

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

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

ENDOKRYNOLOGIA

2002

Том 7, №1
Volume 7, No.1

Журнал заснований у 1996 р.

Founded in 1996

Київ
Kyiv

© Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка, 2002
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism

Редакційна колегія:

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

Адреса редакції:

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

Address of the Editorial Board:

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

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

ISSN 1680-1466

Свідоцтво про державну реєстрацію – КВ № 5223 від 20.06.2001

Здано до набору 20.03.2002. Підп. до друку 30.04.2002. Формат 70 x 108/16.
Офсетний друк. Ум.-друк. арк. 13,1. Наклад 280 прим.

Фірма "Ессе", 03142 Київ, пр-т Акад. Вернадського, 34/1

ЗМІСТ

Передня стаття

Про хід наукових досліджень з реалізації Комплексної програми "Цукровий діабет" <i>М.Д.Тронько, А.С.Єфімов</i>	7
--	---

Оригінальні дослідження

Стан регуляції вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу при застосуванні репаглініду <i>П.М.Карабун, Л.В.Анастасій, В.О.Малижєв, О.А.Сакало</i>	13
---	----

Роль порушень стану кардіореспіраторної системи у зниженні толерантності до фізичних навантажень у хворих на цукровий діабет <i>С.Я.Варгатий, С.Т.Зубкова</i>	21
---	----

Лікування унітіолом хворих з діабетичним холецистопарезом <i>С.М.Ткач, Ю.М.Найда</i>	27
---	----

Рівень глікозаміногліканів у сироватці крові та сечі хворих на цукровий діабет <i>В.Л.Орленко, С.Магомедов, А.С.Єфімов</i>	35
---	----

Лікування анемії у хворих на цукровий діабет 1 типу гемопоетичними клітинами ембріональної печінки людини <i>О.І.Смикодуб</i>	42
---	----

Осередкові поглинуті дози в залишковій тканині щитоподібної залози і регіонарних метастазах при радіойодотерапії диференційованих форм раку щитоподібної залози <i>Д.О.Джужа</i>	50
---	----

Рубрикація діагнозів щодо патології щитоподібної залози при автоматизації ведення медичної документації <i>М.Ю.Болгов, І.В.Комісаренко, В.А.Олійник, С.Й.Рибаков, О.Г.Лисенко</i>	55
---	----

Синдромні характеристики первинного гіперпаратиреозу <i>С.Й.Рибаков, І.В.Комісаренко, А.М.Кваченюк</i>	62
---	----

Наслідки гормональної стимуляції статевого дозрівання самок <i>Л.Б.Літвінова</i>	68
---	----

Вплив L-аргініну і блокатора синтази оксиду азоту N ^o -нітро-L-аргініну на вміст катехоламінів у крові щурів за умов стресу <i>Н.М.Кургалюк, Т.М.Мишуїна, Т.В.Серебровська, Е.Є.Колеснікова</i>	73
--	----

Огляди

Тіазолідинедіони або глітазони – новий клас протидіабетичних засобів з широким спектром дії (огляд літератури) <i>М.Д.Тронько, А.С.Єфімов, Т.П.Безверха, Н.А.Скробонська</i>	77
--	----

Коротке повідомлення

Лікування естрогенної недостатності трансплантацією культур оваріальної тканини <i>Л.О.Матиціна, О.А.Слюсарєв, Е.А.Ракша-Слюсарєва, О.А.Алексієнко</i>	89
--	----

Замітка із практики

- Випадок довголіття при цукровому діабеті
Л.А.Голик, Б.В.Епштейн, В.Г.Корнієнко 93

Інформація про наукові зібрання

- Проблема лікування еритропоетином анемії у хворих на цукровий діабет з нефропатіями (на 37-му щорічному з'їзді Європейської асоціації з вивчення діабету)
К.П.Зак 95

Некролог

- Пам'яті Владислава Яковича Кононенка 100

Матеріали I науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 95-річчю з дня народження акад. В.П.Комісаренка (Київ, 30-31 січня 2002)

- Ліпідна пероксидація, активність параоксонази та резистентність до інсуліну у жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу, з урахуванням менопаузального стану
М.Ю.Горшунська 101
- Превентивний ефект нового антиоксиданту ЛІ-2264 щодо розвитку інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном, у щурів
О.В.Іванова 105
- Розширення уявлень про регуляцію функції кори надниркових залоз різними агоністами
О.І.Ковзун 108
- Вплив материнського стресу за умов гестаційної інсулінової недостатності на толерантність до глюкози та перекисне окиснення ліпідів у нащадків щурів лінії Вістар
Н.С.Красова 113
- Імунітет у дітей та підлітків з різною тривалістю цукрового діабету 1 типу
Т.М.Малиновська 117
- Рання діагностика метаболічних змін та чинників ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ожиріння
М.С.Осетрова 122
- Стан вінцевих судин, ліпідного обміну і рівень фібриногену у хворих на цукровий діабет та ішемічну хворобу серця
Л.К.Соколова 124
- Частота різних видів трофічних уражень нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет з північного регіону України
С.В.Болгарська, Є.В.Таран 128
- Структурно-функціональные изменения костной ткани у женщин с синдромом Тернера
Е.В.Бондаренко 129

Применение низкоинтенсивного лазерного излучения у больных гипертрофической формой аутоиммунного тиреоидита и субклиническим гипотиреозом <i>Ю.В.Булдыгина</i>	129
Патогенез зниження толерантності до фізичних навантажень у хворих на цукровий діабет та напрямки її поліпшення <i>С.Я.Варгачий</i>	130
Вплив дисбалансу мікрофлори кишечника на ефективність терапії дифузного нетоксичного зоба у дітей <i>А.О.Вацеба</i>	130
Вміст паратгормону і рівень загального та іонізованого кальцію у дітей та підлітків з патологією росту <i>О.А.Вишневська</i>	131
Цитологическая интраоперационная диагностика новообразований щитовидной железы <i>Л.Г.Воскобойник</i>	131
Спонтанна еволюція та шляхи корекції субклінічного гіпотиреозу <i>В.М.Гаврилюк</i>	132
Фемостон в лечении постменопаузального остеопороза <i>Н.В.Григорьева</i>	132
Доопераційна діагностика раку щитоподібної залози за допомогою пухлинного маркера СА 19-9 <i>Б.Б.Гуда</i>	133
Участь мікроелементів у регуляції вуглеводного обміну людини <i>Г.О.Гутаревич, С.О.Щербак</i>	133
Проспективне спостереження за хворими на гіпопаратиреоз <i>А.А.Дерев'янюк</i>	134
Морфологическая характеристика папиллярных карцином щитовидной железы у детей, подростков и молодых взрослых <i>Л.Ю.Зурнаджи</i>	134
Вплив кисломолочного продукту "Наріне" на біохімічні показники та гормональний стан тварин при інкорпорованому опроміненні <i>Т.С.Іванівська, О.Ю.Захараш, А.В.Клепко, Л.М.Куява</i>	135
Показники фізичного розвитку дітей та підлітків з дифузним нетоксичним зобом <i>Г.М.Глик</i>	135
Вплив фізичного стресу та достресорного введення мелатоніну на вміст норадреналіну та дофаміну у гіпофізі щурів <i>О.В.Калініченко</i>	136
Досвід лікування злоякісних пухлин прищитоподібних залоз <i>А.М.Кваченюк</i>	136
Лізосомна ензимурія у діагностиці передклінічної та пізніших стадій ураження нирок у хворих з діабетичними змінами очного дна <i>Т.В.Кіндії</i>	137

Зміни ультраструктури мікроциркуляторного русла і активності лужної фосфатази в бульбарній кон'юнктиві людей різних вікових груп, хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу	137
<i>П.П.Клименко</i>	
Вміст фібриногену у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу з різною масою тіла	138
<i>Д.М.Коваль</i>	
Діагностика та лікування хворих з органічним гіперінсулінізмом	138
<i>Т.С.Костюк</i>	
Функциональное состояние желудка у больных сахарным диабетом	139
<i>Е.М.Кривоносова</i>	
Вплив електропунктури на клінічний перебіг цукрового діабету у дітей	139
<i>Н.О.Кульчицька</i>	
Застосування 99mTc-МІБІ в діагностиці осередкової патології щитоподібної залози	140
<i>Є.С.Куцаєва, С.М.Цимбалюк, О.В.Прапро, О.А.Тонковид</i>	
Низькочастотна ультразвукова терапія в комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет 2 типу	140
<i>О.Е.Лаврінченко</i>	
Оценка некоторых показателей церебрального метаболизма in vivo у пациентов с сахарным диабетом 1 типа	141
<i>О.Е.Липская</i>	
Йодний дефіцит та розміри щитоподібної залози у дітей різних регіонів України	141
<i>І.А.Лузанчук</i>	
Антиінсулінові антитіла у сироватці крові людей на основі твердофазного імуноферментного аналізу	142
<i>С.В.Мельниченко</i>	
Вміст метаболітів оксиду азоту – NO ₂ та NO ₃ , індукбельної NO-синтази у хворих на цукровий діабет з ожирінням та нормальною масою тіла	142
<i>Л.А.Могильницька</i>	
Стан кістково-суглобової системи у хворих на цукровий діабет	143
<i>В.Л.Орленко</i>	
Частота дифузного нетоксичного зоба у вагітних за умов йодної недостатності	143
<i>Л.В.Попович</i>	
Перспективи застосування кріохірургії при осередкових захворюваннях щитовидної залози	144
<i>І.В. Сай, О.Б. Олійник, Є.С. Куцаєва, П.Ю. Малярєвський</i>	
Ефективність навчання хворих на цукровий діабет в залежності від рівня невербального коефіцієнту інтелекту (поп.v.IQ)	144
<i>Ю.В. Сахарова</i>	
Вплив тривалої антигіпертензивної терапії у хворих з метаболічним синдромом	145
<i>В.Н.Середюк</i>	
Модуляція дії андрогенного сигналу	145
<i>Л.А.Сиротенко, Н.М.Бречка</i>	

Різонаправлений ефект гормонів наднирників на стан імунної системи та кісткової тканини у мишей різного генотипу <i>Л.Н.Ситнік, І.М.Пішель, А.Є.Родніченко, В.А.Драгунова, А.М.Устименко</i>	146
Морфофункціональні та біохімічні показники еякуляту та секрету передміхурової залози у чоловіків, хворих на цукровий діабет 1 типу <i>І.І.Складанна</i>	146
Дослідження тиреотропного гормону у новонароджених <i>Л.А.Ткачук</i>	147
Применение сулодексида в комплексной терапии диабетической ретинопатии <i>Е.Н.Тронько</i>	147
Содержание инсулина в крови у больных сахарным диабетом 2 типа с острым инфарктом миокарда <i>А.В.Ушаков</i>	148
Діагностичні можливості застосування ^{99m}Tc -МІБІ при первинному гіперпаратиреозі <i>С.М.Цимбалюк, Є.С.Куцаєва, О.Б.Олійник, П.Ю.Маляревський</i>	148
Частота и локализация метастазов в регионарные коллекторы лимфооттока при папиллярном раке щитовидной железы у детей <i>С.В.Чернышев</i>	149
Вивчення дії препаратів селезінки на активність ферментів обміну аденозину у лімфоїдних і нелімфоїдних органах щурів <i>А.А.Шупрович</i>	149
<u>Інформація про післядипломну освіту</u>	150

ПРО ХІД НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ З РЕАЛІЗАЦІЇ КОМПЛЕКСНОЇ ПРОГРАМИ “ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ”**

М.Д.Тронько, А.С.Єфімов

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

З метою поліпшення допомоги хворим на цукровий діабет, скорочення витрат від тимчасової та постійної непрацездатності, зменшення кількості ускладнень внаслідок хвороби, що призводять до інвалідності та смертності, в травні 1999 року була прийнята Комплексна програма “Цукровий діабет”. Національна програма передбачає вирішення широкого спектру першочергових задач, спрямованих на попередження і успішне лікування даної патології.

В Інституті ендокринології та обміну речовин для реалізації завдань національної програми виконуються як фундаментальні, так і прикладні дослідження з метою підвищення ефективності діагностики, лікування і профілактики цукрового діабету та його ускладнень.

В лабораторії гормональної регуляції кровотворення досліджені імунологічні фактори патогенезу цукрового діабету (ЦД) 1 типу. Залучення сучасних методів визначення імунологічного фенотипу і цитологічних досліджень імунокомпетентних клітин дозволило авторам при обстеженні дітей, хворих на ЦД 1 типу, по-перше, встановити особливості порушень клітинного імунітету, по-друге, виявити діабетасоційовані аутоантитіла до антигенів острівцевих клітин у дітей групи ризику (близьких родичів першої лінії споріднення), по-третє, відкрити особливу роль моноцитів в запуску аутоімунного інсуліту [1]. Отримані авторами результати важко переоцінити в плані розшифровки патогенезу ЦД 1 типу. При цьому, не дивлячись на інсулінотерапію протягом 2 років і досягнення компенсації за даними глікемії і глікозильованого гемоглобіну, не відбувається повної нормалізації показників клітинного імунітету [2]. Можливо, це передумова майбутніх хронічних ускладнень? Чи достатньо в такому випадку однієї компенсації ЦД для профілактики цих хронічних ускладнень, чи слід включати імунокорегуючу терапію як обов'язковий компонент лікування ЦД 1 типу?

Що стосується підвищення кількості і секреторної активності моноцитів у дітей з позитивною реакцією на острівцеві антигени, то ці результати узгоджуються з експериментальними даними про те, що моноцити секретують головні цитотоксичні цитокіни (інтерлейкін-1 і фактор некрозу пухлин- α), котрі шляхом вивільнення вільних радикалів і оксиду азоту руйнують β -клітини. Автори висловлюють припущення про роль моноцитів в пусковому механізмі аутоімунного процесу, що призводить до розвитку ЦД 1 типу.

В лабораторії нейроендокринної регуляції кровообігу отримані оригінальні дані з розшифровки патогенезу порушень вінцевого кровообігу при експериментальному моделюванні гіперглікемії. З метою вивчення ролі гіперглікемії в патогенезі серцево-судинних ускладнень ЦД створена унікальна модель ре-

*Доповідь на нараді-семінарі обласних ендокринологів України з питань реалізації Комплексної програми “Цукровий діабет” (Київ, 12.10.2001 р.)

гіонарної вінцевої гіперглікемії. В дослідженнях з екстракорпоральною програмованою автоперфузією коронарних судин показано, що незалежно від регіонарного розширення вінцевих судин, вінцева гіперглікемія викликає значне підвищення адренергічної реактивності серця, порушення поглинання міокардом вуглеводних і ліпідних субстратів, електрокардіографічні прояви порушень енергозабезпечення скоротливої функції серця. Зроблений висновок про те, що одним з основних механізмів збільшення адренергічної активності серця і, отже, його уразливості при гіперглікемії, є пригнічення контррегуляторних холінергічних впливів регуляції функції і метаболізму міокарда [3]. Отримані дані суттєво доповнюють уявлення про можливу участь гіперглікемії в патогенезі серцево-судинних ускладнень при ЦД.

Колективом діабетологічного відділу разом з лабораторіями інституту продовжуються розробки і впровадження в практику сучасних методів ранньої діагностики і лікування ЦД і його ускладнень.

В лабораторії радіології із залученням радіонуклідних методів – динамічної реносцинтиграфії, ангіосцинтиграфії мозку, печінки, ячок були отримані цікаві дані про порушення кровообігу у названих органах. Так, у хворих на ЦД з макроангіопатіями нижніх кінцівок II ступеня виявлено уповільнення швидкості кровоплину як в судинах середнього і великого калібру, в капілярах, так і венозного відтоку. Особливо ці зміни виражені у хворих з нейроішемічними ураженнями стоп [4]. Дослідження мозкового кровотоку із застосуванням радіонуклідних методів дозволили виявити уповільнення швидкості мозкового кровотоку і порушення венозного відтоку. У хворих з підвищеним артеріальним тиском мало місце порушення механізмів авторегуляції мозкового кровотоку.

Результати дослідження функціонального стану нирок свідчать про підвищення хвилинного об'єму клубочкової фільтрації на початку захворювання, що розцінюється як компенсаторна реакція у відповідь на зміну кровотоку в судинах середнього і крупного калібру нирок. За даними ангіосцинтиграфії нирок, встановлено, що раннім проявом нефропатії є порушення фільтраційно-екскреторної функції і ниркової гемодинаміки, що передують появі мікроальбумінурії. Ці дані, отримані співробітниками лабораторії, доповнюють клініко-лабораторні дослідження, дозволяють графічно документувати виявлені порушення і є об'єктивним контролем ефективності лікування.

При плануванні клінічних досліджень зроблено акцент на розробку методів діагностики і лікування ЦД та ангіопатій з метою безпосереднього впровадження їх у практичну медицину.

З метою ранньої діагностики доклінічної стадії діабетичної нефропатії запропоновано визначати швидкість клубочкової фільтрації і об'єм ниркового кровотоку, проводити ультразвукове обстеження. Ці дослідження можуть виявити згадані вище порушення, які передують першому лабораторному прояву нефропатії – мікроальбумінурії.

Нами разом з проф. В.М.Славновим ще в першому виданні монографії "Діабетические ангиопатии" (1973) була виділена доклінічна (нульова) стадія діабетичної нефропатії. Тоді ж були запропоновані методи виявлення цієї стадії шляхом визначення радіонуклідним і біохімічним методами швидкості клубочкової фільтрації (проба Реберга-Тареева) і об'єму ниркового кровотоку. Згадані вище дослідження є досконалішими.

На наші пропозиції щодо виділення доклінічної стадії діабетичної нефропатії посилаються відомі спеціалісти І.І.Дедов і М.І.Шестакова в своїй останній монографії "Діабетическая нефропатия" (2000). В класифікації нефропатії (С.Могенсен, 1983), що рекомендується ВООЗ, також виділяють перші дві доклінічні стадії, що передують появі мікроальбумінурії – III стадії нефропатії за цією класифікацією.

В наших дослідженнях виявлений автоімунний компонент патогенезу діабетичної нефропатії. З метою ранньої діагностики нефропатії в діабетологічній клініці розроблені функціональні проби з інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) – каптоприлом, які дозволяють діагностувати ранні порушення хвилинного об'єму клубочкової фільтрації. В залежності від відповіді на функціональні проби ми отримали обґрунтування для призначення того чи іншого препарату [5]. Наш багаторічний досвід тривалого призначення інгібіторів АПФ (капотену, еналаприлу та ін.) при початковій стадії нефропатії свідчить не тільки про досягнення стабілізації процесу, але й його зворотність у деяких хворих.

З прогресуванням нефропатії і розвитком хронічної ниркової недостатності з симптомами токсичної анемії ми з успіхом застосовували еритропоетин (епрекс) і трансплантацію кріоконсервованих клітин ембріональної печінки людини з чітким гемостимулюючим та імуномодулюючим ефектом [6]. Отримано 3 патенти про застосування цього методу в терапії ЦД і його ускладнень.

Не менш тяжким ускладненням ЦД є ішемічна хвороба серця (ІХС), яка зустрічається у хворих на ЦД у 2-3 рази частіше і слугує причиною смерті у 35% випадків порівняно з 6% в осіб без ЦД віком 30-55 років. Спеціально проведені нами дослідження із залученням селективної коронарографії виявили більш виражене атеросклеротичне ураження вінцевих судин із наявністю множинних стенозів зі значним дефектом колатерального кровообігу у хворих на ЦД порівняно з хворими на ІХС без ЦД [7].

Наші дослідження підтвердили патогенетичну роль гіперліпідемії, дисліпопротеїнемії, змін переокисного окиснення ліпідів в розвитку ІХС. Обґрунтовано призначення гіполіпідемічних засобів з метою профілактики і лікування ІХС у хворих на ЦД. Лікування хворих на ЦД і ІХС мікронізованим фенофібратом (ліпантілом) супроводжувалось достеменним зниженням протягом 1-3 міс загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, рівня фібриногену, а також позитивною динамікою клініки ІХС. Багатоцентрові дослідження в ряді країн з вивчення ефективності фенофібрату з ангіографічним контролем, а також відоме Скандинавське дослідження із застосування симвастатину показали вірогідне зниження атерогенних ліпопротеїдів, що призвело до зниження смертності від ІХС на 55%, до зменшення ризику розвитку іншої серцево-судинної патології.

У 1997 р. на Конгресі у Римі запропоновано поняття про “агресивну” (ми назвали – “інтенсивну”) гіполіпідемічну терапію в якості профілактики ІХС та інших діабетичних ангіопатій.

Загрозливим ускладненням діабету є трофічні виразки і гангрені нижніх кінцівок, що призводять до ампутацій, які у хворих на ЦД відбуваються у 15 разів частіше ніж в загальній популяції. На підставі наших багаторічних досліджень стану периферичної нервової і судинної систем у таких хворих зроблено висновок про змішаний (нейросудинний) генез трофічних виразок. Звідси розроблена у клініці комплексна терапія цих ускладнень включає компенсацію ЦД, обробку рани із хірургічним видаленням секвестрів, гіпсову іммобілізацію ураженої ступні, антибіотикотерапію, внутрішньовенні курси ангіопротекторів (тренталу, вазопростану), солкосерілу (актовегіну), нейротропні препарати альфа-ліпоевої кислоти (еспаліпон, берлітрон), інгібітори альдозоредуктази (ізодибут), сірковмістні препарати (тіосульфат натрію, унітіол). Випробуваний у клініці препарат системної ензимотерапії – вобензим скорочував строки загоєння виразок. При ангіонейропатіях з успіхом застосовувались мікрохвильова резонансна терапія і лазерна акупунктура. Подібне комплексне лікування дозволяє на багато років віддалити ампутацію, а нерідко уникнути її.

Серед 608 хворих на ЦД, обстежених в нашому кабінеті “Діабетична ступня”, у 20,7% виявлені трофічні ураження нижніх кінцівок. В результаті зас-

тосування розробленої нами диференційованої терапії із 94 хворих з трофічними виразками тільки 4 хворим була здійснена ампутація на рівні верхньої третини гомілки, резекція ступні зі збереженням опірної функції – 9 хворим. Успішне заживлення дефектів досягнуто у 96% випадків [8].

При експериментальному моделюванні діабетичної нейропатії дослідження внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу в сенсорних нейронах спинальних гангліїв дозволило встановити участь порушень функції кальцієвих каналів в мітохондріях і нейрональних мембранах у формуванні патології [9].

Одним із тяжких ускладнень ЦД є кардіоваскулярна автономна нейропатія, яка уражає 17-25% хворих, призводить до тяжкої інвалідизації і високої смертності. Наш досвід виявлення і лікування таких хворих із застосуванням препаратів альфа-ліпоевої кислоти (еспаліпон, берлітрон) свідчить як про позитивну клінічну динаміку (нормалізація показників спектрального аналізу серцевого ритму), так і про нормалізацію деяких біохімічних показників (нормалізація у крові рівнів глікозилюваних фруктозамінів). Не менш виражений клінічний ефект ми спостерігали при застосуванні сірковмісного препарату – тіосульфату натрію. Наш багаторічний досвід доказав також високу ефективність цього препарату в лікуванні різних проявів діабетичної полінейропатії [10].

