільшенням віку.

Ген, відповідальний за розвиток синдрому WFS1, розташований на 4 хромосомі (4p16.1). На сьогоднішній день ідентифіковано вже близько 150 мутацій, які розподілені на будь-яких ділянках гена. У 95% випадків їх складають міссенс і нонсенс мутації, а також делеції у 8-му екзоні гена. У європеоїдів найбільш розповсюдженими

є інактивуючі мутації в С-термінальному кінці (с. 2648-2651delTCTT; F883fsX950). WFS1 кодує поліпептид вольфрамін, який складається із 890-амінокислот. Вольфрамін – це трансмембранний білок, розташований в ендоплазматичному ретикулумі, який виконує функцію Са-каналу. Інактивація WFS1 призводить до стресу в ендоплазматичному ретикулумі і розвитку β-клітинної дисфункції. Отже, порушення функції вольфраміну призводить до розвитку апоптозу, що у свою чергу, веде до нейродегенеративних змін та втрати маси β-клітин.

Синдром Роджерса. Тіамінчутлива мегалобластна анемія (ТЧМА) або синдром Роджерса – рідкісний генетичний синдром з автосомно-рецесивним типом успадкування, для якого характерний ранній розвиток клінічної тріади – мегалобластної анемії, чутливої до лікування тіаміном, що поєднується з діабетом і нейросенсорною приглуховатістю. Даний синдром було вперше описано в 11-річній дівчині, лікування тіаміном у якої призводило до зниження потреби в інсуліні на 50%. Мегалобластна анемія зазвичай проявляється в ранньому дитинстві або в підлітковому віці. При дослідженні біоптатів кісткового мозку виявляються мегалобластні еритробласти з мітохондріями, заповненими залізом (кільцеві сидеробласти). Анемія добре коригується вітаміном В₁ у фармакологічній дозі 25-75 мг/добу, у той час як рекомендована добова потреба в тіаміні становить 1,5 мг/добу. Незважаючи на позитивний терапевтичний ефект, у біоптатах кісткового мозку залишаються макроцити, що свідчить про наявність постійної еритропоетичної аномалії. При відміні тіаміну часто спостерігається рецидив анемії.

Втрата слуху в основному виявляється в дітей раннього віку, проте може діагностуватись у більш пізній період, тоді як симптоми мегалобластної анемії і діабету присутні. Прогресивна нейросенсорна приглуховатість є необоротною, а лікування тіаміном не запобігає розвитку дефектів слуху. Патогенез нейросенсорної глухоти до кінця не з'ясований, проте експериментальні дослідження свідчать, що вибіркова втрата внутрішніх волоскових клітин у равлику (cochlea) може бути причиною дефектів слуху при синдромі Роджерса.

На додаток до основної клінічної тріади, у хворих із синдромом Роджерса зустрічається атрофія зорового нерва та серцево-судинні порушення, які включають раптову смерть, серцеву недостатність, пароксизмальну передсердну тахікардію і вроджені вади серця. У 27% хворих із ТЧМА діагностують виражений неврологічний дефіцит, включаючи інсульт і генералізовані приступи епілепсії.

ЦД зазвичай дебютує з глюкозурії або з симптомами дегідратації, які пов'язані з інтеркурентною інфекцією. У більшості хворих дози інсуліну в межах 0,5 Од/кг маси на день достатньо для підтримки хорошого глікемічного контролю впродовж першої декади життя. Потреба в інсуліні збільшується з настанням статевої зрілості. В усіх дітей не виявляються антитіла до клітин острівців і декарбоксилази глутамінової кислоти (GAD). Після додавання до стандартної терапії тіаміну в дозі >25 мг/добу у хворих відмічається початкове покращання HbA_{1c} і зниження дози інсуліну, яке втрачається в період статевого дозрівання, коли потреба в інсуліні збільшується. Вчені спостерігали двох дітей з Італії, яких лікували вітаміном B₁ з дитинства, але в період пубертату у зв'язку з погіршенням глікемічного профілю до терапії додали пероральні цукрознижувальні засоби. В обох пацієнтів у кінці статевого дозрівання спостеріглося зниження першої фази відповіді інсуліну на глюкозу і функції β-клітин.

Синдром Роджерса виникає внаслідок мутації в гені Slc19a2. Цей ген кодує мембранний білок, що є високоафінним транспортером для тіаміну (ТНТР-1). Транспорт тіаміну здійснюється двома шляхами: активним за участі ТНТР-1 і пасивним за участі низькоафінних транспортерів. Після захоплення клітинами тіамін перетворюється на його активну форму – тіамін пірофосфат, який необхідний для нормального функціонування транскетолази – ключового ферменту пентозофосфатного шунта, який бере участь в утворенні рибози, необхідної для біосинтезу нуклеїнових кислот. Мутації в гені SLC19A2 ведуть до збільшення швидкості апоптозу в клітинах, які мають високий рівень синтезу нуклеїнових кислот, наприклад, у червоному кістковому мозку чи в β-клітинах підшлункової залози. У біохімічних дослідженнях на культурах фібробластів або еритроцитів від осіб із ТЧМА продемонстрована низька внутрішньоклітинна концентрація тіаміну, яка веде до аберантного синтезу РНК і розвитку мегалобластної анемії. У Slc19a2-/- дефіцитних мишей виявляють мегалобластичну анемію, ЦД і нейросенсорну приглухуватість тільки за наявності дефіциту тіаміну в харчовому раціоні.

Синдроми резистентності до інсуліну. У даний час ідентифіковано більше 20 синдромів із моногенним успадкуванням, для яких характерна виражена ІР. При цьому кожний генетичний синдром, асоційований з ІР, має свої клініко-лабораторні та патогенетичні особливості.

ІР при цих синдромах виражена, рівень інсуліну варіює від 50-70 до 300 мкОд/мл і вище натще

і від 300-400 до 2500-5000 мкОд/мл після стимуляції глюкозою. Така ІР може бути обумовлена дефектами рецептора інсуліну і великою кількістю різних сигнальних молекул, що беруть участь у найважливіших етапах внутрішньоклітинної трансдукції інсулінового сигналу. До теперішнього часу найбільш вивченими є дефекти рецептора інсуліну. Вони надзвичайно рідко зустрічаються в клінічній практиці. У світовій практиці описано не більше 50 мутацій у гені рецептора інсуліну при таких станах як синдром Донахью, синдром Рабсона-Менденхола і синдромі інсулінорезистентності типу А (у 10-20% хворих).

Мутації гена рецептора інсуліну за Taylor та співавт. [16] поділяються на п'ять класів, які обумовлюють: порушення процесу синтезу рецептора, порушення транспортування рецептора до поверхні клітини, зниження афінності рецептора до інсуліну, зниження активності тирозинкінази і прискорене руйнування рецептора.

Основними симптомами всіх синдромів резистентності до інсуліну є acanthosis nigricans, надлишок андрогенів і значне підвищення концентрації інсуліну за відсутності ожиріння. Чим важче резистентність до інсуліну і чим раніше вона проявляється, тим більш ймовірний розвиток діабету. Основні клінічні ознаки цих синдромів представлені в **табл. 6**.

Пацієнти з **синдромом Донахью** (лепречаунізм) мають важку внутрішньоутробну затримку в рост, і в них спостерігається повна відсутність підшкірно-жирової клітковини при народженні, дисморфізм лицьового скелету («ельфоподібне обличчя») з великими кулястими очима і мікрогнатією), роздутий живіт, гірсутизм, гіперплазія статевого члена в хлопчиків, клітора – у дівчаток, кістозні зміни яєчників у дівчаток. Можливі вади розвитку внутрішніх органів – легенів, нирок, випадання прямої кишки і порушення гомеостазу глюкози, яке характеризується гіпоглікемією натще і постпрандіальною гіперглікемією. Хворі з синдромом Донахью гинуть у ранньому дитячому віці (зазвичай у віці до 2 років). Також характерні епізоди гіпоглікемій натще і виражена постпрандіальна гіперглікемія. У крові гіперінсулінемія досягає дуже високих цифр (500-5000 мкОд/л). Для компенсації ЦД необхідні величезні дози екзогенного інсуліну. Причиною ІР є різні мутації екстрацелюлярного домену рецептора інсуліну, які призводять до зменшення взаємодії інсуліну з рецептором, швидкості транспорту рецептора до мембрани, дисоціації інсуліну від рецептора і т.д. Зв'язувальна здатність рецептора інсуліну становить менше 10% від нормальної.

Таблиця 6. Основні клінічні ознаки синдромів інсулінорезистентності

Синдром	Ген	Клінічні симптоми	Acanthosis nigricans	Підвищення андрогенів, гіпертрихоз	Інсулін
Дефекти рецептора інсуліну без ожиріння					
Лепречаунізм	INSR	Змінені риси обличчя, великі геніталії, малий зріст для віку гестації та затримка росту, рідко виживають до 6 міс.	виражений	↑↑↑, СПЯ	↑↑↑
Рабсона-Менденхола	INSR	Виражена затримка росту, ненормальне розташування зубів	виражений	↑↑↑, СПЯ	↑↑↑
Інсулінорезистентності типу А	INSR	Резистентність до інсуліну без надлишку ваги	виражений	↑↑↑, СПЯ	↑↑↑
Дефекти рецептора інсуліну з ожирінням					
HAIR-AN синдром	INSR	Резистентність до інсуліну з ожирінням	виражений	↑↑↑, СПЯ	↑↑↑
Спадкові синдроми з ожирінням					
Синдром Альстрема	ALMS1	Ожиріння до року, гостра кардіоміопатія, пігментна дистрофія сітківки, прогресуюча нейросенсорна приглухуватість, захворювання нирок і печінки, гіпогонадизм	виражений	-	↑↑
Синдром Барді-Бідла	BBS	Центральне ожиріння, пігментна дистрофія сітківки, полідактилія, полікістоз нирок, гіпогонадизм і уповільнення розумового розвитку, фіброз печінки, атаксія, розлади мови, асиметрія вісцеральних органів.	рідко	-	↑
Ліподистрофії					
Синдром Берардініелі-Сейпа	AGPAT2/ceipin (BSCL2)	Майже повна відсутність жирової тканини, прискорений лінійний ріст, випередження кісткового віку, гепато- і спленомегаля, пупкова грижа, акромегалоїдні риси: гіпертрофічна кардіоміопатія і помірне відставання в розумовому розвитку.	виражений	↑, СПЯ	↑↑
Сімейна часткова ліподистрофія типу Дунінган	LMNA	Нормальний розподіл жирової тканини в дитинстві. Зникнення підшкірного жиру відбувається в основному на верхніх і нижніх кінцівках і спостерігається з настанням пубертату. Даний тип синдрому асоційований із непереносністю фізичних навантажень, м'язовими болями, кардіоміопатією і порушенням провідності, таких як передсердна фібриляція, що вимагає імплантації водія ритму.	рідко	зрідка	↑↑
Сімейна часткова ліподистрофія, пов'язана з мутаціями гена PPARγ	PPARγ	Зникнення підшкірного жиру на обличчі, верхніх і нижніх кінцівках. Гіпертригліцеридемія, гіпертонія.	рідко	↑↑, СПЯ	↑↑

Перспективною в лікуванні синдромів ІР є терапія з використанням рекомбінантного людського ІФР-1 (rhIGF-I) самостійно або в поєднанні з його зв'язувальним білком (IGFBP-3). Рекомбінантний IGF-I покращує утилізацію глюкози шляхом активації сигналів від рецепторів IGF-1. Терапія rhIGF-I призводить до покращання функції β-клітин підшлункової залози і відіграє важливу роль у підтримці секреції інсуліну, а тому може використовуватись в якості першої лінії терапії. Раніше вважалося, що хворі лепречаунізмом не доживають до 1-2 річного віку. Проте Fukunaga та ін. продемонстрували, що раннє лікування rhIGF-I хворих із синдромом Донахью призводить до продовження життя в таких пацієнтів. Вчені не виявили ніяких побічних ефектів терапії, окрім великого розміру зубів і черепно-лицевого диморфізму в процесі росту. Терапія rhIGF-I покращує глікемічний контроль і призводить до зниження рівня інсуліну за короткий термін. Інша група вчених спостерігала хворого з лепречаунізмом, якому на момент доповіді було 11 років і 11 місяців і який

отримував постійну терапію протягом усього життя. Пацієнт почав отримувати лікування rhIGF-I у віці 1 рік і 7 місяців у стартовій дозі 0,1 мг/кг маси тіла двічі на день підшкірно, а потім доза була збільшена до 0,05-0,2 мг/кг маси тіла. У літературі описано наступні побічні ефекти: затримка рідини, карпальний тунельний синдром та загострення ретинопатії, які можуть обмежувати використання даного терапевтичного підходу.