В попередніх дослідженнях нами виявлено в експерименті і клініці підвищення активності сорбітолового шляху обміну глюкози і накопичення сорбітолу в тканинах при ЦД – в судинній стінці, периферійних нервах, кришталику. За сучасними уявленнями, це є одним із основних ланцюгів патогенезу ангіопатій, нейропатій, катаракти.

Ми синтезували і впровадили в клінічну практику новий ангіопротектор – інгібітор альдозоредуктази (ключового ферменту синтезу сорбітолу) – ізодибут. В численних експериментах і на хворих отримано підтвердження лікувального ефекту ізодибуту, який достеменно знижує вміст сорбітолу в судинній стінці, шванівській оболонці нервів і кришталику. Розшифровка фармакодинаміки ізодибуту в експерименті і клініці недавно дозволила виявити ще один механізм його позитивного впливу на ангіонейропатії. Мова йде про інгібування підвищеного при ЦД глікозилювання білків у крові – гемоглобіну, глюкозамінів, фруктозамінів і білків клітинних мембран. У зв'язку із токсичністю і наявністю побічних ефектів у зарубіжних аналогів (толрестат, статил), ізодибут по суті являється єдиним препаратом – інгібітором альдозоредуктази, необхідним для профілактики і лікування ангіонейропатій. Наш багаторічний досвід застосування ізодибуту [11] такою ж мірою, як і інших клініцистів [12], свідчить про його клінічну ефективність. Оригінальність препарату підтверджена патентами.

Виявилось також, що впроваджений нами у практику лікування нейропатій сірковмісний препарат унітіол в дослідках на діабетичних тваринах знижує вміст сорбітолу в периферійних нервах. Поєднане застосування ізодибуту й унітіолу діє синергійно: ізодибут інгібує альдозоредуктазу, а унітіол підвищує активність сорбітол-дегідрогенази – ферменту, який руйнує сорбітол.

В останні роки велика увага приділяється виявленню ролі міжклітинного матриксу в патогенезі ураження судин і суглобів при ЦД. В попередніх дослідженнях в культурі тканин фібробластів за умов гіперглікемії ми виявили порушення метаболізму міжклітинного матриксу у вигляді підвищення колагену і глюкозаміногліканів за рахунок зменшення вмісту гепаран-сульфату. Щоб в'ясувати участь змін міжклітинного матриксу в ураженнях суглобів (артропатії та хайропатії) у наших хворих досліджували вміст глікозаміногліканів у крові і сечі. Підвищення цих елементів у хворих з артропатіями дозволило зробити висновок про їх участь в розвитку артропатій [13]. Підтвердженням такого висновку став позитивний терапевтичний ефект від застосування нами у цих хворих селективного інгібітора циклооксигенази-2 – мовалісу: 3-

тижневий курс лікування супроводжувався зняттям больового і запального синдромів.

З метою удосконалення основних методів лікування цукрового діабету (дієта, інсулін, цукрознижувальні засоби, навчання хворих) виконуються також наступні дослідження.

1. Для підвищення якості дієтичного лікування хворих у клініці апробовані нові харчові добавки – похідні топінамбуру (концентрат соку і порошок), екстракт із зародків пшениці (глюкорн). Апробовано також рослинний підсолюджувач – стевіясан. Розроблений і виданий “Збірник рецептур страв (технологічних карт) з використанням стевіясану” [14].

2. Удосконалення інсулінотерапії здійснюється двома шляхами. По-перше, продовжується вивчення впливу багаторазових ін’єкцій інсуліну, по аналогії з інтенсивною інсулінотерапією, на розвиток і прогресування діабетичних ангіопатій і нейропатій. По-друге, випробовуються нові види інсуліну (хумалог, аспарт). По-третє, продовжується оцінка якості вітчизняних інсулінів. В цьому ж напрямку аналізуються тимчасові індивідуальні карти хворих, що отримують ці інсуліни, які надходять з різних регіонів України.

3. Розробляються оптимальні схеми інтенсивної терапії ЦД 2 типу, в тому числі з використанням нових гіпоглікемізуючих препаратів – НовоНорму і Амарилу.

4. Впроваджується багаторічний досвід санаторно-курортної реабілітації хворих на ЦД. Окрім періодичних конференцій для лікарів курортів України, в Миргороді і ряді інших курортів функціонують школи з навчання хворих на ЦД [15]. Розроблена методика навчання хворих на ЦД 1 і 2 типів методів самоконтролю, підготовлений відповідний інформаційний матеріал. Протягом 2-х років проведено 4 семінари для підготовки лікарів-ендокринологів і медсестер України на базі курорту Миргород.

5. Разом з Національним медичним університетом ім.О.О.Богомольця і Міжнародним науково-навчальним Центром ЮНЕСКО інформаційних технологій і систем розроблена комп’ютерна інформаційно-аналітична довідникова система “О взаимодействи лекарственных препаратов при лечении сахарного диабета” (“Dia Plus”). Створена програма дозволяє проаналізувати якості препаратів, що призначаються, їх поєднання з інсуліном і цукрознижувальними препаратами, допомагає підібрати найбільш адекватні комплекси. Це дає можливість запобігти поліпрагмазії, попередити алергічні реакції і документувати призначення лікаря [16].

Такі деякі далеко неповні підсумки наукових розробок, що виконуються в плані реалізації Указу Президента України “Про Комплексну програму “Цукровий діабет”.

Література

1. Зак К.П., Малиновська Т.М., Грузов М.А. Імунофенотип лімфоцитів крові дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, в динаміці тривалої інсулінотерапії // Лікар. справа. 2001, №3, 44-47.
2. Зак К.П., Малиновська Т.М. Динаміка показників гуморального імунітету у дітей з вперше виявленим цукровим діабетом 1 типу // ПАГ. 2001, №1, 29-31.
3. Хомазюк А.І., Нещерет О.П., Шепеленко І.В. Кардіогемодинамічні та електрокардіографічні критерії захисної дії інсуліну при катехоламінових пошкодженнях серця // Доп. НАН України. 2000, №12, 208-213.
4. Славнов В.М., Марков В.В., Землянська С.В. Комплексна радіонуклідна діагностика уражень нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет // УРЖ. 2001, 9, №3, 277-279.
5. Таджієва Д.Ч., Тронько М.Д., Славнов В.М., Єфімов А.С. Динамічна реносцинтиграфія та радіонуклідна ангіографія нирок з каптоприлом в діагностиці доклінічних форм діабетичної нефропатії // УРЖ. 1999, 7, 254-258.

6. Новицька А.В. Лікування хворих на цукровий діабет з імунними та гематологічними порушеннями гемопоетичними клітинами ембріональної печінки людини: Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 2000.
7. Соколова Л.К. Особливості розвитку ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу: Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 2000. 19 с.
8. Землянська С.В., Бенедичук Л.А., Ярова Т.В., Гірілішина А.Т. Частота різних видів трофічних уражень нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет з північного регіону України // Ендокринологія. 2001, 6, №1, 107-111.
9. Kostyuk E., Voitenko N., Kruglikov I. et al. Diabetes-induced changes in calcium homeostasis and the effects of calcium channel blockers in rat and mice nociceptive neurons // Diabetologia. 2001, 44, №10, 1302-1310.
10. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 368 с.
11. Балаболкин М.И. Диабетология: М., Медицина, 2000. 672 с.
12. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. М.: Медицина, 2000. 564 с.
13. Орленко В.Л. Стан кістково-суглобової системи у хворих на цукровий діабет: Автореф. дис. кан. мед. наук. К., 2001.
14. Тронько М.Д., Ефімов А.С., Скробонська Н.А. та ін.: Збірник рецептур страв (технологічних карт) з використанням рослинного підсолоджувача – стевіясану. К., 2001. 86 с.
15. Ефимов А.С., Ткач С.Н., Скробонская Н.А. и др. Санаторно-курортное лечение больных сахарным диабетом. К., 2001. 223 с.
16. Ефимов Д.А., Кифоренко С.И., Лавренюк Н.В. Информационно-аналитическая справочная система о взаимодействии лекарственных препаратов при лечении диабета // Інформаційні технології в охороні здоров'я в практичній медицині. К.: Аметист, 2001, 41-42.

(Надійшла 22.11.2001)

СТАН РЕГУЛЯЦІЇ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РЕПАГЛІНІДУ

П.М.Карабун, Л.В.Анастасій, В.О.Малижєв*, О.А.Сакало*

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ; *Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, 02175 Київ, Україна*

Вивчено терапевтичну дію репаглініду (фармацевтична назва "НовоНорм[®]") протягом 4 міс у 18 вперше виявлених хворих на цукровий діабет 2 типу, які до дослідження не приймали ніякої медикаментозної цукрознижувачої терапії. Підтверджено, що препарат ефективно знижує як постпрандіальну глікемію, так і глікемію натще. Одночасно вірогідно знизився середній рівень глікозильованого гемоглобіну з 8,3% до 6,6%. Така нормалізація метаболізму глюкози не супроводжувалась розвитком у хворих гіпоглікемій. Звертають на себе увагу ознаки зменшення інсулінової резистентності: зниження базового рівня інсуліну, С-пептиду, тригліцеридів на тлі нормалізації показників глюкози крові. Крім цього, відмічено зниження рівня глюкагону та скорочення інтервалу ізоглікемічної кривої. Отже, крім цукрознижувального ефекту за рахунок прямого стимулюючого впливу на секрецію інсуліну, репаглінід має здатність прямо або опосередковано впливати на контрінсулінову складову механізму регуляції ізоглікемії, а також – на чутливість периферійних тканин до інсуліну.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, регуляція метаболізму глюкози, постпрандіальна глікемія, репаглінід (НовоНорм).

У більшості випадків на перших етапах розвитку цукрового діабету 2 типу (ЦД-2) стан порушення толерантності до глюкози регулюється дієтою та дозованим фізичним навантаженням. Проте з часом, внаслідок прогресування хвороби та розвитку дисфункції бета-клітин, виникає потреба у застосуванні низки цукрознижувачих препаратів. Одним із напрямків медикаментозної терапії є використання засобів, що стимулюють секрецію інсуліну. Останнім часом привертають до себе увагу ті із них, які мають здатність швидко та на короткий час прискорювати секрецію інсуліну і ефективно корегувати постпрандіальну гіперглікемію зі зниженням ризику розвитку гіпоглікемій в проміжках між прийомами їжі. У цьому плані найбільш досліджено терапевтичну дію репаглініду, який відноситься до нового класу пероральних цукрознижувачих агентів [1, 2]. Ця сполука, відома під фармацевтичною назвою "НовоНорм" ("Ново Нордіск", Данія), з успіхом пройшла клінічні випробування і в Україні [3]. Доведено, що під впливом НовоНорму відбувається ефективно зниження як пре-, так і постпрандіальної гіперглікемії без розвитку тяжких гіпоглікемій. В основному таку дію препарату пов'язують з особливостями індукованої стимуляції секреції інсуліну бета-клітинами. У той же час відомо, що регуляція рівня глюкози в організмі здійснюється за участю різних чинників, включаючи і контрінсулінові гормони. Відповідь на питання можливого втручання репаглініду в загальні механізми регуляції ізоглікемії у хворих потребує спеціального дослідження.

Дана робота є першою спробою окреслити основні показники стану регуляції вуглеводного обміну при використанні НовоНорму у хворих саме на ранніх етапах розвитку цукрового діабету 2 типу.

Матеріали та методи

Препарат "НовоНорм" застосовували для лікування 18 хворих на ЦД-2 (13 чоловіків, 5 жінок) віком від 41 до 76 років з тривалістю хвороби від 0,5 міс до 3 років. Вуглеводний обмін цих хворих до початку дослідження на тлі лікування дієтою був в декомпенсованому стані. Рівень глюкози в крові коливався від 8,2 до 17,5 ммоль/л. До призначення НовоНорму хворі цукрознижувальних препаратів не використовували. Основні параметри характеристики хворих до лікування наведені в табл. 1. В ній же наведені аналогічні дані 17 здорових людей для порівняння.

Стан вуглеводного метаболізму вивчали за показниками профілю глюкози в крові 6 разів на добу, до кожного з основних прийомів їжі та через 2 год після неї. Вміст глюкози в крові визначали за допомогою апарату "One Touch" компанії "Джонсон і Джонсон" (США). Додатково вимірювали рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в крові. Крім цього, визначали базальний рівень інсуліну, С-пептиду та рівень контрінсулінових гормонів (кортизолу, СТГ, глюкагону) в сироватці крові за допомогою радіоімуннологічного методу. Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками вмісту в крові холестерину та тригліцеридів. Враховували також значення артеріального тиску та величину індексу маси тіла (ІМТ). Всі дослідження робили до та через 1 і 4 міс після початку лікування.

Для статистичної обробки матеріалу та кореляційного аналізу використовували комп'ютерний пакет програм Statgrafics.

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих на цукровий діабет 2 типу та здорових людей

Показники	Хворі на ЦД 2 типу	Контроль (здорові люди)
Кількість обстежених	18	17
Вік, роки	58,76±2,35	42,33±3,02
Стать: чоловіки	13	1
жінки	5	16
ІМТ, кг/м ²	31,12±1,24*	25,72±1,08
Тривалість хвороби, міс	6,81±2,97	-
Глюкоза натще, ммоль/л	11,88±0,76*	4,9±0,3
HbA _{1c} , %	8,34±0,45*	6,05±0,23
Артеріальний тиск, мм рт.ст.	142/89	140/90

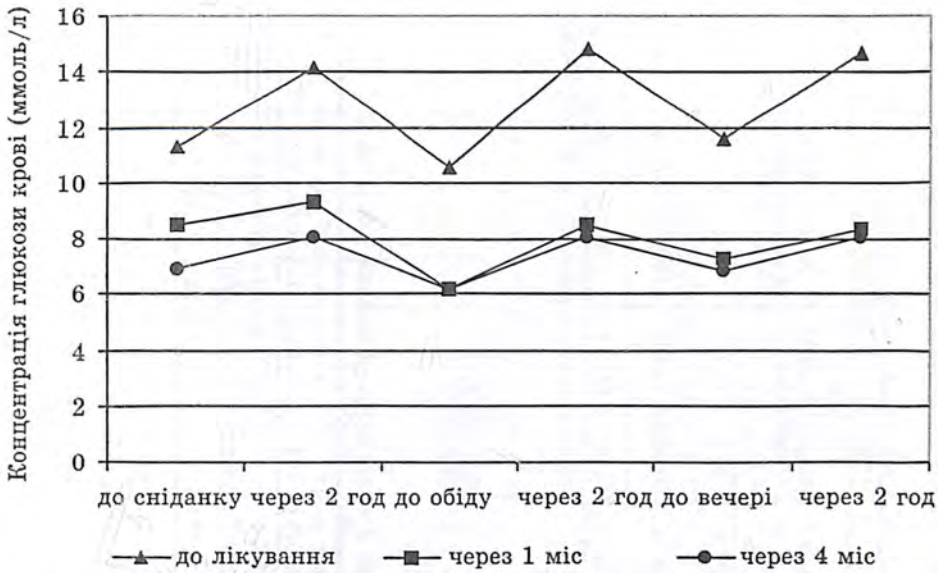
Примітка: *, ** – вірогідна різниця (P<0,002, P<0,001) у порівнянні з контролем.

Результати досліджень

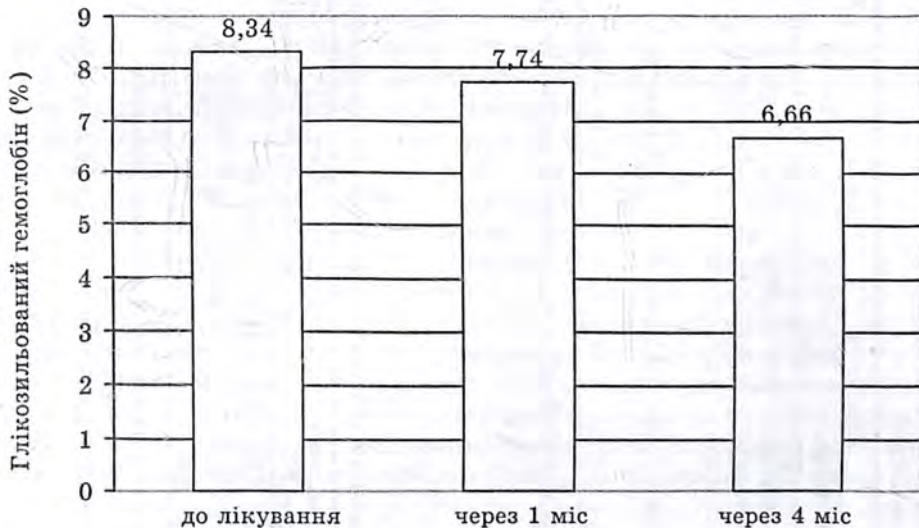
На мал. 1 наведені рівні глікемії перед та через 2 год після сніданку, обіду та вечері у хворих до та через 1 і 4 міс лікування НовоНормом. Встановлено, що вже через 1 міс після початку лікування у хворих суттєво зменшується концентрація глюкози в крові натще (P<0,001) та після прийому їжі протягом дня. При цьому не відмічено ознак гіпоглікемії як самими хворими, так і за лабораторними показниками. Такий стан вуглеводного обміну спостерігався і через 4 міс після прийому препарату.

Досягнення стану компенсації вуглеводного обміну супроводжувалось поліпшенням самопочуття хворих та зниженням клінічних проявів діабету. Як видно з мал. 2, лікування супроводжувалось зниженням вмісту глікозильованого гемоглобіну в крові хворих, яке стає вірогідним через 4 міс спостереження (P<0,002).

Поряд із зниженням концентрації глюкози в крові при лікуванні препаратом "НовоНорм" спостерігалось зменшення середніх величин глікемічного інтервалу між показниками до та через 2 год після прийому їжі (табл. 2). Проте тільки в одному випадку скорочення інтервалу статистично вірогідне, а саме, під час вечері через 4 міс лікування. У інші строки одержані дані не вірогідні,



Мал. 1. Добові коливання концентрації глюкози в крові хворих на ЦД 2 типу під дією НовоНорму.



Мал. 2. Вміст глікозильованого гемоглобіну в крові хворих на цукровий діабет 2 типу, які лікувались препаратом НовоНорм.

що пояснюється значними індивідуальними коливаннями вмісту глюкози в крові. Також звертає на себе увагу те, що практично у всіх випадках відносно збільшення рівня глюкози після їжі є стабільним і однаковим як до, так і під час лікування.

Як видно з мал. 3, базовий рівень інсуліну та С-пептиду у хворих на цукровий діабет до лікування практично не відрізнявся від таких показників у здорових людей ($P > 0,05$). Через 1 міс прийому НовоНорму вміст С-пептиду зменшувався більше ніж в 4 рази ($P < 0,001$) та відмічалася тенденція до зниження концентрації інсуліну. Аналогічні дані були зареєстровані і через 4 міс після лікування препаратом.

Таблиця 2. Середні значення різниці концентрації глюкози крові до та після прийому їжі у хворих, які лікувалися препаратом "НовоНорм"

Термін визначення	Сніданок		Обід		Вечеря	
	Різниця концентрацій глюкози, ммоль/л	% збільшення /коэф. варіації, %	Різниця концентрацій глюкози, ммоль/л	% збільшення /коэф. варіації, %	Різниця концентрацій глюкози, ммоль/л	% збільшення /коэф. варіації, %
До лікування	2,37 ± 0,81	121,0 / 25,1	4,43 ± 1,42	139,8 / 27,0	3,46 ± 0,70	125,3 / 30,3
Через 1 місяць після початку лікування	1,34 ± 0,50	112,5 / 26,9	2,49 ± 0,41	146,2 / 29,4	1,92 ± 0,51	120,5 / 25,5
Через 4 місяці після початку лікування	1,11 ± 0,43	113,3 / 27,7	2,48 ± 0,60	137,0 / 26,2	1,31 ± 0,61*	120,7 / 27,8

Примітка: * – вірогідна різниця ($P < 0,02$) у порівнянні з даними до лікування.

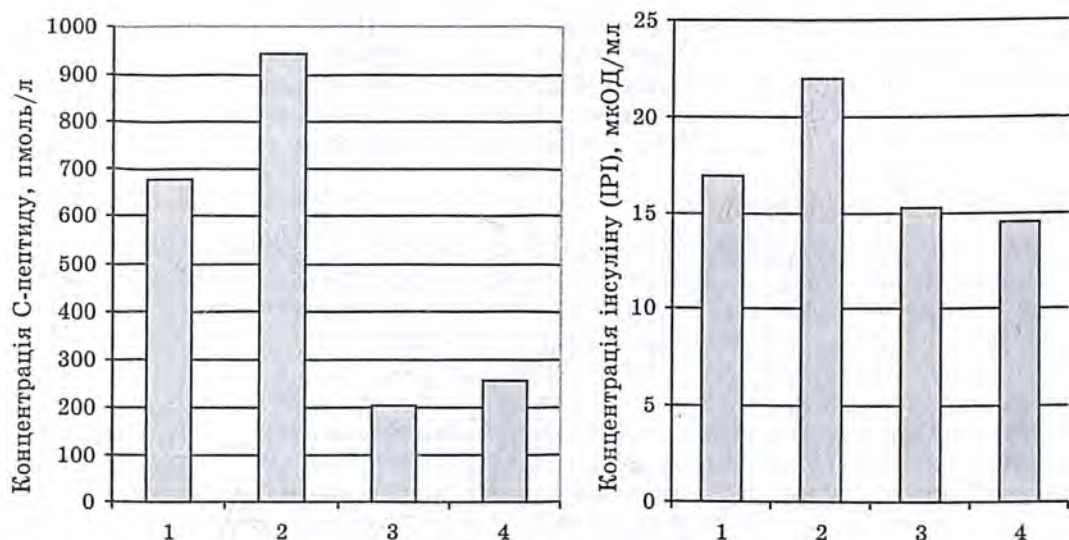
Таблиця 3. Зміни вмісту гормонів в периферійній крові хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримували НовоНорм

Гормони	Здорові люди (n = 17)	Хворі до початку лікування (n = 18)	Хворі через 1 місяць після початку лікування (n = 18)	Хворі через 4 місяці після початку лікування (n = 18)
Кортизол, нмоль/л	235,53 ± 22,39	330,02 ± 36,99 *	304,34 ± 27,38	339,84 ± 24,62**
СТГ, мкг/л	4,74 ± 1,30	3,39 ± 1,57	3,23 ± 1,30	2,02 ± 0,87
Глюкагон, нг/л	63,57 ± 4,24	177,12 ± 13,46***	184,78 ± 15,55***	122,12 ± 20,45****

Примітка. Вірогідна різниця у порівнянні зі здоровими особами:

* – $P < 0,05$; ** – $P < 0,002$; *** – $P < 0,001$;

**** – вірогідна різниця ($P < 0,05$) у порівнянні з даними до лікування.



Мал. 3. Вплив НовоНорму на рівень С-пептиду та інсуліну.
 1 – здорові особи; 2 – хворі на ЦД-2 до лікування; 3 – хворі на ЦД-2 через 1 міс лікування НовоНормом; 4 – хворі на ЦД-2 через 4 міс лікування НовоНормом.

Привертають до себе увагу дані, які були отримані при вимірюванні концентрації в крові контрінсулінових гормонів. Як наведено в табл. 3, рівень кортизолу у хворих до лікування був вищим від такого у здорових людей ($P < 0,05$). Через 4 міс після лікування концентрація цього гормону залишалась на тому ж рівні. Одночасно не відмічалось змін вмісту СТГ, хоча середні величини його були дещо менші за контроль ($P < 0,05$). У хворих на діабет спостерігалось значне підвищення рівня глюкагону у сироватці крові ($P < 0,001$). Через 4 міс лікування НовоНормом встановлене зниження вмісту цього гормону у порівнянні з початковими значеннями ($P < 0,05$).

В табл. 4 наведені дані, які характеризують вплив НовоНорму на вуглеводний і ліпідний обмін та ІМТ. Показано, що довготривале застосування препарату прогресивно знижує рівень препрандіальної глюкози натще, що маніфестує собою досягнення ефективної компенсації вуглеводного обміну у хворих.

Також встановлено, що цукровий діабет супроводжується суттєвим зростанням вмісту у крові тригліцеридів відносно цього показника у крові здорових людей ($P < 0,002$). Після лікування препаратом НовоНорм їх концентрація прогресивно зменшується, досягаючи вірогідності через 4 міс після лікування

Таблиця 4. Вплив НовоНорму на рівень глюкози натще, ліпідів крові та індекс маси тіла у хворих на цукровий діабет 2 типу

Показники	Здорові люди (n=17)	Хворі на ЦД 2 типу (n=18)		
		До лікування	Через 1 міс	Через 4 міс
Глюкоза натще, ммоль/л	4,90±0,34	11,88±0,76	8,46±0,51*	7,23±0,40*
Тригліцериди, ммоль/л	0,78±0,12	2,36±0,48	1,34±0,20	0,95±0,16*
Холестерин, ммоль/л	3,61±0,16	5,85±0,37	3,97±0,99*	5,23±0,49
ІМТ, кг/м ²				
чоловіки	<25	29,40±1,09	29,06±0,99	28,94±0,92
жінки	<27	35,58±1,94	35,08±1,79	35,36±1,72

Примітка: * – вірогідна різниця ($P < 0,05$) відносно показників до лікування.

($P < 0,01$). У хворих до лікування також відмічалось суттєве збільшення вмісту в крові холестерину ($P < 0,001$), який нормалізувався через 1 міс ($P < 0,001$), але повертався до вихідного рівня через 4 міс монотерапії. Щодо ІМТ встановлено, що лікування НовоНормом протягом терміну дослідження не супроводжувалось зміною маси тіла хворих як у жінок, так і у чоловіків.

Обговорення результатів

Вивчення терапевтичної ефективності НовоНорму проводилось у хворих на цукровий діабет 2 типу з середнім терміном захворювання $6,81 \pm 2,97$ міс. На момент початку досліджень хворі не одержували медикаментозного цукрознижжучого лікування, і діабет знаходився в декомпенсованому стані з суттєвим підвищенням рівня глюкози в крові натще і особливо – в постпрандіальний період протягом доби. Як чоловіки, так і жінки мали надлишкову масу тіла, високий рівень глікозильованого гемоглобіну, підвищену концентрацію холестерину та тригліцеридів в плазмі крові на тлі нормального вмісту інсуліну та С-пептиду натще. При цьому закономірно зберігався позитивний кореляційний зв'язок між вмістом інсуліну та С-пептиду ($r = 0,6$; $P < 0,02$). Згідно з рекомендаціями Комітету експертів ВОЗ (1999), за одержаними нами параметрами хворі відносяться до осіб з високим ризиком розвитку макро- та мікроангіопатій.

Дослідження показали, що монотерапія хворих на ЦД-2 НовоНормом у дозах 0,5-3 мг тричі на день перед їжею призводить до суттєвого зниження пре- та постпрандіальної концентрації глюкози в крові. Даний ефект препарату у повній мірі проявляється через 1 та 4 міс лікування. Паралельно з нормалізацією рівня глікемії відбувається прогресивне зниження в крові відсотка глікозильованого гемоглобіну з $8,34 \pm 0,43$ до $6,64 \pm 0,25$ ($P < 0,001$). Між останніми показниками через місяць після терапії відмічається позитивний кореляційний зв'язок ($r = 0,64$; $P < 0,01$), але через 4 міс він повністю втрачається, що може бути свідченням певної стабілізації метаболізму глюкози в організмі. Механізм дії НовоНорму на прандіальну глікемію є достатньо вивченим. Він полягає у взаємодії препарату зі специфічними рецепторами АТФ-чутливих калієвих каналів. Внаслідок їх блокади відбувається деполяризація мембрани бета-клітин, підвищується рівень цитозольного кальцію, що викликає підвищену екскрецію інсуліну [9]. При цьому рівень гормону в сироватці крові максимальньо збільшується на короткий час (до 90 хв), чим пояснюється зниження ризику розвитку тяжких гіпоглікемічних станів на тлі лікування цим препаратом. Нормалізація концентрації постпрандіальної глюкози під дією НовоНорму є вкрай важливою властивістю препарату, оскільки відомо, що високий рівень постпрандіальної глюкози є самостійним і дуже важливим чинником високого ризику розвитку притаманних цукровому діабету ускладнень [4].

В даній роботі також підтверджено, що НовоНорм призводить і до відчутного падіння рівня глюкози в крові натще. Цей феномен не може бути повністю пояснений стимуляцією екскреції інсуліну, беручи до уваги короточасну дію препарату. Більш того, як встановлено в нашому дослідженні, у хворих відбувається зниження базового вмісту інсуліну та С-пептиду в крові на тлі нормалізації показників цукру крові. Це може вказувати на позитивний вплив препарату на відновлення чутливості периферійних тканин до інсуліну. Відомо, що підвищення концентрації глюкози в крові, само по собі, може порушити опосередкований інсуліном транспорт глюкози і спричинити інсулінорезистентність [5]. Нормалізація рівня глюкози у хворого протягом дня при застосуванні НовоНорму сприяє зняттю "глюкозотоксичності" і, таким чином, кількість інсуліну, що секретується вночі, є достатньою, щоб нормалізувати рівень цукру натще. У той же час є і інше пояснення даного ефекту препарату. Знайдено, що при лікуванні препаратом НовоНорм в крові хворих суттєво знижується концентрація тригліцеридів ($P < 0,05$).

З одного боку, це свідчить про стимуляцію утилізації глюкози тканинами, а з іншого – про пригнічення процесів утворення вільних жирних кислот, які, як відомо, причетні до розвитку інсулінової резистентності в скелетних м'язах [6]. Слід також зауважити, що НовоНорм, поряд із поліпшенням контролю глікемії, не спричиняв збільшення маси тіла у хворих.

Звертають на себе увагу й інші прояви терапевтичної дії НовоНорму, зокрема, суттєве зменшення інтервалів між концентраціями глюкози в крові до і після їжі. За даними літератури, розмах ізоглікемічного інтервалу є показником стану регуляції рівня глюкози як в нормі, так і в патології: величина розмаху обернено пропорційна якості функціонування регуляторних механізмів [7].

Основними чинниками, які регулюють рівень глюкози в крові, є інсулін та ряд контрінсулінових гормонів, серед яких найважливішими є глюкагон, катехоламіни, глюкокортикоїди та гормон росту. Останні забезпечують утримання нижньої межі ізоглікемічного інтервалу, і активація їх секреції стимулюється розвитком гіпоглікемічного стану. Із даних літератури відомо, що при 2 типі ЦД функціонування контррегуляторних механізмів має велике значення зі збереженням головної ролі глюкагону в ієрархії контрінсулінових чинників [8]. Ми показали, що у хворих на ЦД-2 базальний рівень глюкагону та кортизолу суттєво підвищений. Відомо, що глюкагон і кортизол стимулюють процеси утворення ендогенної глюкози, а це є однією з причин підвищення базового рівня останньої в організмі. При застосуванні НовоНорму стан гіперсекреції кортизолу та глюкагону на початкових етапах лікування зберігається, особливо глюкагону. Через 4 міс рівень кортизолу залишається підвищеним, у той час як концентрація глюкагону знижується на 28,2%. Можна припустити, що пригнічення синтезу глюкагону при лікуванні НовоНормом є ще одним механізмом зменшення базового рівня глюкози у хворих. З іншого боку, зниження концентрації глюкагону обумовлює довготривале збереження нижньої границі ізоглікемічного інтервалу у хворих в межах, які не викликають стан гіпоглікемії.

Отже, на підставі проведених досліджень можна стверджувати, що гіпоглікемізуючий ефект НовоНорму обумовлений не тільки його секретогенною дією стосовно інсуліну, але й певними екстрапанкреатичними проявами. За вищенаведеними ознаками, при використанні НовоНорму поліпшується чутливість інсулінової сигнальної системи до глюкози та покращуються механізми регуляції ізоглікемічного інтервалу. Проте залишається відкритим питання про природу цих екстрапанкреатичних проявів терапевтичної дії препарату, що потребує проведення подальших цілеспрямованих досліджень.

Висновки

1. Застосування НовоНорму у хворих на цукровий діабет 2 типу, які раніше не використовували ніякої медикаментозної цукрознижуючої терапії, призводить до суттєвого та стійкого зниження глікемії як натще, так і постпрандіальної глікемії, а також – глікозильованого гемоглобіну.

2. Лікування НовоНормом супроводжується зниженням базального рівня в крові С-пептиду та інсуліну, що паралельно зі зменшенням рівня глюкози та тригліцеридів натще може свідчити про підвищення чутливості організму до інсуліну.

3. НовоНорм призводить не тільки до кількісних змін рівня вуглеводів в крові хворих, але й до якісного поліпшення стану ізоглікемічної кривої, що вказує на певну нормалізацію механізмів регуляції глюкози в організмі.

Література

1. Damsbo P., Marbury T. C., Hatorp V. et al. Flexible prandial glucose regulation with repaglinide in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999, 45, 31-39.

2. Golberg R. B., Einhorn D., Lucas C. P. et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 1998, 21, № 11, 1897-1903.
3. Карабун П. М., Сакало О.А. Гипоглікемізуючий ефект препарату НовоНорм у хворих на цукровий діабет 2 типу // *Діагностика та лікування*. 1999, №2-3, 78-81.
4. Fuhlendorff J., Rorsman P., Kofod H. et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes // *Diabetes*. 1998, 47, 345-351.
5. Маньковский Б. Н. Постпрандиальная гипергликемия и подходы к ее коррекции у больных сахарным диабетом // *Журнал практичного лікаря*. 2000, №6, 34-39.
6. Yki-Jarvinen H. Acute and chronic effects of hyperglycaemia on glucose metabolism: implication for the development of new therapies // *Diabetes Med*. 1997, 14, Suppl. 3, S32-S37.
7. Saltiel A.R., Olefsky J. M. Triazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes // *Diabetes*. 1996, 45, 1661-1669.
8. Титов В.Н. Изогликемический интервал крови и механизмы его регуляции: факты и гипотеза (обзор литературы) // *Клин. лабор. диагностика*. 2001, № 3, 3- 10.

Состояние регуляции обмена углеводов у больных сахарным диабетом 2 типа при применении репаглинида

П.М.Карабун, Л.В.Анастасий*, В.А.Малыжев*, Е.А.Сакало

*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев; *Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, 02175 Киев, Украина*

Изучен терапевтический эффект репаглинида (фармацевтическое название "НовоНорм") у 18 впервые выявленных больных сахарным диабетом 2 типа, которые не получали до исследования никакой медикаментозной сахароснижающей терапии. Подтверждено, что препарат эффективно снижает как постпрандиальную гликемию, так и гликемию натощак. Одновременно достоверно снизился средний уровень гликозилированного гемоглобина с 8,3% до 6,6%. Такая нормализация метаболизма глюкозы не сопровождалась развитием у больных гипогликемий. Обращают на себя внимание признаки уменьшения инсулиновой резистентности: снижение базового уровня инсулина, С-пептида, триглицеридов на фоне нормализации показателей глюкозы в крови. Кроме этого, отмечено снижение уровня глюкагона и сокращение интервала изогликемической кривой. Заключается, что, кроме сахароснижающего эффекта за счет стимулирующего влияния на секрецию инсулина, репаглинид обладает способностью прямо или опосредованно влиять на контринсулиновую составляющую механизма регуляции изогликемии, а также – на чувствительность периферических тканей к инсулину.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, регуляция метаболизма глюкозы, постпрандиальная гликемия, репаглинид (НовоНорм).

Regulation of carbohydrate metabolism in type 2 diabetic patients taking repaglinide

P.M.Karabun, L.V.Anastasij*, V.A.Malyzhev*, E.A.Sakalo

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

**Ukrainian Scientific-Practical Center for Endocrine Surgery, Organ and Tissue Transplantation, Ministry of Health of Ukraine, 02175 Kyiv, Ukraine*

Therapeutical effect of repaglinide (pharmaceutical name – NovoNorm) was investigated in 18 newly diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus who had not taken any hypoglycemic drugs before. This drug was proved to be effective in lowering both postprandial and fasting glucose level. Simultaneously, statistically significant decrease of the average level of glycosylated hemoglobin was noted – from 8,3% to 6,6%. Normalization of glucose metabolism was not accompanied by hypoglycemia in patients. There was a direct evidence of the reduction of insulin resistance: a decrease of basal insulin, C-peptide, tryglyceride levels with blood glucose normalization. Besides, reduction of glucagon level and the interval of isoglycemic curve was found. A conclusion has been made that in addition to hypoglycemic effect due to stimulation of insulin secretion, repaglinide can exert a direct or mediated influence on the contrainsulin component of the mechanism of isoglycemic regulation, as well as on the sensitivity of peripheral tissues to insulin.

Key words: type 2 diabetes mellitus, regulation of glucose metabolism, postprandial glycemia, repaglinide (NovoNorm).

(Надійшла 12.11.2001)

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ СТАНУ КАРДІОРЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ У ЗНИЖЕННІ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

С.Я.Варгатий, С.Т.Зубкова

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

За допомогою спіроергометрії проведено обстеження 70 хворих на цукровий діабет (ЦД). Вивчалась роль порушень гемодинамічного та респіраторного забезпечення реакції на стрес-тест у зниженні толерантності до фізичних навантажень (ТФН). Рівень ТФН визначався за відсотком належного максимального вжитку кисню: <50% – низький рівень, 50-70% – середній, >70% – високий. Низьку ТФН виявлено у 21,4% обстежених, середню – у 42,8%, високу – у 35,8%. Встановлено, що зниження ТФН зумовлене порушенням гемодинамічного та респіраторного забезпечення реакції на стрес-тест. Поява дихальної недостатності різного ступеня вираженості при фізичному навантаженні знижує кисневе забезпечення і обмежує можливості кардіореспіраторної системи.

Ключові слова: цукровий діабет, спіроергометрія, дозовані фізичні навантаження, легеневий газообмін.

Ерготерапія є важливою складовою комплексної терапії хворих на цукровий діабет, тому вивчення толерантності до фізичних навантажень та причин її зниження є актуальною проблемою сучасної діабетології [1-3].

Встановлено, що зниження ТФН у хворих на ЦД пов'язане з метаболічними і гормональними змінами, зниженням гемодинамічного та вегетативного забезпечення, дихальною недостатністю [4-8]. За відсутності декомпенсації ЦД резервні можливості енергозабезпечуючих систем (серцево-судинної, легеневої) відіграють провідну роль у забезпеченні адекватного фізичним навантаженням киснепостачання.

Зміни функції зовнішнього дихання, що проявляються компенсаторною напруженістю системи вентиляції, виявляються вже на ранніх стадіях ЦД [9]. При вивченні стану респіраторної системи виявлено наявність дихальної недостатності різного ступеня вираженості, тобто має місце синдром гіпервентиляції [10-12]. За даними деяких авторів, хвилинний об'єм дихання у хворих на ЦД збільшується у 2,5 рази при зниженому коефіцієнті використання кисню [13]. При легкій формі ЦД він підвищується за рахунок глибини дихання на відміну від тяжкої, де глибина дихання зменшується, а частота – зростає [14]. Порушення кисневого режиму та вентиляційних показників, виявлені при спіроергометрії, мають більшу вираженість при ЦД 1 типу [15].

Слід зазначити, що компенсаторне напруження системи легеневої вентиляції у більшості хворих на ЦД не ліквідує кисневу недостатність в організмі, що призводить до зниження ТФН. Так, Ж.Ж. Раппопорт та співавт. [16] у дітей, хворих на ЦД, виявили при фізичних навантаженнях зменшення максимального вжитку кисню та кисневого пульсу, що свідчить про зниження аеробних резервів у цієї категорії пацієнтів. В той же час є дані про те, що при обстеженні хворих на ЦД (41-го – у віці до 40 років та 33-х – старших за зазначений вік) методом спіровелоергометрії, зниження ТФН виявляється лише у 22% обстежених, а решта може виконати субмаксимальний навантажувальний тест незалежно від віку, типу ЦД та стану компенсації [17].

Спірометричні дослідження [18], присвячені вивченню стану бронхіальної прохідності та дифузійної здатності легенів, вжитку кисню і газового складу крові у групі здорових та хворих на ЦД 1 типу з однією локалізацією мікроангіопатій (нирки, ретина, нерви, артерії), показали ідентичні результати в обох групах. Дослідники вважають, що при наявності одного з ускладнень ЦД 1 типу респіраторна система у тих хворих, що не палять, уражається не в першу чергу. M. Mancini et al. [19], при вивченні взаємозв'язку між респіраторним м'язовим забезпеченням та станом вентиляції при обстеженні пацієнтів з 1 типом ЦД, які не палять, не виявили в спокої різниці зі здоровими особами, і спостерігали його зміни за умов гіпоксії. Все це підкреслює актуальність вивчення стану респіраторної системи, так само, як і кардіоваскулярної, при навантажувальних тестах.

Метою даного дослідження було визначення ролі змін кардіореспіраторної системи та стану газообміну у зниженні толерантності до фізичних навантажень у хворих на цукровий діабет.

Матеріали та методи

Обстежено 70 хворих на ЦД (1 типу – 56 пацієнтів, 2 типу – 14) у віці від 17 до 69 років (середній вік – $39,37 \pm 10,0$ років), з середньою тривалістю захворювання $14,46 \pm 2,77$ років у стані компенсації вуглеводного обміну (добова глікемія – 6-10 ммоль/л за відсутності кетоацидозу). Переважно більшість склали пацієнти з тяжкою формою ЦД (81,6% обстежених). У всіх хворих, за винятком 2 пацієнтів, в анамнезі артеріальної гіпертензії не спостерігалось. Гіпоглікемічних станів при проведенні навантажувальних тестів зафіксовано не було.

Дослідження стану ТФН, функції зовнішнього дихання та газообміну здійснювалось за допомогою вітчизняного спіроелоергометра з програмним забезпеченням ANALYZER-15 (КВ “Ергометр”, Київ) за методикою ВООЗ (1971 рік), згідно відповідних показань та протипоказань, з комп'ютерною обробкою даних за Стьюдентом. Аналізували наступні показники.

1. Для визначення ТФН: відсоток належного максимального вжитку кисню (% НМВК), порогову потужність навантаження (ППН), яка визначалась на основі рекомендацій ВКНЦ та ІЕОР, – досягнення індивідуально підбраної частоти серцевих скорочень (ЧСС) або артеріального тиску (АТ) 200/100 мм рт. ст. та ін.

2. Для оцінки гемодинамічного забезпечення реакції на стрес-тест: подвійний добуток (ЧСС x АТ систолічний : 100) в стані спокою та на піку навантаження (ПДспок та ПДпик), коефіцієнт використання резервів міокарда [КВРМ=(ПДспок-ПДпик)/ППН], показник економічності роботи серця (ЕРС=ПДпик/ППН).

3. Для характеристики функції зовнішнього дихання: максимальну частоту дихання (ЧДмах), приріст частоти дихання у порівнянні зі станом спокою (прЧД), дихальний об'єм максимальний (ДОмах), приріст дихального об'єму (прДО), сумарний дихальний об'єм фактичний (ΣДОфакт) та розрахунковий (ΣДОрозр), хвилинний об'єм дихання максимальний (ХОДмах), приріст хвилинного об'єму дихання (прХОД), сумарний дихальний об'єм фактичний (ΣХОДфакт) та розрахунковий (ΣХОДрозр), коефіцієнт використання резервів легенів (КВРЛ, що дорівнює ХОДмах/ППН), економічність роботи легенів (ЕРЛ, що дорівнює прХОД /ППН).

4. Дослідження стану газообміну: максимальний вжиток кисню (МВК), кисневий пульс (МВК/ЧСС), МВК/кг маси, МВК/ВТ, витрати енергії на піку навантаження.

Результати та їх обговорення

В науковій літературі немає єдиної точки зору щодо класифікації інтенсивності фізичних навантажень та толерантності до них за відсотком належного максимального вжитку кисню (% НМВК). Так, R.Sigal et al. [20] вважає інтенсивними навантаження більш ніж 80% НМВК, а L.Borghouts [21] – від 40 до 80% НМВК.

Ми класифікували рівень ТФН за відсотком належного максимального вжитку кисню : <50% – низький (А.Ф. Литвиненко, Б.А. Зелінський) [22], 50-

70% – середній, >70% (близький до субмаксимального) – високий (М.М. Амосов, Я.А. Бендет) [23], що дає можливість призначати адекватну ерготерапію після оцінки фізичного стану за даними велоергометрії з урахуванням глікемії.

Серед обстежених 70 хворих на ЦД низьку ТФН виявили у 21,5% (перша група), середню – у 42,8% (друга група) та високу – у 35,7% (третя група). Відсоток належного максимального вжитку кисню (% НМВК) у I групі хворих (середній вік – 38,18±12,71 років, 15 осіб) склав 43,91±4,76, у II (середній вік – 38,5±12,0 років, 30 осіб) – 58,57±4,5 і у III (середній вік – 41,42±14,0 років, 25 осіб) – 74,08±2,35; потужність порогового навантаження становила відповідно 78,0±4,9 Вт; 119,71±6,04 Вт; 151,16±5,93 Вт.