При синдромі **Рабсона-Менделхола**, на відміну від синдрому Донахью, ІР менш важка, діти живуть до 5-15 років. Гіперінсулінемія досягає 500-2000 мкОд/мл і вище. ЦД для досягнення адекватної компенсації вимагає призначення великих доз інсуліну (до 500 Од/добу). Для даного синдрому характерні прискорене зростання, гіперплазія ясен, ознаки псевдопередчасного статевого дозрівання, acanthosis nigricans, густе і повільно зростаюче волосся на голові і потовщені нігті. Нерідко виявляється гіперплазія шишкоподібної залози, причина якої не встановлена, із можливим підвищенням її мелатонінутворюючої функції. Для ЦД характер-

Лекції

ний лабільний перебіг зі схильністю до постійного кетоацидозу, який погано піддається компенсації. Причиною IP є мутації в інтрацелюлярному домені рецептора інсуліну, що призводить до зниження зв'язування інсуліну з рецептором більш ніж на 70% від норми. У 2004 році вперше повідомлено про ефективність рекомбінантного лептину в лікуванні синдрому у двох хворих, які отримували 2000 мг метформіну та 2 мг розиглітазону щодня, причому хворий брат отримував ще 300 Од інсуліну на добу. Призначення лептину протягом 10 міс. призвело до зниження глікемії натще, HbA_{1c} і рівня інсуліну на 40-60% (міжнародний конгрес ендокринологів, Лісабон 2004).

Канн і співавт. в 1976 році розділили синдром інсулінорезистентності з акантозом на тип А і тип В. Синдром інсулінорезистентності типу В було описано в жінок середнього і літнього віку з автоімунними захворюваннями, які мали блокуючі антитіла до рецептора інсуліну. **Синдром інсулінорезистентності типу А** було описано в худих дівчат підліткового віку, що мають виражену IP, acanthosis nigricans, виражену гіперандрогенію яєчникового генезу. У допубертатному віці єдиним клінічним симптомом є наявність acanthosis nigricans. У період статевого дозрівання з'являються помірно виражені ознаки гіперандрогенії (гірсутизм, акне), ановуляторний менструальний цикл, олігоменорея аж до аменореї. Зміни у вмісті статевих і гонадотропних гормонів близькі до таких при синдромі полікістозних яєчників. Порушення вуглеводного обміну в багатьох підлітків відсутні. Мутації рецептора інсуліну мають автосомно-домінантний або рецесивний тип спадкування з різним ступенем пенетрантності. Діабет або порушена толерантність до глюкози є одним із найбільш пізніх проявів синдрому і можуть бути компенсовані за допомогою метформіну.

Синдром Альстрема – захворювання, що передається автосомно-рецесивним шляхом. До складу синдрому входять: дистрофія сітківки, сенсоневральна приглухуватість, ранній дебют ожиріння (до року), ЦД, гіперліпідемія, кардіоміопатія, патологія печінки. Поширеність – менше 1:100 000 дитячого населення.

Прогресуюча дистрофія колбочок сітківки викликає ністагм і світлобоязнь, що спостерігаються з грудного віку і призводить до сліпоти в другій декаді життя; глухота розвивається вже в дитячому віці. Можливий розвиток дилатативної кардіоміопатії в будь-якому віці, починаючи з грудного. Ожиріння також розвивається в грудному віці, а ЦД виникає в 70% пацієнтів у другому або третьому десятилітті з вираженим гіперінсулінізмом

Таблиця 7. Вік виявлення і поширеність основних клінічних симптомів при синдромі Альстрема

Клінічний симптом	Вік виявлення, діапазон (середнє)	Поширеність
Пігментна дистрофія сітківки	0-15 місяців (5 місяців)	100%
Ожиріння	0-5 років (2,5 роки)	98%
Прогресуюча нейросенсорна приглухуватість	2-25 років (9 років)	88%
Дилатативна кардіоміопатія	2 нед. – 4 міс.	42%
Рестриктивна кардіоміопатія	Ювенільний – 30 років	18%
IP	4-30 років (16 років)	92%
ЦД2	8-40 років (16 років)	68%
Затримка психічного розвитку	0-16	25-30%
Низький зріст	Пубертат – дорослий вік	98%
Гіпогонадотропний гіпогонадизм	Після 10 років	78% чоловіків
Урологічні захворювання	Пубертат – дорослий вік	48%
Захворювання нирок	Пубертат – дорослий вік	Різна, прогресує з віком
Захворювання печінки	8-30 років	23-92%

і IP. Клінічно визначається acanthosis nigricans, артеріальна гіпертензія. Часто зустрічаються стеатогепатоз, гіпогонадотропний гіпогонадизм у пацієнтів чоловічої статі, гіпотиреоз. Характерна макропротеїнурія, що розвивається в другій декаді життя. Вік виявлення і поширеність основних клінічних симптомів при синдромі Альстрема представлена в **табл. 7**.

Кардіоміопатія є причиною смерті в перші три десятиліття життя (27%), ниркова недостатність – у більш зрілому віці.

Мутації в гені ALMS1, який локалізований у локусі 2p13.1, було описано у 2002 р. Ген ALMS1 складається з 23 екзонів і кодує поліпептид із 4169 амінокислот із молекулярною масою 461,2 кДа. Білок ALMS1 має невідому функцію, визначається близько центросом. Передбачається, що він бере участь у внутрішньоклітинному транспорті. У лікуванні пацієнтів дитячого віку перевагу надають дієтотерапії та препаратам бігуанідів, також ефективним є призначення інсуліну. Гіпертригліцеридемія, яка часто зустрічається в дітей, добре коригується призначенням фібрів або нікотинової кислоти. Хворим із синдромом Альстрема рекомендовано часте проведення ЕхоКГ для моніторингу можливого розвитку кардіоміопатії. Артеріальна гіпертензія піддається корекції інгібіторами АПФ.

Синдром Барді-Бідла – генетична патологія людини, що відноситься до групи ціліопатій. Синдром є рідкісним генетичним захворюванням, що

зустрічається з частотою 1:120000 новонароджених в Європі та Північній Америці. Водночас у закритих популяціях острова Ньюфаундленд або бедуїнських кланів Кувейту і Саудівської Аравії частота виникнення захворювання може досягати співвідношення 1:13000. Для клінічного діагностування синдрому необхідна наявність як мінімум чотирьох із шести первинних симптомів – центрального ожиріння, паличко-колбочкової дистрофії сітківки (атиповий пігментний ретиніт), полідактилії, полікістозу нирок, гіпогонадізму і уповільнення розумового розвитку. Вторинними симптомами також можуть бути фіброз печінки, атаксія, розлади мови, асиметрія вісцеральних органів, патологія зубів (гіоплазія зубної емалі, маленькі коріння, гіподонтія), аносія, втрата слуху.

Середній вік на момент постановки діагнозу становить 9 років, хоча батьки починають помічати відхилення у своїх дітей у 3-річному віці. Маса тіла при народженні як правило нормальна. Значне збільшення ваги починається протягом першого року життя і призводить до розвитку ожиріння в 70%. Ожиріння розвивається по центральному типу з відкладанням жиру в основному на тулубі і проксимальних відділах кінцівок. Причиною вважається поєднання збільшення споживання їжі при зниженні енергетичних витрат. Для хворих із синдромом Барді-Бідла характерний низький рівень фізичної активності порівняно зі здоровими, незважаючи на ідентичний індекс маси тіла.

У 30% пацієнтів розвивається резистентність до інсуліну з розвитком ЦД, який зазвичай дебютує в підлітковому або дорослому віці. Як правило, ЦД інсулінонезалежний, проте для адекватного глікемічного контролю необхідно призначення інсулінотерапії. ЦД, як правило, асоційований із рівнем ожиріння. Порушення толерантності до глюкози відмічається в молодому віці до розвитку ЦД.

На сьогодні відомо 18 генів (BBS-гени), мутації яких можуть призводити до розвитку синдрому. Функціональні дослідження, проведені в одноклітинних організмах показали, що певні BBS-гени є специфічними для цілій. Цілії (війки або джугтики) представляють собою еволюційно консервативні органели, розташовані на апікальній поверхні еукаріотичних клітин. Залежно від внутрішньої структури і виконуваної функції всі цілії можна розділити на два основних типи: рухливі (флагели) і нерухомі (сенсорні). Історично флагели є найбільш вивченим типом цілій. Зазвичай розташовані у великій кількості на поверхні клітин, флагели створюють хвилеподібне биття,

яке у свою чергу обумовлює рух поодиноких клітин і течію різних тканинних рідин. Цілії відіграють важливу роль у розвитку ссавців, сприяючи правій/лівій асиметрії, що забезпечує правильну закладку внутрішніх органів (наприклад, серця, печінки і легенів). Дисфункція в даних процесах веде до розвитку структурних аномалій і порушення розвитку пігментного епітелію. Попередні дослідження показують, що BBS-гени, як і ген синдрому Альстрема, можуть відігравати важливу роль у внутрішньоклітинній сигналізації.

Ліподистрофії

Вроджена генералізована ліподистрофія (синдром Берардінілі-Сейпа) – рідкісне захворювання з автосомно-рецесивним типом успадкування. До теперішнього часу повідомляється про 250 пацієнтів різного етнічного походження. Поширеність захворювання у світі складає приблизно 1 випадок на 10 мільйонів чоловік. Найхарактерніша клінічна особливість – майже повна відсутність жирової тканини, при цьому контур м'язів добре простежується вже при народженні.