На пороговому навантаженні, який відображає ступінь функціонального напруження серцево-судинної системи у відповідь на фізичне навантаження, у всіх трьох групах у порівнянні з початковим рівнем спостерігалось зростання ПД (у першій – на 118,79%, у другій – на 159,28% та у третій – на 156,82%). Порівнюючи між групами обстежених показники, які характеризують гемодинамічне забезпечення реакції на стрес-тест (КВРМ та ЕРС), спостерігали найменші їх величини у групі хворих на ЦД з високою толерантністю до ФН (табл. 1). Так, показник використання резервів міокарда (КВРМ) у I групі хворих з низькою толерантністю до ФН перевищував аналогічний у II та III групах відповідно на 25,8% і 39,9% (P<0,05; P<0,001). Різниця його величини між II та III групами не відмічено. Аналогічна спрямованість змін була і з боку величини показника економічності роботи серця (ЕРС). Величина ЕРС у I групі перевищувала його величини у II та III групах на 32,7% і 37,8%. Окрім того, виявлена різниця між величинами показника у II та III групах (P<0,05). Встановлені зміни показників підтверджують, що зниження толерантності до ФН пов'язане з порушенням гемодинамічного забезпечення реакції на стрес-тест.

Таблиця 1. Величини показників кардіореспіраторного забезпечення у хворих на цукровий діабет при спіроергометрії

Група обстежених	Гемодинамічне забезпечення		Респіраторне забезпечення	
	КВРМ	ЕРС	КВРЛ	ЕРЛ
I	1,63±0,17	2,87±0,24	0,49± 0,04	0,36.±0,03
II	1,21±0,13	2,02±0,12	0,33±0,03	0,30± 0,03
III	0,98±0,05	1,67±0,09	0,31±0,03	0,24±0,03
P	<0,05	<0,05	<0,05	>0,1
P ₁	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05
P ₂	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1

Примітка. Тут і в табл. 2: P – вірогідність різниці показників у пацієнтів I та II групи; P₁ – I та III групи; P₂ – II та III групи.

При дослідженні показників зовнішнього дихання у всіх групах хворих на ЦД у відповідь на фізичне навантаження спостерігалась поява синдрому гіпервентиляції легенів як за рахунок збільшення частоти (у I групі на 75,8%, у II групі – на 88,8% та у III групі – на 90,9%), так і глибини дихання (у I групі хворих на 131,7%, у II групі – на 200,0% та у III групі – на 173,3%).

Оцінка стану вентиляції легенів за даними змін величин ХОД та його співвідношення $\Sigma\text{ХОДфакт}/\Sigma\text{ХОДрозр}$ встановила наявність синдрому гіпервентиляції у 60% хворих на ЦД I групи, у 47% – II та у 28% – III групи обстежених.

Досліджуючи ефективність зовнішнього дихання за даними співвідношення $\Sigma\text{ДОфакт}/\Sigma\text{ДОрозр}$, яке вказує на зміни глибини дихання, встановили його зниження у 70% хворих на ЦД I групи, у 26,6% – II та у 44% – III групи, що свідчить про включення у механізм компенсації різних складових зовнішнього дихання. У пацієнтів I групи зі зниженою ТФН переважало підвищення

частоти дихання, у II групи – збільшення глибини дихання. В 44% випадків у хворих III групи спостерігали також порушення ефективності зовнішнього дихання у відповідь на фізичне навантаження, що може бути розцінене як прояв прихованої дихальної недостатності.

Виявлене збільшення (табл. 1) величин коефіцієнта використання резервів легенів (КВРЛ) та показника економічності роботи легенів (ЕРЛ) у I групі хворих вказує на недосконалість респіраторного забезпечення при ФН поряд із зниженням гемодинамічного, встановленого нами раніше [5], що свідчить про порушення компенсаторних механізмів.

При аналізі показників газообміну (табл. 2) за фізичного навантаження у пацієнтів трьох груп ми зафіксували підвищення вжитку кисню і кисневого пульсу. Показник кисневої вартості роботи у II та III групах перевищував удвічі аналогічну величину у I групі. Встановлене може бути пояснене ранньою появою дихальної недостатності, що знижує кисневе забезпечення і обмежує можливості кардіореспіраторної системи вже на низькому ступені порогового навантаження, яке становило відповідно $78,0 \pm 4,9$ Вт у I групі порівняно з $151,16 \pm 5,93$ Вт – у III.

Таблиця 2. Величини показників стану газообміну у хворих на цукровий діабет при спіроергометрії

Група обстежених	МВК в спокої	МВК/ ЧСС в спокої	МВК/кг в спокої	Витрати енергії в спокої	% НМВК при навантаженні
I	$0,39 \pm 0,02$	$4,48 \pm 0,28$	$5,24 \pm 0,25$	$8,08 \pm 0,30$	$43,91 \pm 4,76$
II	$0,34 \pm 0,03$	$4,06 \pm 0,42$	$4,41 \pm 0,38$	$7,06 \pm 0,27$	$58,57 \pm 4,50$
III	$0,36 \pm 0,02$	$4,56 \pm 0,30$	$4,97 \pm 0,24$	$7,6 \pm 0,43$	$74,08 \pm 2,35$
	$P > 0,1$	$> 0,1$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
	$P_1 > 0,1$	$> 0,1$	$> 0,1$	$> 0,1$	$< 0,001$
	$P_2 > 0,1$	$> 0,1$	$> 0,1$	$> 0,1$	$< 0,001$
	МВК при навантаженні	МВК/ЧСС на піку навантаження	МВК/кг на піку навантаження	Порогові витрати енергії	Киснева вартість роботи
I	$1,63 \pm 0,08$	$12,35 \pm 0,89$	$21,95 \pm 1,02$	$33,82 \pm 1,69$	$6,29 \pm 0,65$
II	$2,13 \pm 0,03$	$14,22 \pm 0,93$	$26,92 \pm 2,13$	$43,41 \pm 3,98$	$12,46 \pm 2,67$
III	$2,13 \pm 0,08$	$14,68 \pm 0,78$	$28,97 \pm 2,03$	$42,82 \pm 3,14$	$12,54 \pm 1,22$
	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,001$
	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$
	$> 0,1$	$> 0,1$	$> 0,1$	$> 0,1$	$> 0,1$

Таким чином, обстеження хворих на цукровий діабет методом спіроергометрії виявило зниження толерантності до фізичних навантажень, обумовлене порушенням гемодинамічного і респіраторного забезпечення реакції на стрес-тест. Компенсаторне напруження систем легеневої вентиляції не ліквідує кисневу недостатність в організмі, що призводить до зниження толерантності до ФН.

Висновки

1. Зниження толерантності до фізичних навантажень, виявлене при спіроергометрії у хворих на цукровий діабет, зумовлене порушенням гемодинамічного та респіраторного забезпечення реакції на стрес-тест.

2. Поява дихальної недостатності різного ступеня вираженості при фізичному навантаженні знижує кисневе забезпечення і обмежує можливості кардіореспіраторної системи.

Література

1. Ефимов А.С., Скробонская Н.А., Ткач С.Н и др. Инсулиноterapia больных сахарным диабетом. К.: Здоров'я, 2000. 245 с.
2. Leahy L., Clark G., Cefalu W. (eds.). Medical Management of Diabetes Mellitus. NewYork-Basel.: Marcel Dekker Inc., 2000. 738 p.
3. Porte D., Sherwin S. (eds.). Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus: Theory and Practice. Stamford: Appleton and Lange, 1997. 1423 p.
4. Brandenburg S., Reusch J., Bauer T. et al. Effects of exercise training on oxygen uptake kinetic responses in women with type 2 diabetes // Diabetes Care. 1999, 22, N10, 1640-1646.
5. Зубкова С.Т., Варгатиї С.Я. Роль порушень вегетативної регуляції ритму серця та коронарного кровообігу у зниженні толерантності до фізичних навантажень у хворих на цукровий діабет // Ендокринологія. 2001, 6, №1, 31-36.
6. Wei M., Gibbons L., Mitchell T. et al. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men // Ann. Intern. Med. 1999, 130, N2, p. 89.
7. Fotherby K., Pal S. (eds.) Exercise Endocrinology. Berlin-New York: Walter Gruyter Inc., 1985. 302 p.
8. Dunn A., Marcus B., Kampert J. et al. Comparison of lifestyle and structured interventions to increase physical activity and cardiorespiratory fitness – A randomized trial // JAMA. 1999, 281, N4, 327-334.
9. Ром-Бугославская Е.С., Тихонова Е.П., Озерова М.Р. и др. Некоторые особенности энергообеспечения организма при сахарном диабете // Пробл. эндокринолог. 1979, 35, №6, 11-16.
10. Кахновский И.М., Ефуни С.Н., Соколовская М.В. Коррекция нарушений внешнего дыхания и кровообращения в легких у больных сахарным диабетом путем применения гипербарической оксигенации и инсулинотерапии // Сов. мед. 1982, №6, 21-26.
11. Алиев Т.А., Оруджева Т.М. Динамика изменений ряда показателей внешнего дыхания у больных сахарным диабетом по данным спирографии // Азерб. мед. журн. 1975, №6, 9-13.
12. Asanuma J., Fujiya S., Ide H. et al. Abnormal pulmonary function in diabetic patients // Jap. Thorac. Dis. 1985, 23, N4, 430-435.
13. Векилова Н.Ф. Показатели состояния окислительно-восстановительных процессов и функции внешнего дыхания у больных сахарным диабетом: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Баку, 1970. 18 с.
14. Киреев П.М., Мартынов И.Ф., Дейратани А.И. и др. Функция внешнего дыхания и кислотно-щелочное равновесие крови у больных сахарным диабетом различной тяжести // Клин. мед. 1975, 53, №4, 86-91.
15. Рохлина Э.Л., Чижикова И.К. Газы крови и функциональное состояние системы вентиляции у больных сахарным диабетом // Вопросы педиатрии и терапии: Сб. научн. тр. М., 1970, 9, №4, 52-56.
16. Раппопорт Ж.Ж., Зырянова М.С., Бастрикова К.Ю. Работоспособность у детей, больных сахарным диабетом // Тез.докл. II Всесоюзного съезда эндокринологов. Л., 1981, с. 187.
17. Зубкова С.Т. Особенности нарушения регионарной гемодинамики, кислородообеспечения тканей и пути их коррекции у больных с диабетическими ангиопатиями нижних конечностей: Дисс. докт. мед. наук. К., 1989. 335 с.
18. Minette P., Buyschaert M., Rahier J. et al. Pulmonary gas exchange in life-long nonsmoking patients with diabetes mellitus // Respiration. 1999, 66, N1, 20-24.
19. Mancini M., Filippelli M., Seghieri G. et al. Respiratory muscle function and hypoxic ventilatory control in patients with type I diabetes // Chest. 1999, 115, N6, 1553-1562.
20. Sigal R., Fisher S., Halter J. et al. Glucoregulation during and after intense exercise: Effects of beta-adrenergic blockade in subjects with type 1 diabetes mellitus // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1999, 84, N11, 3961-3971.
21. Borghouts L., Backx K., Mensink M. et al. Effect of training intensity on insulin sensitivity as evaluated by insulin tolerance test // Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. 1999, 80, N5, 461-466.

22. Литвиненко А.Ф., Зелинский Б.А. Диагностика и лечение патологии сердца при сахарном диабете: Метод. рекоменд. К., 1985. 18 с.
23. Амосов Н.М., Бендет Я.А. Физическая активность и сердце. К.: Здоров'я, 1989. 214 с.

Нарушения состояния кардиореспираторной системы в снижении толерантности к физическим нагрузкам у больных сахарным диабетом
С.Я.Варгатый, С.Т.Зубкова
Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

С помощью спироергометрии проведено обследование 70 больных сахарным диабетом (СД). Изучалась роль нарушений гемодинамического и респираторного обеспечения реакции на стресс-тест в снижении толерантности к физическим нагрузкам (ТФН). Уровень ТФН определялся по проценту должного максимального потребления кислорода: <50% – низкий уровень, 50-70% – средний, >70% – высокий. Низкую ТФН выявлено у 21,4% обследованных, среднюю – у 42,8%, высокую – у 35,8%. Установлено, что снижение ТФН обусловлено нарушением гемодинамического и респираторного обеспечения реакции на стресс-тест. Появление дыхательной недостаточности разной степени выраженности при физическом напряжении снижает кислородное обеспечение и ограничивает возможности кардиореспираторной системы.
Ключевые слова: сахарный диабет, спироергометрия, дозированные физические нагрузки, легочной газообмен.

Disorders of cardiorespiratory system manifested in decreased exercise tolerance in patients with diabetes mellitus
S.Ya. Vargaty, S.T.Zubkova.
V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

70 diabetic patients were examined using spiroergometry. Disorders of haemodynamical and respiratory reaction to stress test manifested in a decrease of exercise tolerance (DET) was studied. The levels of DET were determined in accordance with the percentage of proper maximal oxygen consumption (<50% – low level, 50-70% – middle, >70% – high). The lowest DET was found in 21,4% subjects, middle – in 42,8%, high – in 35,8%. It was established that exercise tolerance decreased because of distorted haemodynamical and respiratory reaction to stress test.
Respiratory insufficiency of the various degrees during the exercise decreases oxygen uptake and limits the capacity of the cardiorespiratory system.
Key words: diabetes mellitus, exercise, spiroergometry, pulmonary gas exchange.

(Надійшла 13.11.2001)

ЛІКУВАННЯ УНІТІОЛОМ ХВОРИХ З ДІАБЕТИЧНИМ ХОЛЕЦИСТОПАРЕЗОМ

С.М.Ткач, Ю.М.Найда

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

З метою вивчення впливу унітіолу на скоротливу активність жовчного міхура у хворих з діабетичним холецистопарезом обстежено 28 пацієнтів з цукровим діабетом I типу. На тлі інсулінотерапії, яка проводилася у всіх хворих, 15 з них приймали парентеральний курс лікування унітіолом по 5 мл 5% розчину одноразово щодня протягом 15 днів. Інші 13 пацієнтів того ж віку і статі, які склали контрольну групу, приймали плацебо. Клінічне спостереження доповнювало вивчення скоротливої активності жовчного міхура за допомогою ультразвукової холецистографії і функції автономної нервової системи за даними спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму.

У хворих, які приймали унітіол, на відміну від контрольної групи, відмічалася позитивна динаміка клінічної симптоматики діабетичного холецистопарезу та супутніх йому шлунково-кишкових порушень, а також підвищення скоротливої активності жовчного міхура – процент його скорочення (фракція спороження) на 15-, 30-, 40- та 60-й хвилинах після яєчних жовтків збільшився з $-12,6 \pm 9,5\%$, $-11,0 \pm 8,4\%$, $8,2 \pm 8,4\%$ і $24,8 \pm 8,1\%$ перед лікуванням до, відповідно, $19,6 \pm 7,6\%$, $39,7 \pm 7,8\%$, $44,4 \pm 9,0\%$, і $65,4 \pm 5,0\%$ після ($P < 0,02-0,001$). При цьому спостерігалася зменшення залишкового об'єму жовчного міхура з $14,3 \pm 2,1 \text{ см}^3$ до $8,0 \pm 1,4 \text{ см}^3$ ($P < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою – $19,5 \pm 5,2 \text{ см}^3$ і $15,7 \pm 4,3 \text{ см}^3$ ($P > 0,1$), відповідно, до і після лікування. Зміни моторики жовчного міхура в цій групі на відміну від контрольної відбувалися на тлі підвищення спектральних потужностей компонент серцевого ритму: VLF – з $19,5 \pm 3,6 \text{ мс}^2$ до $49,9 \pm 11,7 \text{ мс}^2$ ($P < 0,05$), LF – з $2,2 \pm 0,4 \text{ мс}^2$ до $5,8 \pm 1,3 \text{ мс}^2$ ($P < 0,05$). Таким чином, унітіол має властивість підвищувати скоротливу активність жовчного міхура при діабетичному холецистопарезі, тому можна рекомендувати його застосування у лікуванні хворих з цим ускладненням цукрового діабету.

Ключові слова: діабетична нейропатія, жовчний міхур, унітіол, спектральний аналіз серцевого ритму, ультразвукова холецистографія.

Серед ускладнень цукрового діабету діабетичний холецистопарез є одним з тяжких і поширених безсимптомних або малосимптомних інвалідизуючих уражень [1]. Зниження скоротливої активності жовчного міхура, яке порушує ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот, здатне не тільки посилювати морфологічні та функціональні порушення травного каналу і печінки у хворих на цукровий діабет, але і безсимптомно приховувати небезпеку підвищеного ризику розвитку жовчокам'яної хвороби [2, 3]. Холестеринові камені утворюються у хворих на цукровий діабет у 2-3 рази частіше, ніж у популяції. Однією з головних причин цього вважають діабетичну автономну нейропатію, при якій спостерігається зменшення скоротливої активності жовчного міхура, холецистопарез, що призводить до застою жовчі, підвищеного формування на цьому тлі холестеринових кристалів, утворення та подальшого росту каменів [4-6]. Запропоновані дотепер препарати, які посилюють скоротливу активність жовчного міхура, відносяться лише до симптоматичних засобів [7-10]. Проведений нами останнім часом пошук ефективних патогенетичних засобів впливу на моторну функцію жовчного міхура виявив, що таким є антиоксидант альфа-ліпоева кислота [11].

Результати нещодавно виконаних досліджень вказують на високу ефективність препарату антиоксидантної дії унітіолу при лікуванні діабетичної

кардіоваскулярної автономної нейропатії [12]. Однак при цьому залишається невивченим вплив унітіолу на хворих з діабетичним холецистопарезом.

З цією метою проведено дослідження впливу унітіолу на скоротливу активність жовчного міхура у хворих на цукровий діабет 1 типу з діабетичним холецистопарезом.

Матеріали і методи

Під нашим спостереженням знаходилося 28 хворих на цукровий діабет 1 типу з діабетичним холецистопарезом і 51 здорова особа того ж віку та статі. Серед хворих було 20 жінок і 8 чоловіків у віці від 19 до 42 років з тривалістю хвороби від 4 до 33 років. В групі не включалися особи з жовчокам'яною хворобою, з ожирінням, а також ті, які хворіли на вірусний гепатит. На тлі інсулінотерапії, яка проводилася всім хворим, 15 з них приймали 15-денний парентеральний курс лікування препаратом унітіол по 5 мл 5% розчину внутрішньом'язово щодня, всього 15 ін'єкцій. Інші 13 пацієнтів того ж віку і статі, які склали контрольну групу, приймали плацебо – 5 мл води для ін'єкцій.

Крім клінічного спостереження, у хворих до та після прийому унітіолу додатковими методами оцінювали скоротливу активність жовчного міхура і функцію автономної нервової системи. Фізіологічні значення досліджуваних показників спектрального аналізу серцевого ритму і ультразвукової холецистографії були отримані при обстеженні відповідно 33-х і 18-ти здорових осіб.

Скоротливу активність жовчного міхура вивчали за допомогою методу ультразвукової холецистографії, як найбільш чутливого, інформативного та безпечного [13-14]. Дослідження виконували на апараті ультразвукового сканування "Toshiba SSA 240A" (Японія), що працює у режимі реального часу з робочою частотою ротаційного датчика 3,75 МГц. Обстеження робили вранці, натще, не раніше ніж через 12 год після останнього прийому їжі. Дослідження виконували за загальноприйнятною методикою ультразвукового обстеження жовчного міхура при положенні хворого на спині на висоті глибокого вдиху. Ехолокацію здійснювали у поздовжньому перетині, послідовно переміщуючи датчик від правої передньоаксильярної лінії до парастернальної, доки не виявляли найбільший поздовжній перетин на довгій вісі жовчного міхура. Об'єм останнього визначали за формулою Weil [15].

При дослідженні скоротливої активності жовчного міхура жовчогінним сніданком були 2 сирих яєчних жовтки, як засіб стимулювання виділення ендogenousного холецистокініну. Ультразвукову холецистографію виконували п'ять разів: до жовчогінного сніданку і через 15, 30, 40, 60 хв після нього. Час дослідження був визначений на підставі встановлених раніше найбільш показових періодів змін об'єму жовчного міхура [11, 16]. Скоротливу активність жовчного міхура оцінювали за відсотком скорочення його об'єму (у англомовній літературі – фракція спорожнення), який визначали для кожної хвилини обстеження за формулою [5]:

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

З метою оцінки стану автономної нервової системи, на тлі якого спостерігаються зміни моторики жовчного міхура, досліджували спектральний аналіз серцевого ритму [17]. Вибір методу був зумовлений тим, що згідно з сучасними даними літератури, він є найбільш адекватним неінвазивним методом для оцінки стану надсегментарного і сегментарного відділів вегетативної нервової системи [18, 19]. Дослідження виконували за допомогою електрокардіографа ЕК1Т-03М2 та за комп'ютерною програмою спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму. Оцінювали загальну потужність спектру варіабельності серцевого ритму (середньоквадратичне відхилення – $СКВ^2$) та його складових компонент: дуже низькочастотної – VLF (до 0,05 Гц), низькочастотної – LF (0,05-0,15 Гц) та високочастотної компоненти – HF (0,15-0,5 Гц).

До груп хворих увійшли особи, у яких крім характерної клінічної симптоматики діабетичного холецистопарезу було діагностовано діабетичну автономну нейропатію на підставі стандартних електрокардіографічних вегетативних тестів: глибокого дихання (6/хв), коефіцієнта 30:15, Вальсальви, ортостатичної проби (з визначенням артеріального тиску) та коефіцієнта варіабельності [18]. Тести проводилися з використанням електрокардіографа ЕК1Т-03М2 з подальшою математичною обробкою даних за комп'ютерною програмою аналізу серцевого ритму.

Дані стану жовчного міхура та вегетативного статусу, отримані до та після курсу лікування, за результатами ультразвукової холецистографії і спектрального аналізу

серцевого ритму були піддані статистичній обробці із застосуванням критерію t Стьюдента і визначенням показника вірогідності різниці (P).

Результати та їх обговорення

На початку спостереження лише у декількох хворих обох груп визначалися клінічні ознаки діабетичного холецистопарезу у вигляді відчуття важкості або тупого болю у правій підреберній ділянці, нудоти, інколи блювання. Однак всі хворі скаржилися на порушення з боку шлунково-кишкового тракту, а саме, на порушення випорожнення в одному з видів: постійні закрепи, нестале випорожнення зі зміною періодів проносу та закрепу або безболісний пронос (від 3–4 до 20 разів на добу).

За даними ультразвукової холецистографії на початку спостереження у хворих обох груп виявлялося збільшення об'єму жовчного міхура натще, зниження його скоротливої активності з відчутним зменшенням відсотку його скорочення на 15-, 30-, 40-, і 60-й хвилинах після жовчогінного сніданку і збільшення залишкового об'єму жовчного міхура (табл. 1). Ці зміни спостерігалися на тлі значного послаблення у хворих з діабетичним холецистопарезом вегетативного тону, з високовірогідним зниженням загальної спектральної потужності варіабельності ритму серця і всіх її складових компонент: дуже низької частоти (VLF), низької (LF) та високої частоти (HF) (табл. 2).

Після курсу лікування унітіолом спостерігалася позитивна динаміка клінічної симптоматики діабетичного холецистопарезу та супутніх йому інших шлунково-кишкових порушень. Так, у всіх хворих зникли біль та відчуття важкості у правій підреберній ділянці, нудота, блювання. У 12-ти з 15-ти хворих, які приймали курс лікування унітіолом, спостерігалася нормалізація випорожнення. У решти хворих значно зменшилися диспептичні явища.

За даними ультразвукової холецистографії зареєстроване підвищення скоротливої активності жовчного міхура, відсоток його скорочення суттєво виріс на 15-, 30-, 40- та 60-й хвилинах після жовчогінного сніданку (табл. 1). При цьому спостерігалася зменшення залишкового об'єму жовчного міхура.

Відповідно до спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму зміни моторики жовчного міхура після лікування унітіолом відбувалися на тлі підвищення показників функціональної активності вегетативного тону (табл. 2). Так, зареєстровано зростання загальної спектральної потужності варіабельності ритму серця та її складових компонент: дуже низької частоти (VLF) і низької частоти (LF).

У контрольній групі хворих, які приймали лише інсулінотерапію, тільки у 2-х пацієнтів зменшилися скарги на розлади випорожнення. Змін об'єктивних показників моторики жовчного міхура і стану автономної нервової системи не відмічено (табл. 2).

Таким чином, курс лікування унітіолом у хворих з діабетичним холецистопарезом призвів до значного поліпшення їх загального стану - зникнення у значної більшості і зменшення у решти пацієнтів клінічних ознак цього ускладнення та інших порушень з боку шлунково-кишкового тракту. Клінічне поліпшення супроводжувалося позитивною динамікою об'єктивних показників моторики жовчного міхура та стану автономної нервової системи. Зареєстроване суттєве підвищення скоротливої активності жовчного міхура і зменшення залишкового об'єму жовчного міхура. Підвищилася загальна спектральна потужність за рахунок збільшення спектральної компоненти дуже низької частоти (VLF) і низької частоти (LF). Враховуючи сучасну точку зору на природу формування спектральних компонент ритму серця, отримані результати свідчать про позитивний вплив унітіолу на функціональну активність церебральних ерготропних систем надсегментарного рівня вегетативної регуляції, а також симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи.

Таблиця 1. Показники моторики жовчного міхура у хворих з діабетичним холецистопарезом на тлі інсулінотерапії з унітіолом і без нього (M±m)

Група обстежених	Кількість обстежених	Об'єм жовчного міхура натще, см ³	Залишковий об'єм жовчного міхура, см ³	Ступінь скорочення об'єму жовчного міхура після яечних жовтків (в % до його об'єму натще) через			
				15 хв	30 хв	40 хв	60 хв
Здорові особи	18	13,9±1,6	3,1±0,3	23,5±7,6	54,8±6,1	68,2±3,0	75,1±2,4
Контрольна група: на початку спостереження	13	25,7±3,4 < 0,05	19,5±5,2 < 0,01	-2,1±10,6 < 0,05	17,6±10,3 < 0,01	29,2±9,6 < 0,01	32,2±12,6 < 0,01
через 15- 20 діб спостереження							
Основна група: до лікування	15	29,6±4,4 > 0,1	15,7±4,3 > 0,1	8,5±10,2 > 0,1	19,7±10,3 > 0,1	35,2±9,2 > 0,1	44,0±9,5 > 0,1
після лікування унітіолом							
	15	20,1±2,1 < 0,05	14,3±2,1 < 0,001	-12,6±9,5 < 0,01	-11,0±8,4 < 0,001	8,2±8,4 < 0,001	24,8±8,1 < 0,001
	15	26,3±4,1 > 0,1	8,0±1,4 < 0,05	19,6±7,6 < 0,02	39,7±7,8 < 0,001	44,4±9,0 < 0,02	65,4±5,0 < 0,001

Примітка. Тут і в табл. 2: P₁ – вірогідність різниці з показниками здорових осіб, P₂ – показників хворих до та після лікування.

Таблиця 2. Показники спектрального аналізу серцевого ритму (m^2) у хворих з діабетичним холестиопарезом на тлі інсулінотерапії з унігіолом і без нього ($M \pm m$)

Група обстежених	Кількість обстежених	Загальна спектральна потужність (СКВ ²)	Дуже низькочастотна компонента (VLF)	Низькочастотна компонента (LF)	Високочастотна компонента (HF)
Здорові особи	33	2190,2±257,4	760,6±100,5	390,2±56,2	968,4±170,7
Контрольна група: на початку спостереження P ₁ через 15-20 діб спостереження P ₂	13	38,2±6,1 < 0,001	23,1±4,9 < 0,001	2,9±0,8 < 0,001	10,7±2,5 < 0,001
	13	44,2±8,0 > 0,1	26,6±5,1 > 0,1	2,5±0,6 > 0,1	12,9±2,2 > 0,1
Основна група: до лікування P ₁ після лікування унігіолом P ₂	15	35,8±6,5 < 0,001	19,5±3,6 < 0,001	2,2±0,4 < 0,001	13,6±3,8 < 0,001
	15	79,1±18,2 < 0,05	49,9±11,7 < 0,05	5,8±1,3 < 0,05	21,5±7,3 > 0,1

Зменшення скоротливої активності жовчного міхура у хворих на цукровий діабет відоме давно [20, 21]. Пізніше ці зміни зв'язали з наявністю у хворих діабетичної автономної нейропатії [6, 7, 22-24]. В експериментальних роботах з проведенням ваготомії, симпатекомії та в спостереженнях за хворими, які перенесли під час оперативного втручання ваготомію, було виявлено зв'язок скоротливої активності жовчного міхура зі станом вегетативної нервової системи [25, 26]. Тому встановлене посилення скоротливої активності жовчного міхура під впливом унітіолу може бути обумовлене поліпшенням функціонального стану церебральних ерготропних систем надсегментарного рівня вегетативної регуляції, симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи.

Сприятливий ефект унітіолу може бути обумовлений його багатогранною дією і, перш за все, як донатора сульфогідрильних груп та антиоксиданта. Призначення унітіолу підвищує активність таких інгібованих при цукровому діабеті ферментів як сорбітолдегідрогеназа, Na^+ -, K^+ -АТФ-аза, каталаза, зменшує вміст сорбітолу у нервах, нормалізує рівень відновленого глутатіону, поліпшує фосfolіпідний обмін, зменшує активність перекисного окиснення ліпідів, нормалізує проникливість капілярів [27-32]. Таким чином, унітіол позитивно впливає на ключові патогенетичні ланки порушень, які спричиняють діабетичну нейропатію, що дає підставу вважати його патогенетичним засобом лікування діабетичного холецистопарезу.

Висновки

1. Курс лікування унітіолом позитивно впливає на клінічну симптоматику діабетичного холецистопарезу та супутніх йому шлунково-кишкових порушень у хворих на цукровий діабет 1 типу.

2. У хворих з діабетичним холецистопарезом прийом унітіолу посилює скоротливу активність жовчного міхура на тлі підвищення функціональної активності надсегментарного і сегментарного відділів автономної нервової системи.

Література

1. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
2. Pfeifer M.A., Jung S., Crain G., Schumer M. Autonomic neuropathy // *Diabetic Medicine*. 1993, 10, Supp. 2, 70S-73S.
3. Бурков С.Г., Гребенев А.Л. Факторы риска развития желчекаменной болезни. Статистические данные // *Клин. мед.* 1994, № 3, 59-62.
4. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В. Современный взгляд на патогенез желчекаменной болезни // *Клин. мед.* 1999, № 5, 8-12.
5. Nahm J.S., Park J.Y., Park K.G. et al. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography // *Am. J. Gastroenterol.* 1996, 91, 2391-2394.
6. Геллер Л.И., Грязнова М.В., Рыбалка Е.Д. Значение дуоденита в нарушении моторики желчного пузыря у больных сахарным диабетом // *Пробл. эндокринологии*. 1991, № 3, 8-10.
7. Morali G.A., Braverman D.Z., Lissi J. et al. Effect of clonidine on gallbladder contraction and small bowel transit time in insulin-treated diabetics // *Am. J. Gastroenterol.* 1991, 86, 995-999.
8. Kapicioglu S., Senturk O., Bambul N., Ilgun K. Action of cisapride on gallbladder contraction in patients with diabetes mellitus // *Hepatogastroenterology*. 1998, 45, 1410-1414.
9. Fiorucci S., Scionti L., Bosso R. et al. Effect of erythromycin on gallbladder emptying in diabetic patients with and without autonomic neuropathy and high level of motilin // *Dig. Dis. Sci.* 1992, 37, 1671-1677.
10. Геллер Л.И., Рыбалка Е.Д., Геллер А.Л., Голдабин В.И. О лекарственных влияниях на моторику желчного пузыря (по материалам ультразвуковой динамики) // *Тер. арх.* 1993, № 2, 46-49.

11. Ткач С.М., Клименко О.П. Прискорення скоротливої активності жовчного міхура під впливом альфа-ліпоєвої кислоти у хворих з діабетичним холецистопарезом // *Ендокринологія*. 2001, 6, № 2, 152-159.
12. Ткач С.М. Унітіол у лікуванні хворих з діабетичною автономною нейропатією // *Ендокринологія*. 2000, 5, № 2, 146-151.
13. Brugge W.R. Motor function of the gallbladder: measurement and clinical significance // *Semin. Roentgenol.* 1991, 26, 226-231.
14. Воробьев Л.П., Салова Л.М., Маев И.В., Пархатова С.Я. Роль различных методов исследования в диагностике функциональных расстройств в желчевыводящей системе // *Клин. мед.* 1996, № 9, 35-38.
15. Воробьев Л.П., Маев И.В., Салова Л.М. Количественная оценка состояния гепатобилиарной системы с помощью двухмерной эхографии у больных с дискинезиями желчевыводящих путей // *Мед. радиология*. 1993, № 3, 12-15.
16. Клименко Е.Ф. Некоторые вопросы эхографической оценки кинетической способности стенок желчного пузыря и его сфинктерного аппарата // *Врач. дело*. 1995, № 5-6, 154-156.
17. Molgaard H, Hermanser K. Evaluation of cardiac autonomic neuropathy by heart rate variability // In: C.E.Mogensen, E.Standl (eds.). *Research Methodologies in Human Diabetes*. Berlin-New York: de Gruyter. Pt. 1. 1994, 219-240.
18. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis, and treatment // *Diabetes Metab. Rev.* 1994, 10, 339-383.
19. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. / Под ред. А.М.Вейна. М.: Медицинское информационное агенство, 1998. 752 с.
20. Славнов В.Н. Радиоизотопное изучение функционального состояния печени и желчного пузыря при эндокринных заболеваниях // *Врач. дело*. 1972, № 9, 79-85.
21. Shreiner D.P., Sarva R.P., Van Thiel D., Yingvorapant N. Gallbladder function in diabetic patients // *J. Nucl. Med.* 1986, 27, 357-360.
22. Mitsukawa T., Takemura J., Ohgo S. et al. Gallbladder function and plasma cholecystokinin levels in diabetes mellitus // *Am. J. Gastroenterol.* 1990, 85, 981-985.
23. Bucceri A.M., Brogna A., Ferrara R. Sonographic study of postprandial gallbladder emptying and common bile duct changes in patients with diabetes or cholelithiasis // *Abdom. Imaging*. 1994, 19, 427-429.
24. Varkonyi T., Lengyel C., Madacsy L. et al. Gallbladder hypomotility in diabetic polyneuropathy // *Orv. Hetil.* 1997, 138, 1177-1182.
25. Мадартов К.М., Брескина Д.Е. Рентгенологическое отражение функции желчного пузыря после стволовой ваготомии // *Актуальные вопросы рентгенорадиогастроэнтерологии: Тез. докл. III респ. науч.-практ. конф. рентгенол. радиологов*. Ташкент, 1983, 33-35.
26. Усубакунов Э.У., Калихевич В.Н., Миссюль Б.В. Взаимодействие желудочно-кишечных пептидов и вегетативной нервной системы в сократительной функции желчного пузыря // *Физиол. журн. СССР*. 1983, 69, № 4, 547-553.
27. Ефимов А.С., Ткач С.Н. Нормализация активности сорбитолдегидрогеназы – важный фактор в лечении нейропатии и ангиопатии у больных сахарным диабетом // *Врач. дело*. 1986, № 6, 62-64.
28. Седов К.Р., Бобовская Л.Г. Активность некоторых ферментов и их взаимосвязь с сульфгидрильными группами у больных сахарным диабетом // *Сов. мед.* 1978, № 6, 47-50.
29. Ефимов А.С., Ткач С.Н. Роль диабетической ангиопатии в патогенезе полинейропатии // *Сов. мед.* 1986, № 9, 16-20.
30. Кучмеровская Т.М., Донченко Г.В., Клименко А.П. и др. Роль ингибиторов альдозоредуктазы в развитии периферических нейропатий при экспериментальном диабете // *Укр. биохим. журн.* 1997, № 3, 77-82.
31. Ткач С.М., Кучмеровська Т.М., Єфімов А.С. та ін. Вплив унітіолу на поліоловий шлях обміну глюкози при експериментальному діабеті // *Ендокринологія*. 2001, 6, № 1, с. 55-59.
32. Паламарчук А.В. Вплив поєданого застосування унітіолу, оксигенотерапії та α -токоферолу на ліпідний обмін і перекисне окиснення ліпідів у хворих на інсулінозалежний цукровий діабет: Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1994. 23 с.

Лечение унитиолом больных с диабетическим холецистопарезом

С.Н.Ткач, Ю.Н.Найда

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

С целью изучения влияния унитиола на сократительную активность желчного пузыря у больных с диабетическим холецистопарезом обследовано 28 пациентов с сахарным диабетом 1 типа. На фоне инсулинотерапии, проводимой у всех больных, 15 из них принимали парентеральный курс лечения унитиолом по 5 мл 5% раствора однократно ежедневно на протяжении 15 дней. Остальные 13 пациентов того же возраста и пола, составившие контрольную группу, принимали плацебо. Клиническое наблюдение дополняло изучение сократительной активности желчного пузыря с помощью ультразвуковой холецистографии и функции автономной нервной системы по данным спектрального анализа вариабельности сердечного ритма.

У всех больных, принимавших унитиол, в отличие от контрольной группы, отмечалась положительная динамика клинической симптоматики диабетического холецистопареза и сопутствующих ему желудочно-кишечных нарушений, а также повышение сократительной активности желчного пузыря – процент его сокращения (фракция опорожнения) на 15-, 30-, 40- и 60-ой минутах после яичных желтков возрос с $-12,6 \pm 9,5\%$, $-11,0 \pm 8,4\%$, $8,2 \pm 8,4\%$ и $24,8 \pm 8,1\%$ перед лечением до, соответственно, $19,6 \pm 7,6\%$, $39,7 \pm 7,8\%$, $44,4 \pm 9,0\%$, и $65,4 \pm 5,0\%$ после ($P < 0,02-0,001$). При этом наблюдалось уменьшение остаточного объема желчного пузыря с $14,3 \pm 2,1 \text{ см}^3$ до $8,0 \pm 1,4 \text{ см}^3$ ($P < 0,05$) по сравнению с контрольной группой – $19,5 \pm 5,2 \text{ см}^3$ и $15,7 \pm 4,3 \text{ см}^3$ ($P > 0,1$), соответственно, до и после лечения. Изменение моторики желчного пузыря в этой группе в отличие от контрольной произошло на фоне увеличения спектральных мощностей компонент сердечного ритма: VLF – с $19,5 \pm 3,6 \text{ мс}^2$ до $49,9 \pm 11,7 \text{ мс}^2$ ($P < 0,05$), LF – с $2,2 \pm 0,4 \text{ мс}^2$ до $5,8 \pm 1,3 \text{ мс}^2$ ($P < 0,05$). Таким образом, унитиол обладает свойством повышать сократительную активность желчного пузыря при диабетическом холецистопарезе и его применение может быть рекомендовано в лечении больных с этим осложнением сахарного диабета.

Ключевые слова: диабетическая нейропатия, желчный пузырь, унитиол, спектральный анализ сердечного ритма, ультразвуковая холецистография.

Treatment with unithiol of patients with diabetic cholecystoparesis

S.M.Tkach, U.M.Naida

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

In order to estimate the effect of unithiol on contractile activity of the gallbladder in diabetic cholecystoparesis, 28 patients with type 1 diabetes mellitus have been examined. In the presence of insulin therapy administered to all patients, 15 out of them received parenteral therapy with 5 ml of 5% solution of unithiol once daily for 15 days. The other 13 sex- and age-matched patients of the control group received placebo. Clinical follow-up was supplemented with a study of contractile activity of the gallbladder using ultrasound cholecystography, and a study of the function of the autonomous nervous system by heart rate spectral analysis.

In patients who received unithiol, unlike the control group, positive dynamics of clinical symptoms of diabetic cholecystoparesis, other concomitant gastrointestinal lesions, and an increase of ejection fraction at 15, 30, 40, 60 minutes after egg yolk from $-12.6 \pm 9.5\%$, $-11.0 \pm 8.4\%$, $8.2 \pm 8.4\%$ and $24.8 \pm 8.1\%$ before treatment to, respectively, $19.6 \pm 7.6\%$, $39.7 \pm 7.8\%$, $44.4 \pm 9.0\%$, and $65.4 \pm 5.0\%$ after treatment ($P < 0.02-0.001$) was noted. The residual gallbladder volume decreased from $14.3 \pm 2.1 \text{ cm}^3$ to $8.0 \pm 1.4 \text{ cm}^3$ ($P < 0.05$), versus control $19.5 \pm 5.2 \text{ cm}^3$ and $15.7 \pm 4.3 \text{ cm}^3$ ($P > 0.1$), respectively, before and after treatment. An increase in gallbladder motility after unithiol, in contrast to the control group, occurred with an increase in heart rate spectral power components: VLF – from $19.5 \pm 3.6 \text{ ms}^2$ to $49.9 \pm 11.7 \text{ ms}^2$ ($P < 0.05$), LF – from $2.2 \pm 0.4 \text{ ms}^2$ to $5.8 \pm 1.3 \text{ ms}^2$ ($P < 0.05$). Thus, unithiol allows an increase of contractile activity of the gallbladder in diabetic cholecystoparesis and its administration might be helpful in the treatment of patients with this complication of diabetes mellitus.

Key words: diabetic neuropathy, gallbladder, unithiol, heart rate spectral analysis, ultrasound cholecystography.

(Надійшла 15.02.2002)

РІВЕНЬ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА СЕЧІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

В.Л.Орленко, С.Магомедов, А.С.Єфімов*

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ; *Інститут травматології і ортопедії АМН України, 01601 МСП, Київ, Україна*

Досліджено рівень загальних глікозаміногліканів (ГАГ) у сироватці крові та сечі 30 хворих на цукровий діабет (ЦД) та 25 осіб контрольної групи. Отримані дані виявили порушення вмісту ГАГ у хворих на ЦД 1 та 2 типів. Виявлене істотне зростання вмісту ГАГ у сироватці хворих на ЦД обох типів, які мали обмеження рухливості суглобів, порівняно з даними контрольної групи ($0,062 \pm 0,002$ г/л у хворих на ЦД 1 типу, $0,054 \pm 0,004$ г/л – у хворих на ЦД 2 типу проти $0,031 \pm 0,006$ г/л у контрольній групі; $P < 0,001$, $P < 0,01$). Проте у хворих, які не мали обмеження рухливості суглобів, рівень ГАГ порівняно з контрольною групою вірогідно не відрізнявся. Оскільки ГАГ є основним компонентом хрящової тканини і забезпечують її фізіологічні та біомеханічні властивості, зміни їх вмісту відповідно призводять до порушень рухливості суглобів – одного з пізніх ускладнень ЦД. Отримані також дані про підвищення рівня ГАГ у хворих з діабетичними ретинопатіями та нефропатіями, що може свідчити про можливу участь ГАГ в розвитку цих ускладнень.

Ключові слова: цукровий діабет, глікозаміноглікани, синдром обмеження рухливості суглобів, нефропатія, ретинопатія.

За останні 10 років поширеність цукрового діабету (ЦД) збільшилася в Україні майже в 1,5 рази. Пізні ускладнення ЦД, до яких відносять, поряд із класичними (мікро-, макроангіопатії, нефропатії, ретинопатії, нейропатії), і діабетичні артропатії, призводять до ранньої інвалідизації, що обумовлює велику соціальну значимість цього захворювання. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті у вивченні патогенезу ЦД, його впливу на стан різних органів та систем організму, чимало аспектів цієї проблеми залишаються недостатньо дослідженими.

Розвиваючись досить повільно і поступово, діабетичні артропатії тривалий період можуть бути безсимптомними, і в цьому полягає їх підступність. Тільки з часом у хворого з'являється клінічна симптоматика, нерідко у вигляді обмеження рухливості суглобів (ОРС) і контрактури Дюпюїтрена, лікування яких не завжди ефективне. Розвиток малозворотних змін опорно-рухової системи, їх вагомий внесок у формування стійкої непрацездатності хворих на ЦД визначають необхідність подальшого вивчення цієї проблеми. Її вирішення є надзвичайно важливим як у плані ранньої діагностики зазначених порушень, вибору патогенетично обумовленої терапії, так і розробки профілактичних засобів.

Синдром ОРС, як специфічне ускладнення ЦД, розвивається в результаті дегенеративно-дистрофічних змін у сполучнотканинних білясуглобових структурах (хрящах, зв'язках, сухожиллях, апоневрозах) [2]. Як відомо, при ураженні м'яких білясуглобових тканин порушується функція сполучної тканини. Головним її компонентом є протеоглікани, що відіграють важливу роль у її функціонуванні, підтримуючи рівень гідратації, сприяючи організації колагенових волокон, контролюючи її антикоагулянтні та бар'єрні властивості. Протеоглікани визначають еластичні властивості сполучної тканини, особливо тих структур, що піддаються механічним навантаженням. Тому зміни у функціонуванні цих макромолекул визначаються вже на ранніх етапах розвитку різноманітних дегенеративно-дистрофічних процесів [3]. Ці зміни в сполучній тка-

нині призводять до дезорганізації протеогліканових комплексів із наступним підвищенням рівня глікозаміногліканів у сироватці крові і сечі. Кожний орган характеризується відповідним складом ГАГ та їх різноманітним співвідношенням. Протеоглікани, що входять до складу сполучної тканини, багато в чому визначають морфологічні і функціональні властивості органів [4].

Дотепер найбільш дискусійним є питання про вплив ендокринних чинників на розвиток дегенеративно-дистрофічних змін суглобів. Нещодавно показано, що гормональні чинники є істотними регуляторами процесів росту і розвитку хрящів, а хондроцити, поряд із фібробластами, мають специфічні рецептори до ряду гормонів, у тому числі і до інсуліну. Крім того, дія інсуліну на синтез хондроцитами специфічних макромолекул може також реалізуватися через рецептори до соматомедуліну А. Встановлено, що інсулін у фізіологічних концентраціях впливає на процеси розвитку, диференціації хряща, проте як дефіцит цього гормону, так і його високі концентрації можуть призвести до розвитку в суглобах дистрофічних змін [5, 6].