Синдром проявляється відразу після народження або на першому році життя. Для пацієнтів характерний прискорений лінійний ріст, випередження кісткового віку і підвищений апетит. Надалі з'являється аcanthosis nigricans в області шиї, місцях тертя і на тулубі. Часто зустрічаються гепато- і спленомегалія. Майже в усіх хворих є випинання пупка або пупкова грижа і акромегалодні риси: невелике збільшення нижньої щелепи, рук і ніг. У дівчаток після статевого дозрівання може розвинутих кліторомегалія і синдром полікістозних яєчників. У чоловіків фертильність зазвичай не порушена. У деяких пацієнтів виявляють гіпертрофічну кардіоміопатію і помірне відставання в розумовому розвитку. Виражені гіперінсулінемія і гіпертригліцеридемія спостерігаються вже в ранньому дитячому віці, а в юнацькому зазвичай маніфестує ЦД 2 типу. Рівні сироваткового лептину та адипонектину надзвичайно низькі.

Виділяють дві молекулярно гетерогенні форми синдрому – вроджену генералізовану ліподистрофію типу 1 і 2. Проте деяких пацієнтів неможливо віднести до певного типу.

Причиною вродженої генералізованої ліподистрофії 1 типу є мутація в гені AGPAT2 (1-ацил гліцерин-3-фосфат О-ацил трансфераза 2) на хромосомі 9q34, що призводить до зниження синтезу тригліцеридів (ТГ) у жировій тканині і формуванню адипоцитів, збіднених ТГ і/або з недостатнім накопиченням фосфоліпідів, необхідних для внутрішньоклітинної передачі сигналів і забезпе-

чення нормальної функції мембран. У хворих відзначається зникнення метаболічно активної жирової тканини в більшості підшкірних областей, інтраабдомінальній і внутрішньогрудній ділянках та кістковому мозку при збереженні механічної жирової тканини, що виконує захисну і амортизуючу функції, зокрема в області суглобів, орбіті, долонях, підошвах та ін. Можливо, що збереження механічної жирової тканини в пацієнтів із мутаціями *AGPAT2* відбувається через підвищення експресії інших ізоформ *AGPAT*.

Причиною вродженої генералізованої ліподистрофії 2 типу є мутація в *seipin*-гені (*BSCCL2*) на хромосомі 11q13. Однак точні механізми розвитку даної форми неясні. При обстеженні в пацієнтів із 2 типом синдрому діагностується повна відсутність як метаболічно активної, так і механічної жирової тканини. Крім того, пацієнти з *seipin*-мутаціями мають вищу поширеність розумової відсталості і гіпертрофічної кардіоміопатії порівняно з носіями мутацій *AGPAT2*.

Сімейна часткова ліподистрофія, тип Дунінган. Сімейні часткові ліподистрофії – це гетерогенні автосомно-домінантні захворювання з різним фенотипом. Найбільш поширений фенотип (більше 200 випадків, головним чином серед пацієнтів європейського походження) був спочатку описаний *Dunnigan* і співавторами. Для нього характерний нормальний розподіл жирової тканини в дитинстві. Даний тип синдрому асоційований із непереносимістю фізичних навантажень, м'язовими болями і ІР. Зникнення підшкірного жиру відбувається в основному на верхніх і нижніх кінцівках і спостерігається з настанням пубертату. Пізніше залучаються ділянки живота і грудей. У багатьох хворих, особливо в жінок, може спостерігатися кушингоїдний перерозподіл жиру з переважним накопиченням його в області обличчя, шиї і інтраабдомінально. При МРТ візуалізується втрата підшкірного жиру, збільшення міжм'язового жиру на кінцівках і надлишок його у внутрішньочеревних депо. У хворих із сімейною частковою ліподистрофією типу Дунінган рідко зустрічаються *acanthosis nigricans* і СПЯ. Супутні порушення вуглеводного і жирового обміну більш поширені в жінок, ніж у чоловіків, і розвиваються зазвичай у другому десятилітті життя. Гіпертригліцеридемія може призводити до гострого панкреатиту. Іноді розвиваються помірна міопатія, м'язова дистрофія, кардіоміопатія і порушення провідності, такі як передсердна фібриляція, що вимагає імплантації водія ритму. Передбачається, що причиною розвитку сімейної часткової ліподистрофії типу Дунінган можуть бути точкові

мутації в гені, що кодує ламінін А і С (*LMNA*). Можливо, що *LMNA*-мутації є причиною мульти-системного синдрому ліподистрофії, при якому тяжкість і вік початку різних клінічних проявів можуть відрізнятися залежно від ділянки мутації. Однак, механізми, що лежать в основі регіональних відмінностей у втраті жиру, залишаються до кінця нез'ясованими.

Сімейна часткова ліподистрофія, пов'язана з мутаціями гена *PPARγ*. Нещодавно описана гетерозиготна точкова мутація -*Arg397Cys* у гені *PPARγ* у 64-річної жінки з ЦД 2 типу, гіпертригліцеридемією, гіпертонією, гірсутизмом і зникненням підшкірного жиру на обличчі, верхніх і нижніх кінцівках. Найбільш виражена втрата жирової тканини відзначалася на передпліччях і гомілкках. Ніяких додаткових відкладень жиру в області тулуба і шиї не було виявлено. У літературі описано ще три людини з сімейною частковою ліподистрофією, ІР, ЦД 2 типу, гіпертонією, гіпертригліцеридемією і гетерозиготною мутацією в гені *PPARγ* (*Pro467Leu* або *Val290Met*). Інша точкова мутація, *Phe388Leu*, також асоційована з даним синдромом. Вік початку і тип втрати жирової тканини при цій формі ліподистрофії залишаються не встановленими. Таким чином, мутації в гені *PPARγ* можуть стати причиною розвитку сімейної часткової ліподистрофії, спричинюючи порушення диференціювання адипоцитів, проте причини ізольованої втрати підшкірного жиру залишаються нез'ясованими.

Передбачається єдиний механізм розвитку ліподистрофій, оскільки дані порушення наявні як у людей із різними їх типами, так і на тваринних моделях. Виразність цих ускладнень визначається ступенем втрати жирової тканини. У хворих із ліподистрофіями в жирових депо можуть бути збережені тільки невеликі кількості ТГ. Надлишок ТГ при цьому накопичується в печінці і скелетних м'язах, сприяючи розвитку ІР. СПЯ, *acanthosis nigricans* і акромегалоподібні прояви можуть бути пов'язані з ростовими ефектами гіперінсулінемії через рецептори інсуліну або опосередковано через ІФР-1.

Основними причинами захворюваності та смертності серед пацієнтів є пізні ускладнення ЦД, гострий панкреатит у результаті гіпертригліцеридемії, цироз печінки як наслідок довготривалого стеатогепатозу. Багато хворих також мають серйозні психологічні проблеми через особливості їх зовнішності.

Для лікування сімейної часткової ліподистрофії в результаті *PPARγ*-мутації обговорюється використання тiazолідиндіонів, здатних стимулюва-

ти адипогенез у ділянках дистрофії і покращувати глікемічний контроль. Проте тіазолідиніони можуть посилювати відкладання жиру в ділянках, неущкоджених ліподистрофією.

Пацієнтам із гіпертригліцеридемією необхідно дотримуватись низькожирової дієти (менше 15% жиру в добовому раціоні). Крім того, необхідним є проведення регулярних аеробних навантажень для покращання чутливості до інсуліну. Якщо гіпертригліцеридемія зберігається незважаючи на зміни в харчуванні, адекватні фізичні навантаження і еуглікемію, рекомендується терапія фібратами. Через можливість посилення ліпідних порушень слід уникати призначення естрогенів із метою контрацепції, лікування СПЯ або корекції клімактеричного синдрому.

При розвитку ЦД використовують пероральні гіпоглікемічні препарати або інсулін. Особливо показаний метформін, який крім основної дії, зменшує апетит, сприяє зниженню ваги і позитивно впливає на прояви СПЯ і стеатозу печінки. Контроль глікемії є основним чинником для запобігання пізніх ускладнень діабету.

Найбільш очевидним способом лікування ліподистрофії є заміщення втрат жирової тканини. На жаль, на відміну від таких органів, як нирки або печінка, трансплантація яких є ефективною, жирова тканина складається з безлічі ізольованих депозитів. Проте в ряді експериментальних досліджень здійснювалися успішні спроби трансплантації жирових подушок або окремих преадипоцитів мишам із генералізованою ліподистрофією. При цьому, у трансплантах визначалося накопичення тригліцеридів, а поліпшення метаболічних показників було обумовлено відновленням ендогенної продукції лептину.

Альтернативним шляхом збільшення циркулюючого рівня лептину є його фармакологічне за-

міщення. Вперше дослідження із застосуванням рекомбінантного людського лептину в 9 пацієнтів із ліподистрофією було проведено у 2002 р. Підшкірне введення лептину двічі на день призводило до значного поліпшення ліпідного спектру, жирової хвороби печінки і глікемічного контролю.

У дослідженні Chong A.Y. зі співавт. продемонстрована тривала ефективність замісної терапії лептином у 48 пацієнтів із ліподистрофією протягом 8-річного періоду. Автори провели відкриті проспективне дослідження серед пацієнтів із набутотою і вродженою (обумовленою мутаціями генів AGPAT2, BSCL2 (сейпін), LMNA і PPAR γ) ліподистрофією. На підтвердження результатів попередніх досліджень у цілому відзначалося достовірне зниження рівня ТГ (на 59%) і HbA_{1c} (у середньому з 8,4 до 6,9%). Виразність позитивних змін була більшою в групі з генералізованою ліподистрофією порівняно з пацієнтами з парціальною формою захворювання і в цілому була обернено пропорційна до вихідного рівня лептину. При цьому ефективність терапії була постійною протягом усього періоду лікування.

Заключення

ЦД належить до числа найбільш поширених захворювань людини. У різних країнах світу кількість хворих на ЦД складає 4-7% загальної популяції. ЦД 1 типу і 2 типу успадковуються полігенно, що означає, що ризик розвитку цих форм діабету пов'язаний із декількома генами. Деякі рідкісні форми діабету виникають внаслідок мутацій в одному гені і носять назву моногенних.

Діабет із моногенним типом успадкування виникає в результаті мутацій, які призводять до агенезії підшлункової залози, зменшення функції β -клітин або їх підвищеної деструкції, розвитку

Таблиця 8. Диференційна діагностика моногенетичних варіантів ЦД із первинною дисфункцією β -клітин із ЦД 1 типу і 2 типу

Ознаки	ЦД 1 типу	ЦД 2 типу, який виникає в молодому віці	Діабет асоційований із мутацією в гені GK (MODY-2)	Діабет асоційований із мутаціями в генах ФТ (MODY-1,3,5)	К-АТФ ПНЦД	MIDD
Інсулінозалежність	так	ні	ні	ні	так	так або ні
Ознаки діабету в батьків	2-4%	наявні	наявні	наявні	15%	матір
Дебют діабету	6 міс. - молодий вік	підлітковий або молодий вік	з народження	підлітковий або молодий вік	> 6 міс.	молодий вік
Ожиріння	як і в загальній популяції	характерно	як і в загальній популяції	як і в загальній популяції	як і в загальній популяції	зрідка
Acanthosis nigricans	не характерно	характерно	не характерно	не характерно	не характерно	не характерно
Глікемія	висока	помірна, мінлива	легка (найчастіше у вигляді порушеної глікемії натще)	висока	висока	помірно мінлива
Аутоантитіла до β -клітин	наявні	негативні	негативні	негативні	негативні	негативні
C-пептид, нмоль/л	<0,33	0,5 -<1,0	0,1-0,7	0,1-0,7	<0,2	0,1-0,7

ІР. На його долю припадає 1-2% від усіх випадків постановки діагнозу. Хоча часто він неправильно діагностується як діабет типу 1 або 2. У **табл. 8** представлені основні діагностичні критерії, які можна використовувати в диференційній діагностиці ЦД із моногенним типом успадкування з ЦД 1 чи 2 типу. Правильна постановка діагнозу дозволяє підібрати відповідне лікування, призводить до кращого контролю рівня глікемії та сприяє поліпшенню стану здоров'я в довгостроковій перспективі.