Викладене вище стало основою для вибору теми нашого дослідження, метою якого стало вивчення рівня загальних глікозаміногліканів у сироватці крові та сечі як критерія ураження білясуглобових структур.

Матеріали та методи

Обстежено 30 хворих на ЦД, що були розділені на дві групи в залежності від типу захворювання. Першу групу склали 15 хворих на ЦД 1 типу (5 жінок і 10 чоловіків), середній вік яких дорівнював $39,1 \pm 3,05$ рокам, середня тривалість хвороби складала $15,8 \pm 1,51$ років. Вони отримували інсулінотерапію в середній добовій дозі $53,8 \pm 2,98$ ОД. До другої групи увійшли 15 хворих на ЦД 2 типу (10 жінок і 5 чоловіків) у віці $52,3 \pm 4,61$ років, із середньою тривалістю захворювання $14,4 \pm 0,91$ років. 4 хворих одержували пероральну цукрознижуючу терапію (манініл у середній добовій дозі 15 ± 5 мг), 11 – інсулінотерапію в середній добовій дозі $52,3 \pm 4,61$ ОД.

Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб (12 жінок і 13 чоловіків) у віці 18-55 років (середні показники – $37,0 \pm 6,81$ років).

Ступінь компенсації вуглеводного обміну обстежених пацієнтів оцінювали за рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), який визначали колориметричним методом із тіобарбітуровою кислотою. Компенсацію ЦД реєстрували при рівні HbA_{1c} до 7% [7]. Наявність і ступінь вираженості синдрому обмеження рухливості суглобів оцінювали за методикою А. Rosenbloom [8]. Хворим пропонувалося скласти долоні одна до одної. За наявності ОРС пальці не прилягають один до одного щільно, визначаються симетричні контрактири, що розповсюджуються на один або декілька суглобів кисті, рідше – суглоби кінцівок (ліктьові, колінні, кульшові), шийного відділу хребта. Ступінь нефропатії оцінювався за класифікацією С.Ф.Могенсон (1992), ретинопатії – за класифікацією Е.Кохнер, М.Порта [7]. Рівень глікозаміногліканів у сироватці крові і сечі визначали орциеновим методом [9].

Статистичну обробку отриманих результатів виконували методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету статистичного розрахунку даних Microsoft Excel на персональному комп'ютері Pentium-233. Вірогідну статистичну відмінність визначали за критерієм t Стьюдента. Розходження вважали вірогідними при $P < 0,05$; тенденція до зміни показників визначалася при $0,05 < P < 0,1$.

Результати та їх обговорення

Рівень глікованого гемоглобіну на момент обстеження був вірогідно вищим порівняно зі здоровими ($4,6 \pm 0,2\%$) у хворих як 1-ї ($8,3 \pm 0,34\%$, $P < 0,001$), так і 2-ї ($7,7 \pm 0,11\%$, $P < 0,001$) груп. У 3 хворих 1-ї та 4 хворих 2-ї груп ЦД був у стані компенсації, 12 пацієнтів 1-ї та 11 – 2-ї груп перебували у стані декомпенсації, 4 хворих з 1-ї групи мали також кетоацидоз.

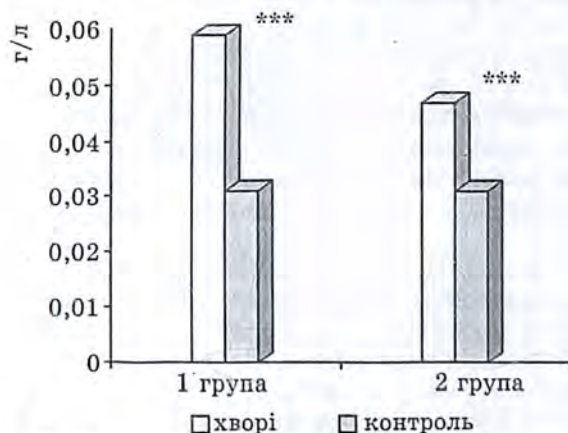
ОРС виявлено у 10 хворих 1-ї та 11 хворих 2-ї групи. Перший ступінь цього ускладнення встановлений у 1 хворого 1-ї групи. У 5 хворих 1-ї і 3 хворих 2-ї групи констатований другий ступінь ОРС, третій ступінь (контрактура Дюпюїтрена) виявлений у 4 хворих 1-ї та 8 хворих 2-ї групи. Потрібно відзначити, що ОРС було діагностовано у тих хворих, у яких тривалість ЦД

перевищувала 5 років, при цьому, чим більшою була тривалість захворювання, тим виразнішими були зміни суглобів (контрактуру Дюпюїтрена діагностовано у хворих із тривалістю ЦД від 12 до 41 року).

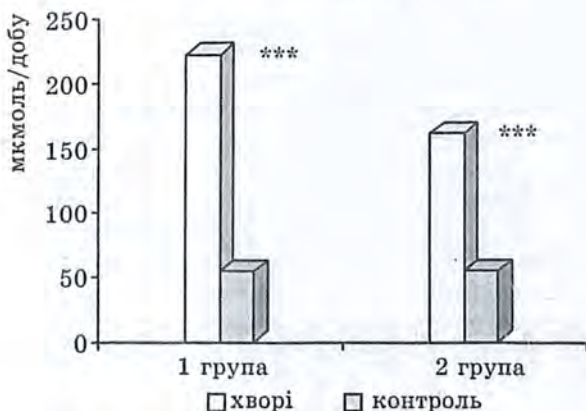
14 хворих 1-ї та 13 хворих 2-ї груп мали нефропатію, серед яких у 5 хворих 1-ї і 7 хворих 2-ї групи виявлено II–III стадії цього ускладнення; у 5 хворих 1-ї і 5 хворих 2-ї груп – IV стадію; у 4 хворих 1-ї і 1 хворого 2-ї груп діагностована хронічна ниркова недостатність I ступеня, тобто V стадія нефропатії. Діабетична ретинопатія виявлена у всіх хворих обох обстежених груп, із них у 8 хворих 1-ї та 7 хворих 2-ї груп вона була в проліферативній стадії, в інших – у препроліферативній.

Індивідуальні коливання рівня ГАГ у сироватці крові становили від 0,022 до 0,122 г/л у хворих 1-ї групи, від 0,022 до 0,099 г/л – в 2-й групі хворих. В осіб контрольної групи цей показник коливався від 0,017 до 0,069 г/л; в сечі індивідуальні коливання вмісту ГАГ були наступними: в 1-й групі – від 154 до 292 мкмоль/добу, в 2-й групі хворих – від 125 до 199 мкмоль/добу, в контрольній групі – від 41 до 72 мкмоль/добу.

Аналіз рівня ГАГ у сироватці крові та сечі виявив вірогідне ($P < 0,001$) підвищення показників в основних групах порівняно з контролем (мал. 1, 2). Так, у хворих 1-ї групи у сироватці крові середній рівень ГАГ дорівнює $0,059 \pm 0,008$ г/л, у хворих 2-ї групи – $0,046 \pm 0,006$ г/л, в осіб контрольної групи – $0,031 \pm 0,006$ г/л. В



Мал. 1. Рівень ГАГ у сироватці крові хворих на ЦД.



Мал. 2. Рівень ГАГ у сечі хворих на ЦД.

Примітка. *** – $P < 0,001$ – вірогідна статистична відмінність між основними та контрольною групами.

сечі цей показник становив у хворих 1-ї групи – 223 ± 17 мкмоль/добу, 2-ї групи – 161 ± 12 мкмоль/добу, тоді як у контрольній групі – $55,4 \pm 6,2$ мкмоль/добу.

Проаналізовано рівень глікозаміногліканів у сироватці крові та сечі хворих на ЦД залежно від стану його компенсації та ступеня вираженості того чи іншого ускладнення (табл.). Отримані дані показали, що рівень ГАГ істотно ($P < 0,001$) підвищений як у крові, так і в сечі у хворих обох груп, які мали ОРС, порівняно з обстеженими контрольної групи. У хворих, які не мали ОРС, порівняно з обстеженими контрольної групи показники ГАГ в сироватці крові вірогідно не відрізнялись, а в сечі встановлене суттєве підвищення їх рівня ($P < 0,001$), що свідчить про інтенсивний вихід ГАГ з організму.

При аналізі рівня ГАГ у хворих різних груп з наявністю ОРС та без нього встановлено, що у хворих без ОРС рівень ГАГ помітно ($P < 0,05$) вищий у 1-й групі (ЦД 1 типу) як в крові, так і в сечі порівняно з хворими 2-ї групи (ЦД 2 типу), тоді як при наявності ОРС зміни виявлені тільки відносно рівня ГАГ в сечі, який у хворих 1-ї групи значуще ($P < 0,05$) перевищує відповідні показники хворих 2-ї групи.

У хворих з препроліферативною стадією ретинопатії порівняно з контрольною групою виявлене суттєве ($P < 0,001$) підвищення рівня ГАГ сироватки крові в обстежених 2-ї групи, тоді як у сечі рівень ГАГ підвищений у хворих обох груп ($P < 0,001$; $P < 0,05$, відповідно).

У хворих з проліферативною ретинопатією в обох групах констатовано вірогідне підвищення рівня ГАГ як у сироватці крові, так і у сечі. Крім того, за наявності проліферативної стадії цього ускладнення, рівень ГАГ істотно вищий в обстежених обох груп як у крові, так і у сечі порівняно з хворими з препроліферативною ретинопатією ($P < 0,01$; $P < 0,001$, відповідно). У хворих з препроліферативною ретинопатією рівень ГАГ у сироватці крові суттєво ($P < 0,05$) вищий у 2-й групі хворих порівняно з першою, а в сечі значуще ($P < 0,05$) підвищення відмічено у хворих з проліферативною ретинопатією, що страждають на ЦД 2 типу.

За наявності нефропатії II–III ступеня помітне ($P < 0,01$) підвищення рівня ГАГ у сироватці крові виявлене тільки у хворих 1-ї групи, тоді як у сечі показники ГАГ були підвищені в обох групах ($P < 0,001$). У хворих з нефропатією IV–V ступеня значуще підвищення показників ГАГ констатовано і у крові ($P < 0,01$ – у 1-й, $P < 0,001$ – у 2-й групах), і у сечі ($P < 0,001$ – у 1-й та 2-й групах). Встановлене суттєве ($P < 0,05$) підвищення рівня ГАГ у сироватці крові хворих з нефропатією II–III ступеня у 1-й групі порівняно з хворими, які мають нефропатію II–III ступеня в 2-й групі, а також помітне ($P < 0,05$) підвищення ГАГ у сечі хворих 1-ї групи з нефропатією II–III ступеня порівняно з хворими цієї ж групи, які мають нефропатію IV–V ступеня.

При аналізі рівня ГАГ залежно від ступеня компенсації ЦД у обстежених хворих встановлене підвищення його у сироватці крові при компенсації ЦД в обох групах порівняно з контролем ($P < 0,001$, $P < 0,05$, відповідно), в стані декомпенсації ЦД суттєве підвищення констатоване тільки у хворих 1-ї групи ($P < 0,001$); у сечі ж істотне підвищення ГАГ виявлено тільки у хворих 1-ї групи як при компенсації ($P < 0,001$), так і при декомпенсації ($P < 0,001$) ЦД. Крім того, виявлено помітне ($P < 0,05$) підвищення рівня ГАГ у сироватці крові хворих 2-ї групи у стані компенсації ЦД відносно хворих цієї ж групи, які знаходились в стані декомпенсації ЦД, а також значуще ($P < 0,01$) підвищення ГАГ у сироватці крові хворих 1-ї групи відносно хворих 2-ї групи, які знаходилися в стані декомпенсації.

Таким чином, у хворих обох груп виявлено підвищення рівня ГАГ, більш виражене в обстежених 1-ї групи (при 1 типі ЦД). Підвищення рівня ГАГ у сироватці крові свідчить про посилений обмін з переважанням процесів дегенерації, а це, як відомо з літератури [10,11], обумовлює розвиток дистрофіч-

Таблиця. Рівень глікозаміноліканів у хворих на ЦД в залежності від компенсації і ступеня вираженості ускладнень

Клінічний стан	Сироватка крові, г/л		Сеча, мкмоль/добу	
	1 група	2 група	1 група	2 група
Контрольна група	0,0309±0,006	0,0309±0,006	55,4±6,2	55,4±6,2
Стан компенсації	0,058±0,002***	0,050±0,003**°	179,0±21,0***	179,0±15,0***
Стан декомпенсації	0,060±0,001***^~	0,035±0,002	195,0±15,0***	180,0±16,0***
Хворі без ОРС	0,058±0,02^	0,028±0,002	180,0±12,0***^	128,0±15,0***
Хворі з ОРС	0,062±0,002***°	0,054±0,004**°	251,0±22,0***^	195,0±14,0***°
Нефропатія II-III ст.	0,055±0,003***	0,043±0,004	273,0±37***°	195,0±20,0***
Нефропатія IV-V ст.	0,062±0,004***	0,051±0,005***	173,0±20,0***	161,0±14,08***
Прероліферативна ретинопатія	0,031±0,008^	0,055±0,001***	141,0±15,0***	134,0±32,0*
Проліферативна ретинопатія	0,061±0,006***°	0,062±0,001***°	193,0±18,0***°	259,0±17,0***° ^ ^

Примітки: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$ - статистична відмінність між показниками основних та контрольної груп; ° - $P < 0,05$, °° - $P < 0,01$, °°° - $P < 0,001$ - відмінність між показниками в кожній групі з однаковими ускладненнями різного ступеня; ^ - $P < 0,05$ - відмінність між показниками з однаковими ускладненнями в різних групах.

них змін в структурних компонентах сполучної тканини, оскільки саме ГАГ забезпечують її трофічну функцію за рахунок високої іонообмінної активності, здійснюючи транспорт солей, амінокислот та ліпідів, особливо в безсудинних брадітрофних тканинах: стінці судин, хрящах, рогівці [12]. Оскільки ГАГ є основним компонентом хрящової тканини, виконуючи її фізіологічні та біомеханічні функції, зміни їх рівня, відповідно, можуть призводити до порушень рухливості суглобів – одного з пізніх ускладнень ЦД. Можна припустити, що аналогічні зміни можуть також виникати в судинах сечовидільної системи при нефропатіях. Це підтверджують і дані літератури [13, 14], які свідчать, що гіперглікемія спричиняє зміну структури базальних мембран клубочків нирок, що супроводжується порушенням синтезу основних її компонентів – глікозаміногліканів. Це призводить до втрати зарядоселективності базальної мембрани, внаслідок чого молекули альбуміну проникають через нирковий фільтр, прискорюючи розвиток діабетичної нефропатії. Крім того, показано [15], що одним з механізмів виникнення діабетичної ретинопатії є порушення обміну глікозаміногліканів у судинах сітківки та сполучнотканинних прошарків ока, що підтверджують і наші дані, які можуть свідчити про можливу участь ГАГ у розвитку діабетичної ретинопатії.

Таким чином, аналіз отриманих даних дає можливість припустити, що при цукровому діабеті порушення обміну ГАГ сприяє розвитку синдрому обмеження рухливості суглобів, діабетичних ретино- і нефропатій – одних із пізніх ускладнень цукрового діабету.

Література

1. Rothschild В.М. Diabetes and arthritis // *Compr. Ther.* 1994, 20, N 6, 347–350.
2. Arkkila P.E.T., Kantola I.M., Viikari J.S. Limited joint mobility in type 1 diabetic patients: Correlation to other diabetic complications // *J. Intern. Med.* 1994, 236, N 2, 215–223.
3. Чепой В.М. Диагностика и лечение болезней суставов. М.: Медицина, 1990. 304 с.
4. Chammas M., Bousquet P., Renard F. et al. Dupuytren's disease, carpal tunnel syndrome, trigger finger and diabetes mellitus // *J. Hand. Surg. (Am.)*. 1995, 20, N 1, 109–114.
5. Остеоартроз. Консервативна терапія / За ред. М.О. Коржа, Н.В. Дедух, І.А. Зупанця. Харків: Прапор, 1999. 336 с.
6. Шумада И.В., Сулова О.Я., Стецура В.И. и др. Диагностика и лечение дегенеративно-дистрофических поражений суставов. К.: Здоров'я, 1990. 195 с.
7. Эндокринология / Под ред. А.Н.Лавина. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 1028 с.
8. Ремизов О.В., Мач Э.С., Пушкина О.В и др. Состояние костно-суставной системы при сахарном диабете у детей // *Остеопороз и остеопатии*. 1999, № 3, 18–22.
9. Кляцкин С.Л., Лифшиц Р.И. Определение гликозаминогликанов орциеновым методом в крови больных // *Лабор. дело*. 1989, № 10, С. 51–53.
10. Цурко В.В., Хитров Н.А. Остеоартроз // *Терап. архив*. 2000, № 5, 62–66.
11. Корж А.А., Коваленко В.Н., Корж Н.А. и др. Диагностика и консервативное лечение заболеваний и поврежденной опорно-двигательной системы: Справочник в 8-кн. Кн.3: Артриты. Харьков: Основа, 1998. 149с.
12. Справочник по ревматологии / Под ред. В.А.Насоновой. М.: Медицина, 1995. 270 с.
13. Шестакова М.В., Воронцов А.В., Чугунова Л.А., Дедов И.И. Гликозаминогликаны — новый подход к лечению диабетической нефропатии // *Клин. фармакол. терап.* 1997, № 1, 80–81.
14. Astbury C., Brid H.A., McLaren A.M., Robins S.O. Urinary excretion of pyridium crosslinks of collagen correlated with joint damage in arthritis // *Br. Rheumatol.* 1994, 33, N 1, 11–15.
15. Миленькая Т.М. Лечение больных с пролиферативной диабетической ретинопатией // *Сахарный диабет*. 1998, № 3, 17–22.

Уровень гликозаминогликанов в сыворотке крови и моче больных сахарным диабетом
В.Л.Орленко, С. Магомедов*, А.С. Ефимов
*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, 04114, Киев; *Институт травматологии и ортопедии АМН Украины, 01601 ГСП, Киев, Украина*

Исследован уровень общих гликозаминогликанов (ГАГ) в сыворотке крови и моче 30 больных сахарным диабетом (СД) и 25 лиц контрольной группы. Полученные данные свидетельствуют о нарушении содержания ГАГ у больных СД 1 и 2 типов. Выявлено достоверное повышение уровня ГАГ в сыворотке больных СД обоих типов, которые имели ограничение подвижности суставов по сравнению с данными в контрольной группе ($0,062 \pm 0,002$ г/л у больных СД 1 типа, $0,054 \pm 0,004$ г/л – у больных СД 2 типа против $0,031 \pm 0,006$ г/л в контрольной группе; $P < 0,001$, $P < 0,01$). Тем не менее у больных, которые не имели ограничения подвижности суставов, уровень ГАГ сравнительно с контрольной группой достоверно не отличался. Поскольку ГАГ являются основным компонентом хрящевой ткани и обеспечивают ее физиологические и биомеханические свойства, изменения их уровня соответственно приводят к нарушениям подвижности суставов – одного из поздних осложнений СД. Получены также данные о повышении уровня ГАГ у больных с диабетическими ретинопатиями и нефропатиями, что свидетельствует о возможном участии ГАГ в развитии этих осложнений.
Ключевые слова: сахарный диабет, гликозаминогликаны, синдром ограничения подвижности суставов, нефропатия, ретинопатия.

Level of glycosaminoglycans in blood serum and urine of patients with diabetes mellitus
V.L.Orlenko, S.Magomedov*, A.S.Yefimov
*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv; *Institute of Traumatology and Orthopedics of AMS, 01601 City Post Service, Kyiv, Ukraine*

Level of total glycosaminoglycans (GAG) in blood serum and urine of 30 patients with diabetes mellitus and 25 patients of control group were examined. Data obtained are indicative of disorder in the GAG content in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. A significant increase of GAG level in blood serum of patients with both types of diabetes mellitus who have limited mobility of joints (LMJ) comparing to data of control group ($0,062 \pm 0,002$ g/l in patients with type 1 diabetes mellitus, $0,054 \pm 0,004$ g/l in patients with type 2 diabetes mellitus versus $0,031 \pm 0,006$ g/l in control group; $P < 0,001$, $P < 0,01$) was revealed. Nevertheless no significant differences of GAG level between patients without LMJ as compared to control group were noted. As GAG are general component of cartilaginous tissue and determine its physiological and biomechanical characteristics, changes of their level result in disorders of joint mobility – one of late complications of diabetes mellitus. Also data on increased GAG level in patients with diabetic retinopathy and nephropathy indicate GAG involvement in the development of these complications.
Key words: diabetes mellitus, glycosaminoglycans, syndrome of limited mobility of joints, nephropathy, retinopathy.

(Надійшла 1.02.2002)

ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ ГЕМОПОЕТИЧНИМИ КЛІТИНАМИ ЕМБРІОНАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЛЮДИНИ

О.І.Смикодуб

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, 03110 Київ, Україна

Проводилось лікування анемічного синдрому у хворих на цукровий діабет 1 типу методом трансплантації суспензії ембріональної печінки людини, яка містить гемопоетичні стовбурові клітини. Показано позитивний вплив такої трансплантації на перебіг анемії у хворих жінок з інсулінзалежним цукровим діабетом і хронічною нирковою недостатністю та у пацієнток з іншими причинами анемії. Після трансплантації кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну починали вірогідно зростати вже через 2-4 тиж, причому виразність і тривалість ефекту відновлення кровотворення залежали від ступеня порушення функції нирок – результат лікування був кращим у хворих із початковою стадією ниркової недостатності. У групі хворих з хронічною недостатністю нирок I ступеня ефект тривав від 5 до 11 міс, а із недостатністю II ступеня – від 2 до 5 міс.

Ключові слова: анемія, цукровий діабет 1 типу, хронічна ниркова недостатність, гемопоетичні стовбурові клітини, ембріональна печінка людини.

Анемія різного ступеня вираженості, що часто спостерігається у хворих на інсулінзалежний цукровий діабет (1 тип), розвивається, як правило, при тривалому перебігу хвороби та значною мірою погіршує загальне самопочуття і фізичний стан хворих [1]. Анемічний синдром при цукровому діабеті 1 типу (ЦД-1) характеризується складністю патогенезу. Найчастішими є так звані ниркові анемії, головним чинником розвитку яких є відносна недостатність еритропоетину (ЕП). Причиною зменшення синтезу ЕП є прогресування діабетичної нефропатії, у походженні якої основну роль відіграють імунні та метаболічні порушення, що призводять до розвитку мікроангіопатій як основної причини зміни кровопостачання нирок і розвитку в них деструктивних процесів. Хворі часто мають схильність до кровотеч (унаслідок порушення згортання крові) і гемолізу, а також ознаки пригнічення кровотворення у кістковому мозку під дією уремічних токсинів.