Список використаної літератури

6. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета // Сахарный диабет. 2011, № 1, 20-27.
7. Кураева Т.Л., Емельянов А.О. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета // Сахарный диабет. 2009, № 3, 10-15.
8. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2011 [cited 2012 Feb 6]. 2011 Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence [Internet]: http://www.ispad.org/NewsFiles/IDF-ISPAD_Diabetes_in_Childhood_and%20Adolescence_Guidelines_2011.pdf
9. Hutchinson J.H., Keay A.J., Kerr M.M. Congenital temporary diabetes mellitus // Brit. Med. J. 1962, 2, 436-440.
10. Polak M., Shield J. Neonatal diabetes mellitus – genetic aspects // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2004, N. 2, 193-198.
11. Ma D., Shield J.P., Dean W., Leclerc I., Knauf C., Burcelin R., Rutter G.A., Kelsey G. Impaired glucose homeostasis in transgenic mice expressing the human transient neonatal diabetes mellitus locus, TNDM. // J. Clin. Invest. 2004, 114, N3, 339-348.
12. Yorifuji T., Kurokawa K., Mamada M., Imai T., Kawai M., Nishi Y., Shishido S., Hasegawa Y., Nakahata T. Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys: Phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene due to germline mosaicism. // J Clin Endocrinol Metab. 2004, 89, N6, 2905-2908.
13. Taha D., Barbar M., Kanaan H., Williamson Balfe J. Neonatal diabetes mellitus, congenital hypothyroidism, hepatic fibrosis, polycystic kidneys, and congenital glaucoma: a new autosomal recessive syndrome? // Am. J. Med. Genet. A. 2003, 122, App. 3, 269-273.
14. Yang Y., Chang B.H., Yechoor V., Chen W., Li L., Tsai M.-J., Chan L. The Kruppel-like zinc finger protein GLIS3 transactivates neurogenin 3 for proper fetal pancreatic islet differentiation in mice // Diabetologia. 2011, 54, N10, 2595-2605.
15. Hoveyda N., Shield J.P., Garrett C., 'Kling' Chong W.K., Beardsall K., Bentsi-Enchill E., Mallya H., Thompson M.H. Neonatal diabetes mellitus and cerebellar hypoplasia/agenesis: report of a new recessive syndrome // J. Med. Genet. 1999, 36, N6, 700-704.
16. Sellick G.S., Barker K.T., Stolte-Dijkstra I., Fleischmann Ch., Coleman R.J., Garrett Ch., Gloyne A.L., Edghill E.L., Hattersley A.T., Wellauer P.K., Goodwin G., Houlston R.S. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis // Nat. Genet. 2004, 36, N12, 1301-1305.
17. Martinez-Frias M.L., Frias J.L., Galan E., Domingo R., Paisan L., Blanco M. Tracheoesophageal fistula, gastrointestinal abnormalities, hypospadias, and prenatal growth deficiency // Am. J. Med. Genet. 1992, 44, N3, 352-355.
18. Galan-Gomez E., Sanchez E.B., Arias-Castro S. Intrauterine growth retardation, duodenal and extrahepatic biliary atresia, hypoplastic pancreas and other intestinal anomalies: further evidence of the Martinez-Frias syndrome // Eur. J. Med. Genet. 2007, 50, N1, 144-148.
19. Pinney S.E., Oliver-Krasinski J., Ernst L., Hughes N., Patel P., Stoffers D.A., Russo P., De Leon D.D. Neonatal diabetes and congenital malabsorptive diarrhea attributable to a novel mutation in the human neurogenin-3 gene coding sequence // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011, 96, N7, 1960-1965.
20. Rubio-Cabezas O., Minton J.A., Kantor I., Williams D., Ellard S., Hattersley A.T. Homozygous mutations in NEUROD1 are responsible for a novel syndrome of permanent neonatal diabetes and neurological abnormalities // Diabetes. 2010, 59, N9, 2326-2331.
21. Taylor S.I., Kadowaki T., Kadowaki H., Accili D., Cama A., McKeon C. Mutations in insulin-receptor gene in insulin-resistance patient // Diabetes Care. 1990, 13, N3, 257-279.

(Надійшла до редакції 27.10.2014)

Сахарный диабет с моногенным типом наследования: клиника, диагностика и лечение

П.Н. Боднар¹, Л.О. Кононенко¹, Д.В. Кириенко²,
Н.Н. Кобыляк¹

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

²Киевский городской клинический эндокринологический центр

Резюме. Лекция посвящена изучению клинико-диагностических и лечебных аспектов сахарного диабета с моногенным типом наследования. Он встречается в 1-2% от всех случаев постановки диагноза и возникает в результате мутаций, которые приводят к агенезии поджелудочной железы, уменьшению функции β-клеток или их повышенной деструкции, развитию инсулинорезистентности. К нему относят перманентный неонатальный сахарный диабет (СД), транзиторный неонатальный СД, MODY-диабет и несколько более редких синдромов, которые помимо диабета проявляются экстрапанкреатическими проявлениями.

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет, MODY-диабет, митохондриальный СД, синдромальный СД, генетическая дисфункция β-клеток, синдромы резистентности к инсулину.

Monogenic diabetes mellitus: clinical features, diagnosis and treatment

Р.М. Bodnar¹, Л.О. Kononenko¹, D.V. Kyriienko², N.M. Kobylak¹

¹O.O. Bogomolets National Medical University

²Kyiv City Clinical Endocrinology Center

Summary. The lecture is devoted to clinical, diagnostic and therapeutic aspects of monogenic diabetes. It occurs in 1-2% of all cases of diagnosis as a result of mutations that lead to pancreas agenesis, reducing β-cell function or increasing their degradation; development of insulin resistance. It includes permanent neonatal diabetes, transient neonatal diabetes, MODY-diabetes and several more rare syndromes with extra-pancreatic manifestations.

Keywords: neonatal diabetes, MODY-diabetes, mitochondrial diabetes, syndromic diabetes, genetic dysfunction of β-cells, insulin resistance syndromes.

Етіотропна терапія грибкових інфекцій у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Б.Г. Коган

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. Головним критерієм ефективності етіотропної терапії мікозу стоп обґрунтовано вважається відсоток хворих із цілковитою мікологічною негативацією в зонах, які було уражено фунгопатогенами. Проведено мікологічні та культуральні дослідження перед початком терапії, через 8 тижнів лікування та через 12 тижнів – вже по закінченні курсу лікування. Препарат Ламіфен в таблетках по 250 мг показав високу ефективність у лікуванні оніхомікозів. Етіологічне одужання спостерігалось у 81,6% випадків. Цей показник можна порівняти з ефективністю лікування оригінальним тербінафіном (83,3%). Мікологічна негативація в абсолютній більшості пацієнтів як дослідної так і контрольної груп, а також високий профіль безпеки говорить на користь вибору тербінафіну як етіотропного препарату для лікування оніхомікозу в пацієнтів зі складною супутньою патологією, у тому числі з цукровим діабетом 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет, оніхомікоз, діагностика, етіотропне лікування, ефективність, безпечність.

Цукровий діабет 2-го типу – найпоширеніша форма захворювання, що характеризується порушенням дії інсуліну (інсулінорезистентність) і секреції інсуліну [1, 2, 7, 8]. Цукровий діабет 2-го типу може розвинути у будь-якому віці, але частіше після 40 років. Початок захворювання поступовий, часто на тлі надмірної маси тіла. Симптоми діабету відсутні, або їх виражено слабо. Це може пояснюватися повільним прогресуванням захворювання і, внаслідок цього, адаптацією пацієнтів до тривало існуючої гіперглікемії [3, 12, 14, 16].

Цукровий діабет є одним із чинників ризику розвитку мікотичного ураження стоп. Тривалий перебіг ЦД, надто в осіб старшої

вікової групи, внаслідок розвитку ангіо- та нейропатії значно підвищує ризик мікотичного ураження стоп. Взагалі грибкові інфекції є важливою проблемою сучасної медицини, надто діабетології – від грибкових захворювань шкіри потерпають понад 35% населення віком понад 40 років і майже 45% хворих на цукровий діабет 2-го типу [4, 9–13].

Клінічно значущими для людини є близько 100 видів мікроскопічних грибів. Більшість із них є сапрофітами. Під дією несприятливих чинників на тлі зниженого загального та місцевого імунітету вони стають патогенними й викликають ту або іншу клінічну картину. У більшості випадків збудниками мікозів стопи є дерматофіти, дещо рідше – гриби роду *Candida* [5, 6, 26–33].

Грибкові ураження мають різноманітну локалізацію, але найчастіше потерпає шкіра сто-

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

Лекції

пи, надто — міжпальцевих складок і підшви. Розвиваючись, мікози вражають шкіру та нігті, руйнують кровоносні судини та нерви й викликають відчуття болю та свербіж. В уражену шкіру можуть проникати гноєтворні мікроби, що спричинює гостре запалення з появою гнійників, підвищенням температури тіла, збільшенням і болючістю регіонарних лімфатичних вузлів. На висоті розвитку запальних змін можуть виникнути алергічні (амікотичні) висипи на будь-яких ділянках тіла. За синдрому діабетичної стопи основними формами ураження є дерматомікози: епідермофітія та руброфітія стоп і кандидози. Сьогодні в нашому розпорядженні є широкий арсенал лікарських засобів як для місцевого, так і для системного лікування мікозів. Антимікотики різняться за механізмом дії, проте основним місцем їх впливу на грибову клітину є її мембрана. Механізм дії антимікотиків пов'язано з порушенням синтезу ергостерину, що забезпечує бар'єрну функцію мембран та активність мембранних ферментів грибів. Зміна кількості ергостерину значною мірою впливає на метаболізм клітини грибка й може призвести до її загибелі [15, 34-39].

Лікування мікозів стоп у пацієнтів із цукровим діабетом пов'язано з певними труднощами, надто у хворих похилого віку, які мають нерідко різні супутні захворювання. Наразі за оніхомікозу часто виявляється кілька видів патогенних мікроорганізмів, що дозволяє розцінювати це захворювання як мікс-інфекцію. Тому перед лікарем стоїть непросте завдання вибору високоефективного системного антимікотику з широким спектром протигрибової активності та мінімальним ризиком розвитку побічних ефектів з огляду на тривалість лікування. З цих позицій перевагу слід віддавати тербінафіну, який має дуже високу активність проти дерматофітів, а також деяких видів дріжджоподібних і пліснявих грибів, добру стерпність і безпеку.

Тербінафін було синтезовано 1983 року, в СНД він як системний антимікотик використовується з 1992 року. Препарат належить до принципово нового класу синтетичних протигрибових препаратів аліламінової групи. Він справляє фунгіцидну дію, пригнічуючи фермент сквалепеноксидазу на найранніших стадіях метаболізму цитоплазматичної мембрани грибкових клітин. Це веде до дефіциту ергостеролу та внутрішньоклітинного накопичення сквалену, що обумовлює загибель

гриба. Ефективність відносно дерматофітів є дуже високою (80-96%), щодо дріжджів менша, ніж в азолів (60-70%). Ефективність відносно плісеней є порівнянною з такою азолів. Незаперечною перевагою препарату є його висока специфічність і вибірковість дії саме на грибові клітини. За умов яка перорального приймання, так і місцевого застосування він переноситься добре. Побічні ефекти зазвичай слабко або помірно виражені, і вони швидко минають. Не діє на систему цитохрому P450 і не справляє впливу на метаболізм лікарських препаратів. Тому препарат може призначатися пацієнтам, які мають супутню соматичну патологію та приймають інші медикаменти. Не впливає на ендокринну систему та метаболізм гормонів. Практично відсутні ускладнення з боку печінки (поодинокі спостереження – 0,1%), тому його можна застосовувати у хворих із хронічними дифузними захворюваннями печінки. Не пригнічує імунну систему. Ефективний у лікуванні хворих з імуносупресивними станами, ВІЛ-інфекцією, після трансплантації органів тощо [17, 40, 41].

Тербінафін добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті, не вимагаючи окремих умов приймання, вже через 2 години адсорбується понад 70% препарату. Рівень препарату в крові не залежить від характеру та приймання їжі, від кислотності шлункового соку. Тербінафін надходить у тканини шляхом екскреції сальними залозами та простої дифузії. Виражена ліпофільність препарату забезпечує накопичення в тканинах, багатих на кератин і/або ліпіди: у дермі, роговому шарі шкіри, волосяних фолікулах, нігтях і волоссі. Через 2 тижні від початку лікування концентрація тербінафіну в роговому шарі значно перевищує терапевтичні значення й тривало зберігається на високому рівні після припинення приймання. Найповільніше тербінафін надходить у нігті через їх значну товщину, менший вміст у них ліпідів і можливість потрапляння в них лише шляхом пропотівання крізь судини нігтьового ложа та матриці. Досягнута терапевтична концентрація зберігається в нігті стабільно протягом тривалого часу й після відміни препарату. Персистенція в крові зберігається протягом 12-14 тижнів, у нігтьовій платівці – 36-48 тижнів. За місцевого застосування фунгіцидна концентрація залишається в роговому шарі епідермісу щонайменше ще впродовж 7-10 днів, що знижує ймовірність виникнення рецидивів дерматофітії. Висока терапевтична ефективність антимікотику по-

єднується з високою безпекою, адже він має найменшу мінімальну переважну концентрацію (МПК) щодо дерматофітів (0,001 мг/л) порівняно з системними антимікотиками азольної групи (0,01-0,1 мг/л). Проведені численні дослідження в нашій країні і за кордоном показали, що на тлі приймання тербінафіну в дозі 250 мг на добу протягом 2 тижнів у 100% хворих регресували шкірні прояви мікозу, через 6-8 тижнів у 92,6-94% випадків виліковувалася оніхомікоз кистей, а через 9-12 тижнів – оніхомікоз стоп. У нігтях і плазмі крові препарат тривалий час зберігається в терапевтичній концентрації після закінчення його приймання. Мікологічне вилікування настає раніше, ніж клінічне, адже тербінафін дифундує в ніготь із нігтьового ложа, викликаючи загибель гриба; для клінічного вилікування тотального та проксимального оніхомікозів необхідною є цілковита зміна нігтьової пластини, що займає 12-18 міс. на ногах і до 6 міс. – на руках. Мікологічне вилікування безпосередньо після закінчення курсу досягається у 80% випадків, а через 6 міс. – ефект, поступово наростаючи, досягає 94% [15, 21, 42-49].

Високі адсорбційні властивості, фармакологічна активність, добрі фармакодинамічні характеристики тербінафіну дозволили розробити методику щадного застосування препарату. У перший місяць препарат призначається в дозі 250 мг на добу, у 2-й і 3-й місяці – у тій же дозі через день, а потім у всі наступні місяці до відростання здорових нігтів – по 250 мг 1 раз на тиждень. Протягом усього курсу загальна терапія доповнюється призначенням різноманітних зовнішніх фунгіцидно-кератолітичних засобів. Запропонована схема за ефективністю була порівняною з традиційною, але значно перевершувала її за стерпністю, доступністю та вартістю [18, 22, 50, 51, 54].

Тербінафін належить до щадних протигрибкових препаратів системної дії. На тлі тривалої терапії в стандартному режимі по 250 мг на добу побічні реакції й ускладнення відзначаються в 5-10,4% випадків. Найчастіше (у 4,9% випадків) – це порушення в шлунково-кишковому тракті у вигляді болю в животі, нудоти, блювоти, диспепсії. Більшість цих симптомів значно зменшуються після призначення гіпоалергенної дієти. Транзиторне підвищення рівня печінкових трансаміназ та інші печінкові ускладнення відзначаються зрідка (3,3% випадків). Порівняно з тербінафіном частота печінкових порушень за приймання ітраконазолу є вдвічі, а за прийман-

ня кетоконазолу в 57 разів більшою. Препарат не має ембріотоксичності, не чинить тератогенних і мутагенних ефектів [19, 23, 52, 53].

Отже, висока терапевтична ефективність, надто щодо основних збудників мікозів шкіри, волосся, нігтів, високий профіль безпеки, високий рівень адсорбції, сприятливі фармакокінетичні властивості, практична відсутність резистентності грибів до антимікотичу, можливість використання разом з іншими ліками, зручний для пацієнта режим приймання роблять тербінафін препаратом вибору для системного лікування хворих із дерматомикозами.

Місцеве лікування є невід'ємною частиною терапії будь-якого грибкового захворювання. Воно може застосовуватися як монотерапія (наприклад, у лікуванні мікозів стоп без ураження нігтів), а також у комплексі із системними антимікотиками в лікуванні оніхомікозів. Зовнішні антимікотичні препарати містять дуже високі концентрації діючих речовин проти збудників дерматофітії, які утворюються на поверхні осередків ураження, де розташовано найбільш життєздатні гриби. За умов місцевого лікування зрідка спостерігається розвиток побічних реакцій навіть за тривалого застосування антимікотиків. Призначення зовнішньої терапії не обмежено супутньою соматичною патологією, віком пацієнта, можливим розвитком інтерреакцій за одночасного приймання інших лікарських препаратів.

Результати досліджень показали, що тербінафін після нашкірного нанесення має високу фунгіцидну активність проти всіх найчастіших збудників мікозів шкіри. Завдяки своїй високій проникаючій здатності він добре накопичується у всіх шарах епідермісу. Через 4 години після нанесення на шкіру його концентрація в роговому шарі значно перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію для більшості збудників мікозів шкіри, яка для дерматофітів, таких як *T. rubrum*, становить приблизно 0,003 мкг/мл. Причому після припинення лікування через 7 днів концентрація тербінафіну в роговому шарі становить 0,33 нг/см³, що в 100 разів перевищує необхідну для загибелі гриба [20, 21, 55, 56].

У плацебо-контрольованому дослідженні лікування дерматофітії стоп продемонстровано, що відсоток мікологічного вилікування (86-89%) був однаковим після 2- і 1-тижневого застосування 1%-го крему тербінафіну. Отримані результати дозволили рекомендувати скорочений курс лікування цим препаратом мікозу стоп [24, 25, 57].

Лекції

В амбулаторних умовах проведено порівняльну оцінку клінічної ефективності та стерпності тербінафіну (Ламіфен, таблетки 250 мг, ПАТ «Фітофарм», Артемівськ, Україна) й оригінального тербінафіну (Ламізил, таблетки 250 мг, Novartis, Швейцарія) в терапії мікозів стоп (оніхомікозів), у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. У групи дослідження та контролю включено по 60 пацієнтів обох статей віком від 45 до 69 років. Пацієнти досліджуваної групи отримували лікування за схемою: Ламіфен *per os* 250 мг 1 раз на добу протягом 12 тижнів і тербінафін крем місцево; пацієнти контрольної групи: Ламізил 250 мг 1 раз на добу протягом 12 тижнів і тербінафін крем місцево.

Головним критерієм ефективності етіотропної терапії мікозу стоп обґрунтовано вважається відсоток хворих із цілковитою мікологічною негативацією в зонах, які було уражено фунгопатогенами. Ми здійснювали мікологічні та культуральні дослідження перед початком терапії, через 8 тижнів лікування та через 12 тижнів – по закінченні курсу лікування. Перед початком терапії серед збудників домінували *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, *Malassezia furfur* u *Candida spp.* в обох групах. В усіх пацієнтів клінічно спостерігалось дистальне ураження нігтьових пластинок. У досліджуваній групі через 12 тижнів після початку лікування у 49 (81,6%) пацієнтів не було виявлено грибка в епідермісі підшов, міжпальцевих проміжків та в товщі нігтьових пластинок, у контрольній групі не було виявлено грибка в 50 (83,3%) хворих (рис. 1).

Якість життя пацієнтів оцінювали за дерматологічним індексом якості життя (DIQL), який визначали за анкетою. На кожне питання сам хворий давав одну відповідь із чотирьох запропонованих. Відповіді оцінювали за індексом (відповідно 3, 2, 1, 0), а сума з десяти індексів становила DIQL, який був у межах від 0 до 30. В обох групах відзначено чітку тенденцію DIQL до зниження в контрольних точках (рис. 2).

У 2 пацієнтів досліджуваної групи та в одного хворого контрольної групи протягом 2-го місяця приймання антимікотуку відзначалися помірні диспептичні явища, які після призначення сорбентів минули та не вимагали відміни етіотропного лікування оніхомікозу. У решти пацієнтів загальних побічних реакцій не було. В усіх хворих спостерігалось відростання здорових на вигляд нігтів, усі хворі дали високу суб'єктивну оцінку методу лікування.

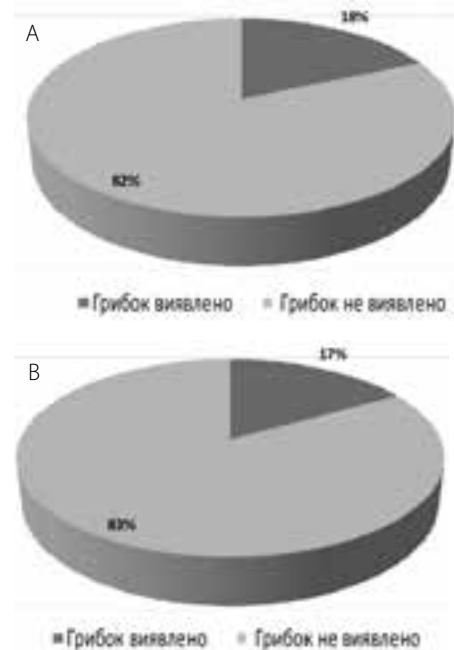


Рис. 1. Питома вага пацієнтів із мікологічною негативацією через 12 тижнів після початку терапії в групах дослідження (A) та контролю (B).

Отже, препарат Ламіфен у таблетках по 250 мг (ПАТ «Фітофарм») продемонстрував високу ефективність у лікуванні оніхомікозів. Етіологічне одужання спостерігалось у 81,6% випадків. Цей показник можна порівняти з ефективністю лікування оригінальним тербінафіном (83,3%). Мікологічна негативація в абсолютній більшості пацієнтів як дослідної, так і контрольної групи, а також високий профіль безпеки говорить на користь вибору тербінафіну як етіотропного препарату для лікування оніхомікозу в пацієнтів зі складною супутньою патологією, у тому числі із цукровим діабетом 2-го типу.