Враховуючи здатність гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини (ГКЕПЛ) до відновлення гемопоезу, ми застосували трансплантацію ембріональних клітинних суспензій для лікування анемічного синдрому при ЦД-1. У віці 6-8 тиж гестації печінка є кровотворним органом, тому виготовлені ембріональні клітинні суспензії (ЕКС) містять значну кількість стовбурових клітин ембріонального гемопоезу. Вони залишаються жити в організмі реципієнта, дають нащадків і здатні диференціюватись в усі ростки кровотворення. Крім того, ЕКС містять у високій концентрації різноманітні цитокіни та біологічно активні речовини (еритропоетин, α -фетопротеїн, інтерлейкіни, інсуліноподібні речовини тощо), які виробляються ембріональними клітинами. ЕКС не викликають або викликають слабку імунну відповідь, що є результатом пізньої експресії головних антигенів гістосумісності. При застосуванні ЕКС досягається толерантність між HLA-несумісними клітинами донора та реципієнта [2].

Крім лікування хворих на цукровий діабет [3-6], ми маємо позитивний досвід здійснення трансплантацій хворим при апластичних анеміях, цитостатичній хворобі, гострих лейкозах, солідних пухлинах, синдромі набутого імунодефіциту, вторинних імунодефіцитних станах і таких автоімунних захворюваннях, як неспецифічний виразковий коліт, ревматоїдний артрит, псоріаз [7-9].

Матеріали та методи

Ми обстежували дві групи хворих на ЦД 1 типу зі стійким анемічним синдромом.

У хворих першої групи (41 жінка) головною причиною розвитку анемії вважали діабетичну нефропатію, оскільки не було зареєстровано супутніх захворювань або крововтрат, здатних слугувати причиною розвитку анемії. За ступенем тяжкості хронічної ниркової недостатності (ХНН) 1 група була розділена на дві підгрупи.

У другій групі (31 хвора) анемічний синдром виступав у якості супутнього діагнозу, бо не був прямим наслідком діабету.

Підгрупа 1А (21 хвора на ЦД 1 типу з ренальною анемією, ХНН I ступеня). Дослідна група даної підгрупи складалася з 8 жінок, хворих на ЦД, у віці від 24 до 41 років (у середньому – 29,1±2,4 років). До неї увійшли хворі з тяжкими ускладненнями ЦД: універсальною діабетичною мікро- та макроангіопатією, діабетичною нефропатією III стадії, ХНН I ступеня. Усі пацієнтки дослідної групи мали анемію легкого та середнього ступеня тяжкості, тривалість анемії – від 4 до 36 міс (у середньому – 16,2±5,8 міс). Контрольну групу цієї підгрупи склали 13 жінок у віці від 22 до 38 років (у середньому – 27,1±2,3 років), репрезентативних за віком, тривалістю захворювання, основними клініко-лабораторними проявами ЦД.

Підгрупа 1В (20 хворих на ЦД 1 типу із ренальною анемією, ХНН II ступеня). Дослідну групу склали 11 жінок з ЦД у віці від 33 до 48 років (у середньому – 36,4±3,6 роки). Анемія у них тривала від 4 до 36 міс (у середньому – 16,8±5,4 міс), ХНН – від 6 до 12 міс (у середньому – 8,62±1,04 міс). До контрольної групи увійшли 9 хворих у віці від 25 до 34 років (у середньому – 32,2±2,3 роки), подібних за віком, тривалістю захворювання і клініко-лабораторними показниками.

Група 2 (31 хвора на ЦД 1 типу з анемією іншого генезу). У дослідну 2-гу групу увійшли 17 жінок з ЦД у віці від 29 до 51 року (у середньому – 38,2±4,1 років) з тривалістю анемії від 4 до 19 міс (у середньому – 8,61±1,67 міс). Із них у 11 жінок було діагностовано хронічну постгеморагічну залізодефіцитну анемію, що розвинулася в результаті маткових крововтрат, пов'язаних із порушенням менструального циклу та у результаті гормональних порушень клімактеричного періоду; у 4 жінок був виявлений хронічний гастрит із зниженою кислотоутворюючою функцією шлунка, у 2 пацієнток – хронічний атрофічний гастрит. В усіх випадках анемія не піддавалася лікуванню традиційними засобами.

Контрольну 2-гу групу склали 14 хворих у віці від 26 до 39 років (у середньому – 31,9±3,6 років), подібних за віком, тривалістю та клініко-лабораторними проявами захворювання (8 жінок – із хронічними постгеморагічними анеміями і 6 – з хронічним гастритом і зниженою кислотоутворюючою функцією шлунка).

Ембріони 6-8 тиж гестації отримували під час медичних абортів за соціальними показаннями в гінекологічних стаціонарах м. Києва від здорових жінок, попередньо обстежених на наявність вірусних та гемічних інфекцій. Пренатальне обстеження донора ембріонального матеріалу включало дослідження на сифіліс, ВІЛ-інфекцію, вірусні гепатити В і С, токсоплазмоз, цитомегаловірус. Фетальна діагностика матеріалу включала ВІЛ-інфекцію, вірусні гепатити В і С, токсоплазмоз, цитомегаловірус, віруси краснухи, герпесу та Епштейна-Барр. Кров донорів досліджувалась також на ВІЛ-інфекцію через 90 днів після проведеної операції переривання вагітності.

Приготування клітинних суспензій здійснювалось згідно з загальноприйнятою технологією, яка включала наступні етапи: вилучення ембріональної печінки, гомогенізація, фільтрація через фільтри для переливання крові та ін'єкційні голки чим раз меншого діаметру. Як криопротектор використовували 5% диметилсульфоксид (ДМСО). Контейнери з суспензією об'ємом від 0,5 до 1 мл заморозували до -196°C за програмою в камері програмного заморозувача Kryol10 ("Messer Griesheim" GmbH). Кріоконсервовані суспензії зберігали у банку ембріональних тканин в рідкому азоті при температурі -196°C.

Тестування функціонального стану кріоконсервованих клітинних суспензій робили у розмороженій порції (0,5 мл) традиційними способами: визначали загальну кількість ядровмістних клітин в 1 мл (клітинним аналізатором або візуально під мікроскопом у камері Горяєва); кількість колонієутворюючих одиниць гранулоцит-макрофагальних (КУО-ГМ в 1 мл) – методом клонування КУО в метилцелюлозі [10]; кількість колонієутворюючих одиниць гранулоцит-еритроцит-моноцит/макрофаг-мегакаріоцитарних (КУО-ГЕММ в 1 мл) – таким самим методом клонування КУО в метилцелюлозі [10]; кількість CD34+ – ранніх попередників гемопоезу – за допомогою тесту непрямої флуоресценції з панелями моноклональних антитіл фірми "Сорбент" (Росія).

Розморожену суспензію клітин вводили внутрішньовенно через систему для переливання кровозамінників у фізіологічному розчині об'ємом до 100 мл зі швидкістю 20-40 крапель за хвилину. Перед введенням клітин вводили внутрішньовенно розчин дімедролу 10 мг та преднізолону 30 мг. Для трансплантації ГКЕПД підбирали ембріональну

клітинну суспензію, що містила клітини віком від 6 до 8 тиж гестації (в середньому – $7,42 \pm 0,61$ тиж). Об'єм клітинної суспензії, що вводився, складав $0,5-3,0$ мл (в середньому – $2,13 \pm 0,24$ мл) з кількістю ядровмістних клітин – $0,1-3,5 \times 10^8$ /мл, вмістом КУО-ГМ – $0,1-2,4 \times 10^5$ /мл, вмістом КУО-ГЕММ – $0,01-0,4 \times 10^5$ /мл, вмістом CD34+ – $2-14 \times 10^6$ /мл.

Субпопуляції імунокомпетентних клітин вивчали методом лазерної проточної цитофлуориметрії. Дослідження здійснювали за допомогою непрямого імуофлуоресцентного тесту з панелями моноклональних антитіл серії Leu ("Becton Dickinson", США), які виявляють поверхневі антигени кластерів CD3, CD4, CD8, CD22. Для дослідження використовували лазерний проточний цитофлуориметр Facstar Plus ("Becton Dickinson", США), оснащений комп'ютером HP-310, за допомогою лазера "Інова-90" 200 мВт. Обробка даних проводилась за програмою Facstar Plus.

Цитологічне визначення еритроцитів, що містять фетальний гемоглобін (HbF), проводилося за методом E.Kleinhauer, K.Betke [5]. Висновок про функціонування ембріональної тканини в організмі реципієнта робили за збільшенням у мазках периферичної крові кількості еритроцитів, що містили фетальний гемоглобін.

Отримані дані комплексного обстеження аналізувалися за методом варіаційної статистики за допомогою статистичного пакету CSS (Complete Statistical System). Для оцінки статистичної вірогідності різниці використовували критерій t Ст'юдента [11].

Результати та їх обговорення

Через 2-9 днів після проведеної трансплантації ембріональних суспензій у 7 хворих дослідної групи підгрупи 1А спостерігався синдром раннього посттрансплантаційного покращення [12]. Він проявлявся поліпшенням загального стану, емоційним підйомом, зменшенням депресивних ознак, зміцненням віри у видужання. Хворі відзначали поліпшення апетиту, сну, підвищення рухової активності та працездатності.

У всіх хворих відзначено ефект відновлення кровотворення. У першу добу спостерігали тенденцію до зниження кількості еритроцитів і гемоглобіну. Починаючи з 4-7 доби ці показники поступово підвищувалися з максимумом через 2-4 тиж: еритроцити в середньому складали $3,89 \pm 0,07 \times 10^{12}$ /л і гемоглобін – $123,9 \pm 5,09$ г/л (зростання на 25,9% і 27,6%, відповідно). Тривалість ефекту спостерігали до 11 міс (табл.). На 4-7 добу відзначене вірогідне збільшення вмісту ретикулоцитів із максимумом через 8-14 діб. Змін рівня лейкоцитів і тромбоцитів не було (коливання в межах норми).

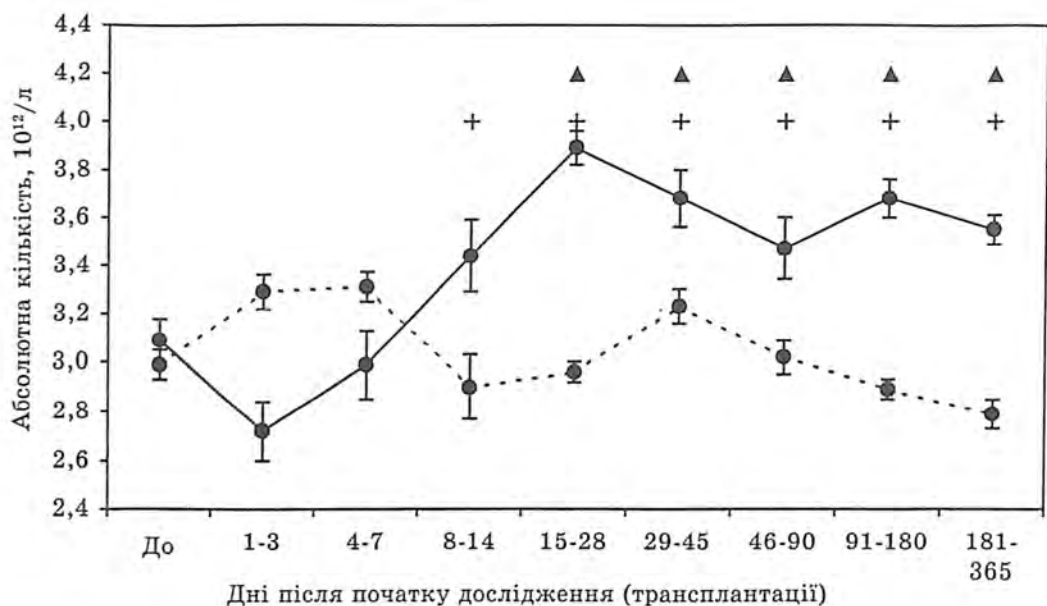
У хворих контрольної групи статистично вірогідних змін рівня гемоглобіну і ретикулоцитів протягом 12 міс спостереження відзначено не було. Після 1,5 міс нагляду помічене поступове зниження рівня еритроцитів периферичної крові (мал. 1, 2).

Крім відновлювального впливу на еритропоез, трансплантація ГКЕПЛ викликала ряд інших позитивних клініко-лабораторних змін. Починаючи з першого тижня спостерігалось зниження добової протеїнурії з $1,92 \pm 0,41$ г/добу до $0,89 \pm 0,30$ г/добу. Через 8-14 діб це зниження стало статистично вірогідним – $0,52 \pm 0,05$ г/добу ($P < 0,05$) і утримувалося протягом 1,5-2 міс після трансплантації. Крім того, через 1-2 тиж в аналізах сечі спостерігалось вірогідне зниження кількості гіалінових і зернистих циліндрів, зменшення кількості еритроцитів.

У дослідній групі підгрупи 1Б синдром раннього посттрансплантаційного покращення спостерігався у 8 пацієнток. У першу добу незначно знижувався рівень гемоглобіну та еритроцитів периферичної крові (у середньому на 11,0% і 9,8%, відповідно), різниця невірогідна. Через тиждень спостерігали вірогідне підвищення цих показників порівняно з вихідними із максимальним збільшенням через 15-28 діб: еритроцитів – до $3,51 \pm 0,18 \times 10^{12}$ /л ($P < 0,05$), гемоглобіну – до $108,8 \pm 4,22$ г/л, тобто відповідно на 48,1% і 37,0% ($P < 0,05$). Надалі поступово знижувалися рівні еритроцитів і гемоглобіну, однак навіть через 6 міс їх вміст був вірогідно вищий за вихідний. Кількість ретикулоцитів периферичної крові збільшувалась поступово з першої доби, вірогідні зміни

Таблиця. Динаміка показників периферичної крові у хворих з анемією при ЦД 1 типу

Дні після трансплантації	Параметр	Група 1А				Група 1Б				Група 2			
		Дослідна		Контрольна		Дослідна		Контрольна		Дослідна		Контрольна	
		Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	Гемоглобін, г/л
До	М	3,09	97,1	2,99	93,4	2,37	79,4	2,46	79,68	3,12	95,3	3,30	100,2
	м	0,09	5,18	0,06	3,36	0,10	1,82	0,13	6,09	0,11	5,29	0,06	3,30
1-3	М	2,72	86,4	3,29	105,7	2,11	71,6	2,65	83,79	2,71	88,2	3,32	103,7
	м	0,12	5,66	0,07	2,77	0,12	2,50	0,16	4,10	0,12	6,08	0,07	1,27
4-7	М	2,99	96,8	3,31	104,3	2,55	82,6	2,68	86,52	3,30	103,8	3,03	97,3
	м	0,14	4,41	0,06	3,94	0,19	3,68	0,17	5,86	0,13	4,33	0,06	4,02
8-14	М	3,44	110,8	2,90	96,0	3,19	101,2	2,36	77,18	3,48	108,7	2,90	98,0
	м	0,15	4,77	0,13	4,40	0,28	6,41	0,16	4,90	0,14	3,33	0,14	5,05
15-28	М	3,89	123,9	2,96	98,5	3,51	108,8	2,42	77,57	3,51	115,6	3,17	105,7
	м	0,07	5,09	0,04	1,68	0,18	4,22	0,14	4,41	0,07	5,19	0,04	1,65
29-45	М	3,68	114,1	3,23	103,5	3,24	99,3	2,49	82,11	3,68	116,4	2,97	101,6
	м	0,12	4,51	0,07	2,31	0,20	4,17	0,15	4,31	0,12	4,84	0,07	2,16
46-90	М	3,47	111,7	3,02	97,4	2,90	92,2	2,47	81,63	3,83	119,8	2,88	90,9
	м	0,13	3,47	0,07	3,36	0,14	3,26	0,11	2,40	0,12	3,40	0,08	3,43
91-180	М	3,68	117,7	2,89	92,7	2,84	94,1	2,21	71,52	3,72	115,5	2,89	94,7
	м	0,08	3,26	0,04	2,40	0,08	1,79	0,07	3,84	0,08	3,04	0,04	2,58
181-365	М	3,55	113,4	2,79	89,6	2,78	88,4	2,12	69,12	3,24	105,8	3,09	96,1
	м	0,06	2,21	0,06	3,57	0,11	4,32	0,11	3,15	0,06	2,25	0,06	3,50



Мал. 1. Вміст еритроцитів у хворих з анемією, діабетичною нефропатією, ХНН I ступеня (група 1А).

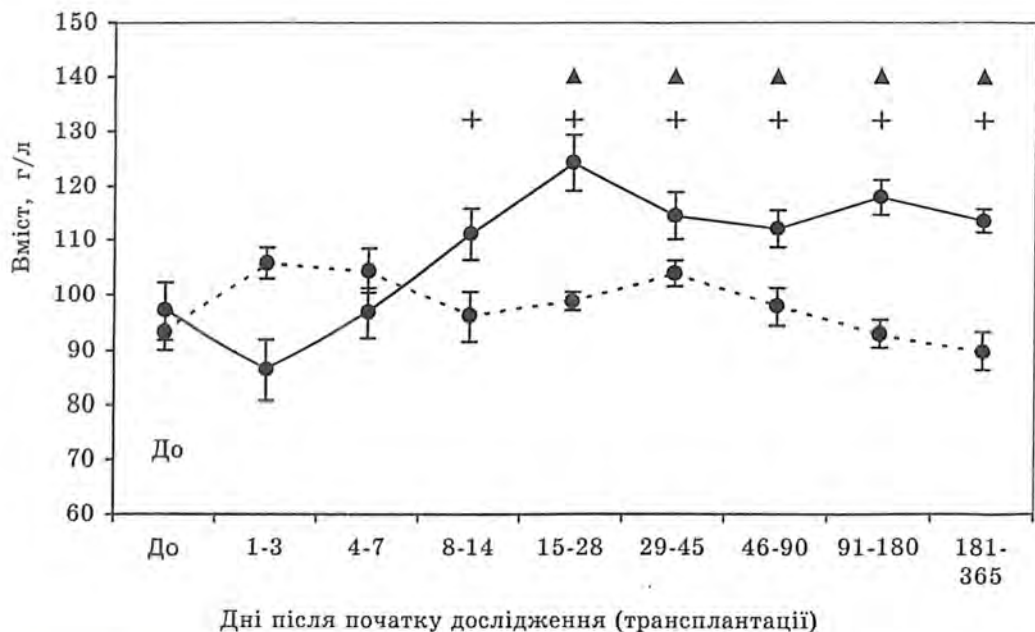
Тут і на мал. 2:

—●— М дослідної групи

- -●- - М контрольної групи

▲ - P<0,05 порівняно з вихідними даними

+ - P<0,05 порівняно з контролем



Мал. 2. Вміст гемоглобіну у хворих з анемією, діабетичною нефропатією, ХНН I ступеня (група 1А).

спостерігали через 1 тиж, максимальне збільшення – через 2-4 тиж. Протягом усього терміну нагляду в мазках периферичної крові хворих дослідної групи виявлявся фетальний гемоглобін. Змін вмісту тромбоцитів і лейкоцитів периферичної крові не виявлено, їх рівень залишався в межах норми. У контрольній групі не спостерігали підвищення рівня еритроцитів та гемоглобіну периферичної крові.

У 11 хворих групи 2 спостерігався синдром раннього посттрансплантаційного покращення. У всіх пацієнток даної групи відзначався виражений ефект відновлення кровотворення. У першу добу відмічено зниження кількості еритроцитів і гемоглобіну (на 13,1% і 7,4%, відповідно). Однак ці показники поступово підвищувалися, починаючи з 4-7 доби, і досягли максимуму через 1,5-3 міс (у середньому – $3,83 \pm 0,12 \times 10^{12}/л$ і $119,8 \pm 3,4$ г/л, відповідно). Ефект тривав до 6 міс. На 4-7 добу відзначалося вірогідне збільшення вмісту ретикулоцитів із максимумом через 8-14 діб. Фетальний гемоглобін виявляли протягом усього терміну спостереження. У хворих контрольної групи статистично вірогідних змін рівня гемоглобіну та ретикулоцитів протягом строку спостереження відзначено не було.

Таким чином, трансплантація ГКЕПЛ дозволяє відновити показники червоної крові у хворих з анемічним синдромом при діабетичній нефропатії III стадії з хронічною нирковою недостатністю I-II ступеня. Показники еритроцитів і гемоглобіну відновлюються через 30-45 днів після трансплантації з подальшою стабілізацією їх рівня у термін від 2 до 11 міс.

Ефект повного або часткового відновлення кровотворення, що спостерігається у хворих на діабет із стійким анемічним синдромом, може бути результатом дії декількох чинників. Головну роль, очевидно, відіграє синтез ембріональними клітинами ЕП, що включається в регуляцію еритропоезу і заповнює в такий спосіб недостатність власного ЕП. Відбувається також відновлення клітинної маси, зокрема, кількості еритроцитів за рахунок проліферації трансплантованих ембріональних стовбурових клітин. Про це свідчить стійке виявлення протягом декількох місяців у периферичній крові хворих еритроцитів, що містять фетальний гемоглобін. Крім того, можна припустити, що значний вплив на еритропоез справляє цитокінетичний каскад, що запускається біологічно активними речовинами, які містяться в ембріональних суспензіях.

Цікавим спостереженням є тимчасове зниження кількості еритроцитів і гемоглобіну в перші 3-8 днів після трансплантації. Це явище ми спостерігали також після введення клітинних суспензій при лікуванні інших захворювань і відносимо його на рахунок перерозподілу та депонування еритроцитів.

Дані, наведені у статті, лягли в основу патенту України [10]. Патенти одержані також у Росії [13] та Греції [14].

Автор статті висловлює вдячність академіку Єфімову А. С. та к. м. н. Новицькій А. В. – співавторам цього методу [10-14].

Висновок

Трансплантація ГКЕПЛ справляє позитивний вплив на перебіг анемічного синдрому у хворих на ЦД 1 типу, зокрема, при вторинних еритропоетинзалежних анеміях, що зустрічаються при діабетичній нефропатії; одночасно у цих хворих поліпшується функціональний стан нирок.