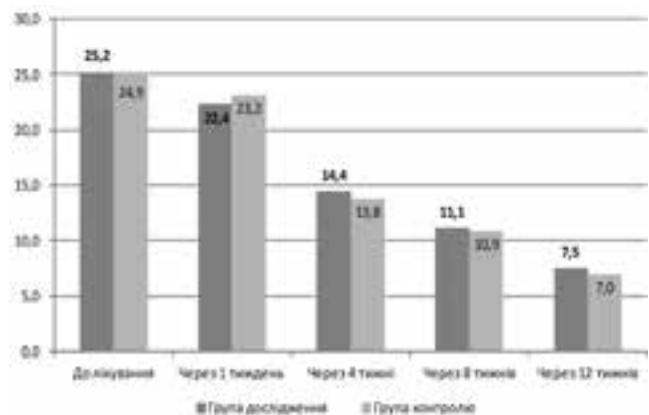


Рис. 2. Динаміка зниження DIQL у пацієнтів груп дослідження та контролю.

Список використаної літератури

1. Ендокринологія / За ред. П.М. Боднара. К.: Здоров'я, 2002. 507 с. (Endocrinologia) / Ed. P.M. Bodnar. K.: Zdorov'ia, 2002. 507 p.
2. Маньковський Б.М. Синдром діабетичної стопи: патогенез розвитку, профілактика та підходи до терапії // Укр. мед. газета. 2006, № 3, 18. (Mankovsky B.M. Syndrome of diabetic foot: pathogenesis of development, prophylaxis and approaches to therapy // Ukr. med. gazeta. 2006, № 3, 18).
3. Стандарти діагностики та лікування ендокринологічних захворювань / За ред. М.Д. Тронька. К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2007, 352 с. (Standards of diagnosis and treatment of endocrine diseases / Ed. M.D. Tron'ko K.: TOV «Doctor-Media», 2007, 352 p.).
4. Чернобров А.Д. Цукровий діабет в Україні та його ускладнення // Матер. І нац. конгрес «Человек и лекарство - Украина», 2008. — С. 108–109. (Chernobrov A.D. Diabetes mellitus in Ukraine and its complications // Mater. 1 nats. Congress «Tshelovek ta lekarstvo - Ukraina», 2008, 108–109).
5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. М., Изд-во «Бином», 2008. 480 с. (Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V. Fungous infections: Guidance for doctors. M., Publ. house «Binom», 2008. 480 p.).
6. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов // Медицина для всех. 2003. (Sergeev Yu.V., Shpigel B.I., Sergeev A.Yu. Pharmacotherapy of mycoses // Meditsina dlia vseh, 2003).
7. Burden A.C. Review: Continuous glucose monitoring reduces HbA1c more than self-monitoring in type 1 diabetes // Ann. Intern. Med. 2013, 158, N 6, .
8. Arble D.M., Sandoval D.A. CNS control of glucose metabolism: response to environmental challenges // Front Neurosci. 2013, 7, N 20.
9. Al Qahtani M., Alshahrani A., Alskaini A. et al. Prevalence of hyponatremia among patients who used indapamide and hydrochlorothiazide: A single center retrospective study // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2013, 24, N 2, 281-285.
10. Van der Heijden M.M., van Dooren F.E., Pop V.J., Pouwer F. Effects of exercise training on quality of life, symptoms of depression, symptoms of anxiety and emotional well-being in type 2 diabetes mellitus: a systematic review // Diabetologia. 2013, Mar 23.
11. Wittmeier K.D., Wicklow B.A., Sellers E.A. et al. Success with lifestyle monotherapy in youth with new-onset type 2 diabetes // Paediatr. Child Health. 2012, 17, N 3, 129-132.
12. Samaras K. Bariatric surgery for type 2 diabetes: to whom and when? // Minerva Endocrinol. 2013, 38, N 1, 47-58.
13. Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // AMA Dermatol. 2013, 149, N 1, 84-91.
14. Cheon H.G. Latest research and development trends in non-insulin anti-diabetics // Arch. Pharm. Res. 2013, 36, N 2, 145-153.
15. Потєкаєв Н.С. Програма лічення онихомикоза у взрослых // РМЖ. 2005, 13, №5, 249–250. (Potekaev N.S. Program of the onychomycosis treatment in adults // PMZ. 2005, 13, N 5, 249-250).
16. Schwartz S., Fabricatore A.N., Diamond A. Weight reduction in diabetes // Adv. Exp. Med. Biol. 2012, 771, 438-458.
17. Roberts D.T. The clinical efficacy of terbinafine in the treatment of fungal infections of the nails // Rev. in Contemporasy Pharmacoth. 1997, 8, N 787, 299-312.
18. Ryder N.S. Activity of terbinafine against serious fungal pathogens // Satellite Symp. in V ECOMM. Dresden. 1999.
19. Ozcan D., Seckin D., Demirbilek M. In vitro antifungal susceptibility of dermatophyte strains causing tinea pedis and onychomycosis in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a case-control study // Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2010, 24, N 12, 1442-1446.
20. Schmid-Wendtner M.H., Korting H. Topical terbinafine. Reduction of duration of therapy for tinea pedis // Hautarzt. 2008, 59, N 12, 986-991.
21. Kikuchi I., Tanuma H., Morimoto K., Kawana S. Usefulness and pharmacokinetic study of oral terbinafine for hyperkeratotic-type tinea pedis // Mycoses. 2008, 51, N 6, 523-531.
22. Korting H.C., Kiencke P., Nelles S., Rychlik R. Comparable efficacy and safety of various topical formulations of terbinafine in tinea pedis irrespective of the treatment regimen: results of a meta-analysis // Am. J. Clin. Dermatol. 2007, 8, N 6, 357-364.
23. Gupta A.K., Baran R. // JAAD. 2000, 43, N 4, 96-102.
24. Hay R. Literature review // JEDV. 2003, 19, Suppl. 1, 1-7.
25. Kienzler J.L., Queille-Roussel C., Mugglstone C. et al. Stratum corneum pharmacokinetics of a novel formulation for single dose treatment in dermatophytosis // JEADV. 2005, 19, Suppl. 2, FC 02.7.
26. Heikkila H., Stubb S., Reitamo S. A study of 72 patients with contact allergy to tioconazole // Br. J. Dermatol. 1996, 134, 678-680.
27. Matricciani L., Talbot K., Jones S. Safety and efficacy of tinea pedis and onychomycosis treatment in people with diabetes: a systematic review // J. Foot Ankle Res. 2011, 4, 26.
28. Elewski B., Pollak R., Ashton S. et al. A randomized, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre, investigator-blinded study of four treatment regimens of posaconazole in adults with toenail onychomycosis // Br. J. Dermatol. 2012, 166, 389-398.
29. Brown S.J. Efficacy of fluconazole for treatment of onychomycosis // Ann. Pharmacother. 2009, 43, 1684-1691.
30. Trivedi N.A., Shah P.C. A meta-analysis comparing efficacy of continuous terbinafine with intermittent itraconazole for toenail onychomycosis // Indian J. Dermatol. 2010, 55, 198-199.
31. Yin Z., Xu J., Luo D. A meta-analysis comparing long-term recurrences of toenail onychomycosis after successful treatment with terbinafine versus itraconazole // J. Dermatolog. Treat. 2011
32. Piraccini B.M., Sisti A., Tosti A. Long-term follow-up of toenail onychomycosis caused by dermatophytes after successful treatment with systemic antifungal agents // J. Am. Acad. Dermatol. 2010, 62, 411-414.
33. de Berger D. Fungal nail disease // N. Engl. J. Med. 2009, 360, 2108-2116.
34. Gupta A.K., Uro M., Cooper E.A. Onychomycosis therapy: past, present, future // J. Drugs Dermatol. 2010, 9, 1109-1113.
35. Baran R., Hay R.J., Garduno J.I. Review of antifungal therapy, part II: treatment rationale, including specific patient populations // J. Dermatol. Treat. 2008, 19, 168-175.
36. Gupta A.K., Cooper E.A. Update in antifungal therapy of dermatophytosis // Mycopathologia. 2008, 166, 353-367.
37. Sigurgeirsson B., Olafsson J.H., Steinsson J.T. et al. Efficacy of amorfin nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2010, 24, 910-915.
38. Watanabe S., Harada T., Hiruma M. et al. Epidemiological survey of foot diseases in Japan: results of 30,000 foot checks by dermatologists // J. Dermatol. 2010, 37, 397-406.
39. Gupta A.K., Joseph W.S. Ciclopirox 8% nail lacquer in the treatment of onychomycosis of the toenails in the United States // J. Am. Podiatr. Med. Assoc. 2000, 90, 495-501.
40. Finch J.J., Warshaw E.M. Fungal nail infections: diagnosis and management // Prescribe Int. 2009, 18, 26-30.
41. Gupta A.K., Drummond-Main C., Cooper E.A. et al. Systematic review of nondermatophyte mould onychomycosis: diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment // J. Am. Acad. Dermatol. 2012, 66, 494-502.
42. Ko J.Y., Lee H.E., Jae H. et al. Cure rate, duration required for complete cure and recurrence rate of onychomycosis according to clinical factors in Korean patients // Mycoses. 2011, 54, 384-388.
43. Sipponen A., Kuokkanen O., Tiihonen R. et al. Natural coniferous resin salve used to treat complicated surgical wounds: pilot clinical trial on healing and costs // Int. J. Dermatol. 2012, 51, 726-732.
44. Baran R., Hay R.J., Tosti A., Haneke E. A new classification of onychomycosis // Br. J. Dermatol. 1998, 139, 567-571.
45. von Elm E., Altman D.G., Egger M. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies // J. Clin. Epidemiol. 2008, 6, 1344-1349.
46. Malay D.S., Yi S., Borowsky P., Downey M.S., Mlodzienski A.J. Efficacy of debridement alone versus debridement combined with topical antifungal nail lacquer for the treatment of pedal onychomycosis: a randomized, controlled trial // J. Foot Ankle Surg. 2009, 48, 294-308.
47. Heikkila H. Isolation of fungi from onychomycosis-suspected nails by two methods: clipping and drilling // Mycoses. 1996, 39, 479-482.
48. Daniel C.R., 3rd, Daniel M.P., Daniel C.M. et al. Chronic paronychia and onycholysis: a thirteen-year experience. Cutis. 1996, 58, 397-401.
49. Ghannoum M.A., Hajjeh R.A., Scher R. et al. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns // J. Am. Acad. Dermatol. 2000, 43, 641-648.
50. Suhonen R. Onychomycosis // Duodecim. 1997, 113, 433-436.

Лекції

51. Baudraz-Rosselet F, Ruffieux C., Lurati M. et al. Onychomycosis insensitive to systemic terbinafine and azole treatments reveals non-dermatophyte moulds as infectious agents // *Dermatology*. 2010, 220, 164-168.
52. Shemer A., Davidovici B., Grunwald M.H. et al. New criteria for the laboratory diagnosis of nondermatophyte moulds in onychomycosis // *Br. J. Dermatol.* 2009, 160, 37-39.
53. Bontems O., Hauser P.M., Monod M. Evaluation of a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphisms assay for dermatophyte and nondermatophyte identification in onychomycosis // *Br. J. Dermatol.* 2009, 161, 791-796.
54. Amichai B., Davidovici B., Trau H. et al. A rationale for systemic treatment in onychomycosis with negative results on fungal examination // *Clin. Exp. Dermatol.* 2011, 36, 724-727.
55. Robert R., Pihet M. Conventional methods for the diagnosis of dermatophytosis // *Mycopathologia*. 2008, 166, 295-306.
56. Farwa U., Abbasi S.A., Mirza I.A. et al. Non-dermatophyte moulds as pathogens of onychomycosis // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2011, 21, 597-600.
57. Sigurgeirsson B. Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2010, 24, 679-684.

(Надійшла до редакції 13.04.2015 р.)

Этиотропная терапия грибковых инфекций у больных сахарным диабетом 2-го типа

Б.Г. Коган

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме. Главным критерием эффективности этиотропной терапии микоза стоп обоснованно считается процент больных с полной микологической негативацией в зонах, которые были поражены фунгопатогенами. Проведены микологические и культуральные исследования до начала терапии, через 8 недель лечения и через 12 недель - уже после окончания курса лечения. Препарат Ламифен в таблетках по 250 мг показал высокую эффективность в лечении онихомикозов. Этиологическое излечение

наблюдалось в 81,6% случаев. Этот показатель можно сравнить с эффективностью лечения оригинальным тербинафином (83,3%). Микологическая негативация у абсолютного большинства пациентов исследуемой и контрольной групп, а также высокий профиль безопасности говорят в пользу выбора тербинафина как этиотропного препарата для лечения онихомикоза у пациентов со сложной сопутствующей патологией, в том числе с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, онихомикоз, диагностика, этиотропное лечение, эффективность, безопасность.

Etiotropic therapy of fungal infections in patients with type 2 diabetes mellitus

B.G. Kogan

Bogomolets National Medical University

Summary. The main criterion for effectiveness of chemotherapy of foot mycosis is the percentage of patients with a complete mycological negativation in areas being affected by pathogenic fungi. Mycological and cultural studies were carried out before treatment, 8 weeks after initiation of therapy and 12 weeks after the end of treatment. Lamifen (250-mg tablets) showed a high effectiveness in the therapy of onychomycosis. Etiological recovery was achieved in 81.6% of cases. This figure can be compared with treatment efficacy of original terbinafine (83.3%). Mycological negativation in the vast majority of patients both in study group and control one, as well as a high safety profile, favors the selection of terbinafine as etiotropic drug for the treatment of onychomycosis in patients with complex comorbidities, including type 2 diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, onychomycosis, diagnosis and etiotropic treatment, efficiency, safety.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
БАЗАПРОФИЛИ
ПАЦИЕНТОВ

Профили пациентов детского

возраста для успешного лечения постоянной подкожной инфузией инсулина (ППИИ)

**ППИИ - терапия выбора для многих пациентов
детского возраста.**

Общие европейские рекомендации по использованию ППИИ¹⁻³ в лечении детей
обычно включают:

- неспособность добиться целевого значения HbA1c
- частую гипогликемию и нечувствительность к признакам гипогликемии
- высокую вариабельность концентрации глюкозы

Литература

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance: 151. July 2008. Available at <http://www.nice.org.uk>. Date accessed March 2012.
2. Ministère de la santé et des solidarités. Arrêté du 17 juillet 2006 relatif à la modification de la nomenclature relative aux pompes à. Journal officiel de la République Française 2006;26:44-185.
3. Ministerio de Sanidad y Política Social - España. Cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y procedimiento para su actualización. Apéndice 3 de la Orden SCO/710/2004, de 12 de marzo de 2004.

The content of this brochure is for informational purposes only and is not intended to be specific medical advice, opinion, diagnosis or treatment as applied to any particular patient's condition or situation. As a health care provider you should use your own professional judgment in evaluating the information provided and rendering any medical opinion or advice.

The profiles described in this booklet are not real patients but fictitious case studies illustrating conditions where CSII therapy could be beneficial.

Innovating for life.

Частые гипогликемии

Профиль пациента

- Возраст - 3 года, СД 1 типа в течение 1 года
- Использует многократные ежедневные инъекции - инсулин короткого действия перед приемами пищи и инсулин длительного действия вечером
- Уровень HbA1c - 7,1%



Юли

Проблема

У пациента наблюдаются частые эпизоды гипогликемии, 4 раза в неделю. В течение последнего года была 5 раз госпитализирована в связи с тяжелой гипогликемией. Родители проверяют содержание глюкозы в крови 4 раза за ночь, так как боятся гипогликемии.

Частые эпизоды гипогликемии и неспособность заранее продумывать то, что она будет есть, делают для нее невозможным посещение детского сада, из-за чего матери пришлось бросить работу.

Цель

Цель этой семьи - снизить частоту эпизодов гипогликемии, чтобы улучшить качество жизни, уменьшить стресс и позволить Юле, насколько возможно, жить нормальной жизнью.

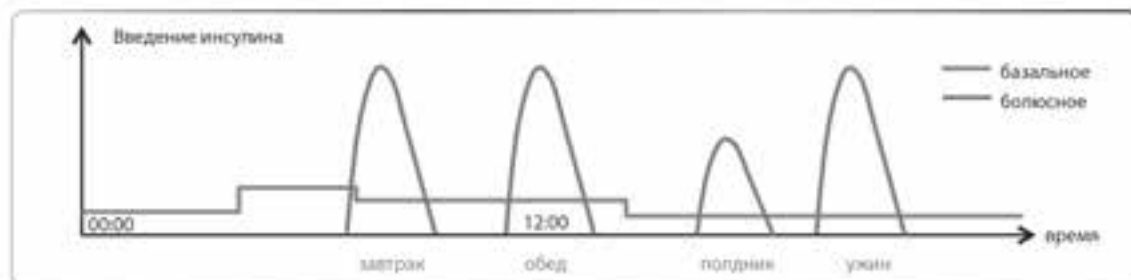
Возможное решение

ППИИ показана при гипогликемии^{1,2}.

ППИИ предлагает следующее решение

ППИИ позволяет вводить малые дозы инсулина (от 0,025 ед/час) и установить различные скорости базальной инфузии для различного времени суток (до 48 различных скоростей базальной инфузии в сутки). Это особенно подходит детям, для которых часто характерна высокая чувствительность к инсулину и меняющиеся потребности в нем в течение дня.

Болюсные дозы инсулина можно вводить в соответствии с непредсказуемым ритмом жизни ребенка. Их можно легко отрегулировать, чтобы покрывать перекусы, отсроченные приемы пищи и т.д., что делает контроль гликемии легче.



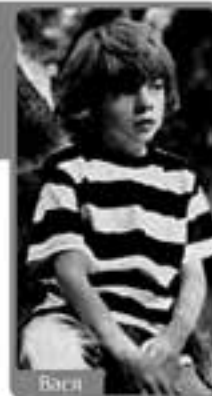
Литература

1. MA Berghaeuser et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Ped Diab* 2008 9(6): 590-595.
2. de Bock M, et al. Impact of insulin pumps on glycaemic control in a pump-naïve paediatric regional population. *J Paediatr Child Health*. 2012 Mar;48(3):247-52.

Повышено значение HbA1c

Профиль пациента

- Возраст - 8 лет, СД 1 типа в течение 3 лет
- Использует многократные ежедневные инъекции - инсулин короткого действия перед приемами пищи и инсулин длительного действия вечером
- Показатель HbA1c - 8,8%



Проблема

Пациент боится игл, поэтому, когда он перекусывает или ест конфеты, он никогда не вкалывает инсулин. Это делает невозможным поддержание хорошего контроля гликемии, и значение HbA1c остается выше целевого значения. Его учителя в школе также отметили, что Васе трудно сконцентрировать внимание.

Цель

Цель - снизить уровень HbA1c у Васи и добиться лучшего контроля гликемии.

Возможное решение

ППИИ показана при невозможности добиться целевого показателя HbA1c, используя другую терапию.¹

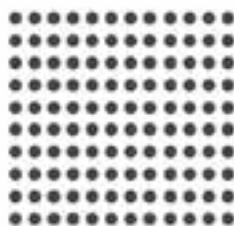
ППИИ предлагает следующее решение

Использование ППИИ позволяет установить различные скорости базальной инфузии инсулина для различного времени суток, что может лучше соответствовать требованиям метаболизма пациента. Это обеспечит более физиологичную подачу инсулина.

ППИИ позволяет значительно снизить количество требуемых инъекций и позволяет легко вводить болюсные дозы инсулина, покрывающие приемы пищи и перекусы, без необходимости делать инъекцию.

Таким образом, пациент будет более привержен к лечению, а также будет вводить после приемов пищи болюсные дозы, которые не вводил раньше, что позволит лучше контролировать гликемию.

Количество требуемых инъекций при ППИИ* ниже, чем при многократных ежедневных инъекциях.



Многократные ежедневные инъекции - 120 инъекций в месяц



ППИИ - 12 введений в месяц

при условии 4 инъекций в сутки в течение 30 дней и 1 смены инфузионной системы каждые 2-3 дня

Литература

1. Skosberg Pediatric Diabetes 2008; 9: 472-479. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus.

Пост-реліз

V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ «ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ» **IMF** 14-16 ЖОВТНЯ 2014 Healthcare Travel Expo Medical Expo Wellness III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS
www.medforum.in.ua www.htexpo.com.ua

VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ. ПІДСУМКИ

З 15 по 17 квітня 2015 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» проходив VI Міжнародний Медичний Форум «Інновації в медицині – здоров'я нації» – головна подія галузі охорони здоров'я України, суспільно-важлива платформа для спеціалістів, яка об'єднала потужну науково-практичну програму і насичену експозиційну частину, та створила міжнародну платформу для обміну досвідом та підвищення кваліфікації для понад 9000 фахівців охорони здоров'я.

У цьому році, незважаючи на складні часи, Форум відбувся з великим успіхом і не втратив своїх лідерських позицій за кількістю та географією учасників та відвідувачів-спеціалістів, насиченістю науково-практичної та ділової програм, кількістю професійних організаторів та співорганізаторів. Відзначився захід новими напрямками діяльності та результативністю.

Цього року захід традиційно консолідував IV Міжнародний Медичний Конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України», Міжнародну виставку охорони здоров'я MEDICAEXPO, Міжнародну фармацевтичну виставку PHARMAEXPO. Паралельно відбулася IV Міжнародна виставка медичного туризму, SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo.

Вітаючи учасників Форуму на церемонії відкриття, Голова Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я **Ольга Богомолець** зауважила, що «Форум свідчить не тільки про те, що українська медицина розвивається, а й те, що ми сьогодні є тим ядром, навколо якого мають відбуватися реформи в охороні здоров'я. Подія має стати місцем, куди в наступні роки зможуть приїздити головні лікарі районних і обласних лікарень, фахівці галузі, щоб ознайомитися зі світовими новинками».

У свою чергу віце-президент Національної академії медичних наук України **Віталій Цимбалюк** привітав присутніх від імені академії та підкреслює: «Академія від самого початку заснування Форуму працює над створенням події та є одним із організаторів, тому що здоров'я нації – надзвичайно важливе питання. Ми завжди проводимо науково-практичні конференції, де знайомимо всіх з науковими здобутками, новинками, які були розроблені в академії».

На переконання ректора Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика **Юрія Вороненка** «присутність на нашому Форумі такої значної кількості людей, причетних до охорони здоров'я, переконливо свідчить, що сьогодні і майбутнє охорони здоров'я неможливе без медичної науки і освіти. Сьогоднішній захід – конструктивний крок до змін у системі охорони здоров'я».

Імпульс для впровадження новітніх науково-практичних розробок у галузь

Фахівці галузі охорони здоров'я з понад 100 медичних спеціалізацій підвищили рівень кваліфікації, обмінялися досвідом, представили власні дослідження, перейняли останні методи та методики в діагностиці та лікуванні захворювань, долучившись до роботи IV Міжнародного Медичного Конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» («Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводяться у 2015 році», розділ «Конгреси» №3, с.8, затверджений МОЗ та НАМН України).



Серед співорганізаторів: 80 провідних вітчизняних і закордонних медичних та фармацевтичних науково-дослідних осередків: 32 установи НАМН України, 13 кафедр НМАПО ім. П.Л. Шупика, 3 профільні установи МОЗ України, а також українські та зарубіжні асоціації, провідні професійні установи Міноборони України, Мінсоцполітики, вищі навчальні заклади, заклади післядипломної освіти. Спікерами стали 763 видатних вітчизняних та міжнародних фахівців галузі охорони здоров'я.

У програму Конгресу увійшли 62 науково-практичних заходів (симпозіуми, конференції, семінари, круглі столи), 45 майстер-класів, 668 науково-практичних доповідей та лекцій, 10 практичних шкіл. У рамках заходів було представлено актуальні дослідження в лабораторній медицині, медичній радіології, онкології, медицині невідкладних станів, терапії (офтальмології, гастроентерології, кардіології і кардіохірургії, урології, гематології і трансфузіології, неврології), фізіотерапії та реабілітації, хірургії та нейрохірургії, педіатрії, акушерстві та гінекології, епідеміології, клінічній фармакології, загальній фармації та десятках інших напрямків медицини.

Новоспечені Школа головного лікаря та Спеціальна програма «Дні приватної медицини» зібрали повні зали керівників та менеджерів медичних закладів, головних лікарів та їх заступників у рамках низки заходів, присвячених тенденціям приватного сектору медицини, актуальним питанням впровадження загальнообов'язкового страхування, останнім законодавчим ініціативам, проблематиці взаємодії зі страховими компаніями, системі управління якістю в закладах охорони здоров'я тощо.

Відбулися вже традиційні науково-практичні заходи, як Українська лабораторна школа, Українська кардіологічна школа ім. М.Д. Стражеска, Школа ультразвукової та функціональ-

ної діагностики, Школа реабілітаційної медицини, Школа екстреної медичної допомоги, Українська школа медсестринства.

У перший раз на платформі Конгресу спеціалісти мали змогу відвідати Терапевтичну школу, семінар «Актуальні питання офтальмології» та майстер-класи з урології.

Події на сході України неминуче вплинули на вітчизняну медицину і визначили пріоритетний напрямок роботи Конгресу. Вперше в Україні, на платформі заходу, під час Спеціальної програми «Військова медицина» видатні фахівці галузі охорони здоров'я провели науково-практичні заходи, майстер-класи, з метою навчання та підвищення кваліфікації спеціалістів, які займаються наданням першої медичної допомоги в умовах бойових дій, лікуванням уражень, отриманих під час бойових дій, а також медико-соціальною реабілітацією військових.

22 установи НАМН України представили результати наукових і прикладних досліджень, які будуть впроваджуватися в методичну практику фахівців та допоможуть врятувати життя учасників АТО та постраждалого населення.

Значний інтерес викликали майстер-класи з тактичної медицини ТССС. Лекції, тренінги, відпрацювання окремих елементів надання допомоги пораненим в умовах бойових дій на відкритому просторі відвідали військові лікарі, волонтери, спеціалісти МО України, МВС України, СБУ, ДСНС України та інших установ.

В цілому, у ході численних науково-практичних заходів, засідань позаштатних спеціалістів МОЗ України, головних лікарів та їх заступників, профільних асоціацій та семінар-нарад опорних кафедр НМАПО ім. П.Л. Шупика було розглянуто проблемні питання медицини та шляхи їх вирішення, окреслено стратегічні завдання розвитку галузі охорони здоров'я. Результати роботи Конгресу знайдуть практичне втілення та сприятимуть впровадженню інноваційних наукових розробок у медичну практику.

Новітні технології для медицини

Науково-практичні заходи відповідали тематиці найбільших в Україні виставок — Міжнародній виставці охорони здоров'я MEDICAEXPO та Міжнародній фармацевтичній виставці PHARMAEXPO.

Експозиційна частина була представлена високоякісним медичним обладнанням, повним спектром медичного інструментарію, товарів медичного призначення для медичних центрів та діагностичних лабораторій. Відвідувачі побачили техніку в дії, ознайомилися з останніми лікарськими препаратами, обрали кращі пропозиції.

На стендах компаній в режимі non-stop проходили консультації, майстер-класи. Захід дозволив підвищити впізнаваність бренду, вивести свої товари і послуги на вітчизняний ринок, зміцнити імідж та отримати нові ділові контакти, привернути увагу цільової аудиторії, байерів та інвесторів.

У експозиції прийняли участь 300 учасників. Географія учасників та торгових марок: Австрія, Болгарія, Чехія, Китай, Франція, Німеччина, Великобританія, Угорщина, Індія, Ізраїль, Іспанія, Італія, Японія, Литва, Малайзія, Польща, Росія, Словаччина, Словенія, Південна Корея, Швеція, Туреччина, США, Україна, Румунія, Канада, Молдова, Нідерланди, Аргентина, Данія, Швейцарія.

Благодійність на Форумі

Компанія LMT, як один із організаторів Форуму та учасник ГО «Всеукраїнський волонтерський рух», допомагає людям, які постраждали внаслідок сьогодишньої ситуації на Сході України, зокрема, дітям-сиротам, людям літнього віку, переселенцям, учасникам АТО та інвалідам, сім'ям загиблих. У цьому році організатори виділили людям, які потребують реабілітації, путівки до провідних українських санаторно-курортних комплексів. Від імені Оргкомітету Форуму та Компанії ІСФ Україна на потреби військових та постраждалих внаслідок АТО передано дефібрилятор БФ «АСАП ЕМС ХОТТАБИЧ».

Медичний туризм стирає кордони для пацієнтів з усього світу

Відносно новий перспективний напрямок в Україні — медичний туризм продовжує розвиватися відповідно до сьогодишніх реалій. До потоку українських пацієнтів додалися постраждалі внаслідок ведення АТО на сході України. Іноземців ваблять природні, лікувальні та оздоровчі можливості України, місцерозташування та відсутність візового бар'єру. Така думка об'єднала учасників єдиної в Україні виставки, орієнтованої на практику надання високоякісних медичних та оздоровчих послуг на території України та за її межами — IV Міжнародної виставки медичного туризму, SPA&Wellness—Healthcare Travel Expo.

Виставка проходила паралельно з Міжнародним Медичним Форумом та збрала операторів ринку медичного туризму, професійні агентства та асоціації, туристичні компанії, представників профільних органів влади, менеджерів охорони здоров'я, лікарів-фахівців. Подія сприяла встановленню ділових контактів, обміну досвідом із зарубіжними колегами, налагодженню двосторонньої співпраці.

Також під час виставки проходили семінар та тренінги для початківців і професіоналів медичного туризму, присвячені програмам стажування лікарів, ефективним моделям побудови бізнесу, секретам залучення пацієнтів, порадам роботи з міжнародними клініками та компаніями, які розвивають напрямок медичного туризму.

Організатор Healthcare Travel Expo — Компанія LMT. Виставка відбулася за підтримки Комітету Верховної Ради України з питань сім'ї, молодіжної політики, спорту та туризму, МОЗ України, Державного Агентства України з туризму та курортів, НАМН України. За сприяння — Інформаційного бюро «Угорський туризм», Польської Туристичної Організації, Представництва Czech Tourism в Україні, Посольства Малайзії в Україні, Торгового відділу Посольства Австрії — ADVANTAGE AUSTRIA, Торгово-промислової палати Куби, Посольства Словачької Республіки в Україні, Американської торговельної палати в Україні, Асоціації лікарів медичного туризму, Громадської Спільки «Українсько-Словенська спілька підприємців», Румунської асоціації медичного туризму. Міжнародні партнери: Turkel Fair Organization Inc., Atlas Business Service Ltd, Intersana. Спеціалізований партнер: MEDWIO.

Цифри та факти:

5169 м² експозиційної частини

300 учасників IMF та **75** учасників НТЕХРО

Географія експонентів та ТМ: Австрія, Болгарія, Чехія, Китай, Франція, Німеччина, Великобританія, Угорщина, Індія, Ізраїль, Іспанія, Італія, Японія, Литва, Малайзія, Польща, Росія, Словаччина, Словенія, Південна Корея, Швеція, Туреччина, США, Україна, Румунія, Канада, Молдова, Нідерланди, Аргентина, Данія, Швейцарія

9248 спеціалістів-відвідувачів із **понад 30** країн: Австрія, Азербайджан, Англія, Білорусь, Грузія, Данія, Естонія, Ізраїль, Індія, Іспанія, Казахстан, Китай, Литва, Лівія, Македонія, Марокко, Німеччина, Польща, США, Таджикистан, Туреччина, Узбекистан, Чехія та інші.

80 організаторів та співорганізаторів

62 науково-практичних заходів

45 майстер-класів

668 науково-практичних доповідей та лекцій

10 практичних шкіл

До зустрічі на VII Міжнародному Медичному Форумі «Інновації в медицині — здоров'я нації» 19-21 квітня 2016 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» (Україна, м. Київ, вул. Салютна, 2-Б)!

www.medforum.in.ua

www.htexpo.com.ua

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

запрошує фахівців з ендокринології та суміжних спеціальностей прийняти участь
у науково-практичній конференції

«Ожиріння, як пріоритетна проблема сучасної ендокринології»,

що відбудеться 22–23 жовтня 2015 року в м. Київ.

Робота конференції включатиме пленарні та секційні засідання.

Всі зареєстровані учасники конференції отримають реєстраційний пакет та сертифікат.

Просимо заздалегідь надсилати заявку на участь у конференції з вказанням місця роботи, спеціальності і контактного телефону на електронну адресу організаційного комітету: head@b-bright.com.ua.

Контакти оргкомітету:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна

(044) 430-02-61 (секретаріат з'їзду: О.І. Ковзун)

(050) 311-92-61 (технічний організатор з'їзду: Д.С. Білоус)

head@b-bright.com.ua

kovzun@newmail.ru



Серія «Класики медицини»



Шановні читачі!

Раді сповістити, що Видавничий дім «Медкнига»
розпочинає публікацію серії книг
«Класики медицини».

Як казав великий філософ Цицерон:
«Історія - це вчитель життя».

Тож запрошуємо вас до знайомства
з визначними науковцями медицини,
до пізнання світу
через історії їх життя та діяльності.

З повагою, колектив Видавничого дому «Медкнига»

Замовити книги можна в редакції за тел.: (044) 485-15-86,
за e-mail: medkniga@ukr.net або на сайті Видавничого дому www.medkniga.kiev.ua