Література

1. Єфімов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 319 с
2. Fine A. Human fetal tissue research: practice, prospects and policy // Cell Transplantation. 1994, 3, N2, 113-145.
3. Новицька А.В. Лікування хворих на цукровий діабет з імунними та гематологічними

- порушеннями гемопоетичними клітинами ембріональної печінки людини: Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 2000.
- Smikodoub A.I., Novitskaya A.V., Yefimov A.S. Experience in treatment of patients suffering from diabetes mellitus with the use of fetal cell suspensions // Cell Transplantation. 1999, 8, N 2.
 - Новицька А.В. Застосування гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини в лікуванні анемічного синдрому у хворих на цукровий діабет, ускладнений діабетичним гломерулосклерозом, хронічною нирковою недостатністю // Український науково-медичний молодіжний журнал. 1999, № 1-2, 36-40.
 - Новицька А.В., Смикодуб О.І., Єфімов А.С. Застосування ембріональних клітинних суспензій у хворих на цукровий діабет // Матер. 14-го з'їзду терапевтів України. К., 1998, 554-556.
 - Смикодуб О.І. Клітинна терапія – сучасний напрямок імунотерапії в онкологічній практиці // Імунотерапія при лікуванні злоякісних новоутворень: Матер. наук.-практ. конф. К., 1998, 115-121.
 - Бушнева В.А. Лечение больных с неспецифическим язвенным колитом, осложненным анемией, эмбриональными клеточными суспензиями, содержащими стволовые клетки гемопоэза // Сучасна гастроентерологія. 2001, № 2, 64-68.
 - Демчук М.П. Використання гемопоетичних стовбурних клітин для лікування хворих на ревматоїдний артрит // Тези VIII Конгр. світової федерації укр. лікарських товариств. Львів, 2000, с. 373.
 - Смикодуб О. І., Єфімов А. С., Новицька А. В. Лікарський препарат імуноригуючої дії на основі клітинної суспензії, спосіб лікування цукрового діабету з використанням цього препарату: Патент на винахід № 27048 від 28.02.2000. Держпатент, Україна.
 - Єфімов А.С., Смикодуб О.І., Новицька А.В. Лікування хворих з вперше виявленим інсулінозалежним цукровим діабетом гемопоетичними клітинами ембріональної печінки: Метод. рекоменд. К., 2000.
 - Смикодуб О.І. Клітинна терапія – новий напрямок в клініці внутрішніх хвороб // Матер. 14-го з'їзду терапевтів України. К., 1998, 586-588.
 - Єфімов А.С., Смикодуб А.И., Новицкая А.В. Лекарственный препарат иммунокорректирующего действия на основе клеточной суспензии и способ лечения сахарного диабета с использованием этого препарата: Патент на изобретение № 2126260 от 20 февраля 1999 г. Российское агентство по патентам и товарным знакам.
 - Efimov A.S., Novitskaya A.V., Smikodub A.I. Medical preparation based on fetal cell suspension having immunocorrecting effect and method of sugar diabetes treatment with the use of said preparation: Greece patent certificate N 1002968. Date of patent: Sep. 9, 1998. Industrial property organization.

Лечение анемии у больных сахарным диабетом 1 типа гемопоэтическими клетками эмбриональной печени человека

А.А.Смикодуб

Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, 03110 Киев, Украина

Проводилось лечение анемического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа методом трансплантации суспензии эмбриональной печени человека, содержащей гемопоэтические стволовые клетки. Показано положительное влияние трансплантации на течение анемии у женщин с диабетом и хронической почечной недостаточностью I и II степени, а также у пациенток с другими причинами анемий.

Количество эритроцитов и содержание гемоглобина начинало достоверно возрастать уже через 2-4 нед, причем выраженность эффекта восстановления кроветворения зависело от степени нарушения функции почек – результат лечения был лучшим у больных с начальной стадией почечной недостаточности. Так, в группе с ХПН I степени эффект продолжался от 5 до 11 мес, а с ХПН II степени – от 2 до 5 мес.

Ключевые слова: анемия, сахарный диабет 1 типа, хроническая почечная недостаточность, гемопоэтические стволовые клетки, эмбриональная печень человека.

Treatment of anemia with hematopoietic cells of human embryonic liver in type 1 diabetes mellitus

A.I.Smykodoub

O.O.Bogomolets National Medical University, 03110 Kyiv, Ukraine

Anemic syndrome in type 1 diabetes mellitus was treated by transplantation of suspension of embryonic human fetal liver containing hematopoietic stem cells.

Positive effect of transplantation of embryonic suspensions on anemia progression was observed in women with diabetes mellitus and grade I and II chronic renal failure and also in patients with anemias of different origin.

Levels of erythrocytes and hemoglobin increased significantly in 2-4 weeks after transplantation. The duration and manifestation of the effect of hematological recovery after transplantation of hematopoietic cells of human embryonic liver depend on severity of renal damage: the results are better in patients with the first stages of renal failure. Thus, in patients with grade I chronic renal failure the effect persisted from 5 to 11 months, and with grade II – from 2 to 5 months.

Key words: anemia, type 1 diabetes mellitus, chronic renal failure, hematopoietic stem cells, human embryonic liver.

(Надійшла 22.11.2001)

ОСЕРЕДКОВІ ПОГЛИНУТІ ДОЗИ В ЗАЛИШКОВІЙ ТКАНИНІ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ І РЕГІОНАРНИХ МЕТАСТАЗАХ ПРИ РАДІОЙОДОТЕРАПІЇ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ФОРМ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Д.О.Джу́жа

Інститут онкології АМН України, 03022 Київ, Україна

Проведено аналіз осередкових поглинутих доз (ОПД) в залишковій тканині щитоподібної залози (ЗТЩЗ) і регіонарних метастазах після радіойодотерапії (РЙТ) у 221 хворого, що отримали комбіноване лікування з приводу диференційованих форм раку щитоподібної залози (ДФРЩЗ). ОПД визначалися відповідно до рекомендацій Комітету з медичних внутрішніх радіаційних доз. Величини ОПД в ЗТЩЗ в середньому дорівнювали $125,9 \pm 8,6$ Гр і характеризувалися значними коливаннями – від 1,8 до 1373,4 Гр. Позитивний ефект після першого курсу РЙТ спостерігався у 77,4 % хворих при середній ОПД $147,0 \pm 13,3$ Гр. При ОПД більш ніж 300 Гр абляція ЗТЩЗ відмічалась більш ніж в 90 % випадків. Встановлено вірогідну кореляцію між ОПД та частотою повної абляції ($r=0,84$, $P<0,01$). При проведенні другого курсу РЙТ відмічається значне зниження величин ОПД ($P<0,01$). Проведення третього курсу призводить, як правило, до подальшого зниження ОПД, які приймають дуже низькі значення. Це зумовлює необхідність планування лікувальних активностей таким чином, щоб мати позитивний ефект після першого курсу РЙТ.

Ключові слова: диференційовані форми раку щитоподібної залози, радіойодотерапія, осередкові поглинуті дози.

Одними з чинників, що впливають на ефективність застосування радіойодотерапії при комбінованому лікуванні диференційованих форм раку щитоподібної залози, є осередкові поглинуті дози в ділянках залишкової тканини щитоподібної залози і метастазах [1, 2]. Визначення ОПД дозволяє оптимізувати призначення лікувальних активностей, оцінювати доцільність призначення повторних курсів РЙТ і, вірогідно, прогнозувати результати лікування.

У вітчизняній літературі немає детального аналізу ОПД при РЙТ ДФРЩЗ, який би базувався на рекомендаціях Комітету з медичних внутрішніх радіаційних доз і був виконаний на великому фактичному матеріалі хворих ДФРЩЗ, що захворіли після Чорнобильської катастрофи.

Ця робота проведена з метою оцінки величин ОПД в залежності від ефекту лікування, особливостей ЗТЩЗ і регіонарних метастазів.

Матеріали і методи

Аналіз ОПД після РЙТ проведено у 221 хворого, які одержували комбіноване лікування з приводу ДФРЩЗ, у тому числі 40 чоловіків віком від 33 до 73 років (середній вік – $47,4 \pm 1,53$ роки) і 181 жінка віком від 25 до 74 років (середній вік – $47,28 \pm 0,7$ роки). Всі діагнози верифіковано гістологічно: папілярний рак визначено в 66,1% спостережень, фолікулярний варіант папілярного раку – в 17,2%, фолікулярний рак – в 14,9%, фолікулярний низькодиференційований – в 1,4%, рак з клітин Гюртля – в 0,4%. Хворі з $T_{1-2}N_0$ складали 25,9%, з $T_{1-2}N_{1ab}$ – 31,0%, з $T_{3-4}N_0$ – 13,2%, з $T_{3-4}N_{1ab}$ – 29,9%.

За даними динамічної скінтиграфії (ДС) тільки ЗТЩЗ визначалась у 174 (78,8%) хворих: у 55 випадках визначали одну ділянку залишкової тканини, в 83 – дві, в 36 – три і більше. ЗТЩЗ та метастазування в лімфовузлах ший і середостіння діагностовано в 35 (15,8 %) пацієнтів. Метастази у середостіння і ЗТЩЗ визначалися у 7 хворих, в 6 спостереженнях вони поєднувалися з ураженням шийних лімфовузлів. Віддалені мета-

стази діагностовано у 12 (5,4%) пацієнтів: в 9 спостереженнях – в легені, в 2 – у кістки і в 1 – у піднебіння. В усіх випадках віддаленого метастазування визначалась ЗТЩЗ, в 6 – метастази в шийні лімфовузли.

На першому етапі лікування у більшості хворих (84,2%) була виконана тиреоїдектомія, в 3,1% спостережень – субтотальна резекція щитоподібної залози, в 0,9% – гемітиреоїдектомія. В 11,2% випадків проведена реоперація – остаточна тиреоїдектомія після первинних гемітиреоїдектомій або субтотальних резекцій. Через 4-6 тиж після хірургічного втручання проводилась діагностична скінтиграфія з 70-80 МБк йодиду натрію, міченого ^{131}I , на гамма-камері "MB9200", поєднаною з комп'ютерно-скінтиграфічною системою "Microsegams" (Угорщина). РІТ здійснювалась емпіричними або розрахунковими активностями у межах 1,9-4,7 ГБк. На 4-й день після прийому лікувальних активностей призначалась супресивна гормонотерапія L-тироксинам із розрахунку 2,5 мкг/кг. Контрольна скінтиграфія виконувалась через 4-6 міс після РІТ і відміни гормонотерапії на 4 тиж. Абляція вважалась повною, якщо при двох послідовних контрольних скінтиграфіях не виявлялись ділянки гіперфіксації РФП. При необхідності призначались повторні курси РІТ.

Поглинуті дози в ділянках ЗТЩЗ і регіонарних метастазах визначались відповідно до рекомендацій Комітету з медичних внутрішніх радіаційних доз за формулою [3]:

$$D_{\text{ther}} = \frac{0,1187 \int A(t) dt}{m},$$

де D_{ther} – поглинута доза в ділянці гіперфіксації РФП після РІТ, Гр;
 $A(t) dt$ – інтеграл активності в ділянці гіперфіксації РФП, МБк · год;
 m – маса тканини ділянки гіперфіксації РФП, г.

Для розрахунку поглинутих доз вимірювання активності в осередку гіперфіксації РФП проводились через 1 добу після прийому РФП протягом 6 днів щоденно. При розрахунку інтеграла активності для екстраполяції використовувався відрізок кривої між вимірюваннями через 3 і 6 діб. Маса тканини ділянок гіперфіксації РФП визначалась, виходячи з об'єму розподілу радіоїоду, при цьому питома вага тканини дорівнювала 1 г/см³ [4].

Паралельно для 128 ділянок гіперфіксації РФП в ділянці ший поглинуті дози розраховувались за спрощеною формулою, запропонованою А.М. Кронгаузом зі співавт. [5]:

$$D = 4,05 \times A \times T_{1/2} / m,$$

де D – поглинута доза, Гр;
 A – активність ^{131}I в ділянці гіперфіксації РФП через 24 год після введення, МБк;
 $T_{1/2}$ – період напіввиведення ^{131}I з ділянки гіперфіксації РФП, дні;
 m – маса тканини ділянки гіперфіксації РФП, г.

Для обробки одержаних даних використовувались пакети програм "CurveExpert 1.34", "SPSS 8.0".

Результати та їх обговорення

Зіставлення результатів розрахунку ОПД за формулою, рекомендованою Комітетом з медичних внутрішніх радіаційних доз, і методикою, запропонованою А.Н. Кронгаузом, показало, що розбіжність між даними складає 20,6±1,5% з коливаннями від 0 до 86,5%. Як правило, при застосуванні формули Кронгауза відзначалась тенденція до завищення ОПД при значеннях понад 500 Гр і заниження – при дозах менше ніж 10-20 Гр.

Середня ОПД в ділянках ЗТЩЗ складала 125,9±8,6 Гр, значення створюваних поглинутих доз коливались від 1,8 до 1373,4 Гр. Позитивний ефект після першого курсу РІТ був одержаний у 77,4% хворих, досягнута повна абляція 78% усіх ділянок ЗТЩЗ. Середня ОПД при повній абляції складала 147,0±13,3 Гр при значеннях створюваних поглинутих доз від 1,8 до 1373,4 Гр. У випадку відсутності ефекту після першого курсу РІТ або частковій абляції середня ОПД складала 66,5±11,4 Гр, коливання величин створюваних ОПД були в межах від 4,1 до 654 Гр. Розбіжність між середніми ОПД при повній абляції і неефективному першому курсі РІТ була вірогідною ($P < 0,001$).

Середня ОПД в метастазах в шийних лімфовузлах складала $58,7 \pm 13,5$ Гр ($n = 39$) з коливаннями від 6,0 до 285,3 Гр. Позитивний ефект після першого курсу РЙТ спостерігався у 82% випадків при середній ОПД $61,0 \pm 13,9$ Гр зі значеннями від 6,2 до 285,3 Гр. Середня ОПД при неефективному першому курсі – $57,2 \pm 23,5$ Гр ($n = 7$). Розбіжності між середніми невірні.

Середня ОПД в уражених лімфовузлах середостіння при позитивному ефекті після першого курсу РЙТ дорівнювала $143,2 \pm 39,6$ Гр ($n = 6$) з коливаннями від 32,8 до 297,0 Гр.

Така велика розбіжність значень ОПД в уражених лімфовузлах, очевидно, вказує на особливе значення ступеня диференціювання та індивідуальної радіочутливості пухлинної тканини для девіталізації регіонарних метастазів.

В спостереженнях з однією ділянкою ЗТЩЗ повна абляція після першого курсу РЙТ досягалась при середній ОПД в $161,0 \pm 41,9$ Гр, з двома ділянками – при $118,7 \pm 19,3$ Гр, з трьома і більше ділянками ЗТЩЗ – при $136,2 \pm 19,8$ Гр. Таким чином, відзначається тенденція до зниження середніх ОПД при збільшенні кількості ділянок ЗТЩЗ, проте розбіжність між середніми невірні. Очевидно, це зумовлюється додатковим взаємним опроміненням ділянок гіперфіксації ^{131}I .

При проведенні повторних курсів РЙТ поглинуті дози в ділянках ЗТЩЗ, як правило, знижувались від курсу до курсу. В групі з 16 хворих з повторними курсами РЙТ середня ОПД після першого курсу складала $135,6 \pm 32,7$ Гр, після другого – $17,3 \pm 3,6$ Гр, після третього – $11,6 \pm 3,6$ Гр. Розбіжність була значущою між ОПД після першого і другого курсів ($P < 0,01$) і не була суттєвою між другим і третім курсами. ОПД після другого і третього курсів по відношенню до ОПД після першого курсу були знижені в середньому на $75,0 \pm 6,6$ % і $93,2 \pm 2,4$ %, відповідно. ОПД після третього курсу були меншими ніж поглинуті дози другого курсу на $27,2 \pm 2,4$ %. Таким чином, при проведенні другого курсу РЙТ відзначається різке зменшення величин створюваних ОПД, що спричинюється значним зниженням показників фармакокінетики радіоїоду: зменшенням рівня накопичення РФП і скороченням періоду напіввиведення. Проведення третього курсу призводить, як правило, до подальшого зниження ОПД, хоч і не настільки вираженому; при цьому ОПД має дуже низькі значення. Це зумовлює необхідність планування лікувальних активностей таким чином, щоб одержувати позитивний ефект після першого курсу РЙТ.

Для визначення впливу ОПД на ефективність лікування всі ділянки ЗТЩЗ були поділені на вісім груп в залежності від поглинутих доз. Середні ОПД в групах зіставлені з частотою повної абляції. Результати наведені в таблиці.

Як видно з таблиці, при ОПД понад 300 Гр досягається ефективність першого курсу РЙТ понад 90%. Визначена велика вірогідна кореляція між середніми ОПД в групах і частотою повної абляції ЗТЩЗ ($r = 0,822$, $P < 0,01$), що співпадає з даними Z.Adamczewski та співавт. [6].

Таблиця. Ефективність першого курсу РЙТ в залежності від величин ОПД в ЗТЩЗ

Показники	Групи							
	1	2	3	4	5	6	7	8
ОПД, Гр	0- 19,9	20- 39,9	40- 59,9	60- 99,9	100- 199,9	200- 299,9	300- 499,9	≥ 500
Кількість ділянок ЗТЩЗ	77	44	35	52	59	27	32	17
Середня ОПД, Гр (M \pm m)	10,1 $\pm 0,5$	29,7 $\pm 0,7$	49,8 $\pm 0,9$	79,5 $\pm 1,5$	142,8 $\pm 4,0$	246,5 $\pm 5,8$	370,3 $\pm 8,3$	776,2 $\pm 67,3$
Частота повної абляції ЗТЩЗ, %	73,7	68,2	77,1	78,8	83,0	88,0	93,7	94,1

Звертає увагу досить висока ефективність РЙТ в першій групі, незважаючи на низьку середню величину ОПД – $10,1 \pm 0,5$ Гр. В цій групі рівень накопичення ^{131}I через 24 год в середньому складав $0,1 \pm 0,02$ %, об'єм розподілу ЗТЩЗ – $2,5 \pm 0,2$ см³, питома активність у ділянці ЗТЩЗ через 24 год – $1,25 \pm 0,2$ МБк/см³, що вказує на невеликі об'єми ЗТЩЗ в ложі щитоподібної залози, невисоку щільність тиреоїдної тканини і низьку її функціональну активність. Оскільки в більшості випадків після радикально виконаної тиреоїдектомії ділянки ЗТЩЗ представлені нормальною тиреоїдною тканиною, високу частоту абляції можна пояснити апоптозом ЗТЩЗ за умов порушення нормальних анатомо-фізіологічних відносин і виконуваної супресивної гормонотерапії. Внутрішньоклітинне опромінювання дозою в декілька грей, спричинюючи пряме пошкодження ДНК, може стати додатковим індуктором апоптозу [7]. Для зменшення випадків необґрунтованого призначення курсів РЙТ в цій групі хворих необхідна подальша детальніша розробка кількісних сцинтиграфічних критеріїв для призначення лікувальних активностей при малих ділянках ЗТЩЗ з низьким накопиченням РФП.

Висновки

1. Величини ОПД в ділянках ЗТЩЗ при РЙТ ДФРЩЗ характеризуються значними коливаннями і можуть різнитися на три порядки, що пояснюється різним анатомо-функціональним станом йоднакопичувальної тканини щитоподібної залози після хірургічних втручань і особливостями пухлинної трансформації. Середні ОПД в ЗТЩЗ склали $125,9 \pm 8,6$ Гр.

2. Позитивний ефект після першого курсу РЙТ досягається при значній розбіжності величин ОПД в ділянках ЗТЩЗ. Середня ОПД при повній абляції ЗТЩЗ складала $147,0 \pm 13,3$ Гр. При ОПД понад 300 Гр абляція ЗТЩЗ після першого курсу РЙТ визначається в більш ніж 90 % спостережень.

3. Існує вірогідна позитивна кореляція між ОПД в ділянках ЗТЩЗ і ефективністю першого курсу РЙТ.

4. При проведенні другого курсу РЙТ визначається різке зменшення величин створюваних ОПД. Проведення третього курсу призводить, як правило, до подальшого зниження ОПД, які приймають дуже низькі значення. Це зумовлює необхідність планування лікувальних активностей таким чином, щоб отримувати позитивний ефект після першого курсу РЙТ.

Література

1. Maxon H. R. The role of ^{131}I in the treatment of thyroid cancer // *Thyroid Today*. 1993, 26, N 2, 1-9.
2. Flower M.A., Schlesinger T., Hinton P.J. et al. Radiation dose assessment in radioiodine therapy. 2. Practical implementation using quantitative scanning and PET, with initial results on thyroid carcinoma // *Radiother. Oncol.* 1989, 15, N 4, 345-357.
3. Tautz M. Dosisberechnung bei der Strahlentherapie der Schilddrüse nach den MIRD-Empfehlungen // *Radiobiol. Radioter.* 1976, 17, 1, 71-75.
4. Джу́жа Д.А. Сцинтиграфическая оценка объема остаточной ткани щитовидной железы и регионарных метастазов при комплексном лечении дифференцированно-го рака щитовидной железы // *Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України*. К., 1999, вип. 5, 36-42.
5. Кронгауз А.Н., Петров В.А., Линчевская Г.А., Палладиева Н.М. Измерение и расчет поглощенных доз при внешнем и внутреннем облучении. М., 1963. 134 с.
6. Adamczewski Z., Lewinski A., Mikosinski S., Makarewicz J. Thyroid remnants ablation by means of ^{131}I – is it possible to predict efficacy of the therapy? // *Eur. J. Nucl. Med.* 2001, 28, N 8, 1003.
7. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак. К.: Морион, 1999. 184 с.

Очаговые поглощенные дозы в остаточной ткани щитовидной железы и регионарных метастазах при радиоiodтерапии дифференцированных форм рака щитовидной железы

Д.А.Джужа

Институт онкологии АМН Украины, 03022 Киев, Украина

Проведен анализ очаговых поглощенных доз (ОПД) в остаточной ткани щитовидной железы (ОТЩЖ) и регионарных метастазах после радиоiodтерапии (РИТ) у 221 больного, получавших комбинированное лечение по поводу дифференцированных форм рака щитовидной железы (ДФРЩЖ). ОПД определялись согласно рекомендациям Комитета по медицинским внутренним радиационным дозам. Величины ОПД в ОТЩЖ в среднем составляли $125,9 \pm 8,6$ Гр и характеризовались значительными колебаниями – от 1,8 до 1373,4 Гр. Положительный эффект после первого курса РИТ достигнут у 77,4% больных при средней ОПД $147,0 \pm 13,3$ Гр. При ОПД более 300 Гр абляция ОТЩЖ отмечалась более, чем в 90% случаев. Установлена достоверная корреляция между ОПД и частотой полной абляции ($r=0,84$, $P<0,01$). При проведении второго курса РИТ отмечается значительное снижение величин создаваемых ОПД ($P<0,01$). Проведение третьего курса приводит к дальнейшему снижению ОПД, которые принимают крайне низкие значения. Это обуславливает необходимость планирования лечебных активностей таким образом, чтобы получать положительный эффект после первого курса РИТ. **Ключевые слова:** дифференцированные формы рака щитовидной железы, радиоiodтерапия, очаговые поглощенные дозы.

Radiation absorbed doses in residual thyroid tissue and regional metastases after radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer

D.A.Dzhuzha

Institute of Oncology of AMS, 03022 Kyiv, Ukraine

In this study the radiation absorbed doses (RAD) in residual thyroid tissue and regional metastases after radioiodine therapy (RIT) in 221 patients with differentiated thyroid cancer (DTC) were analyzed. RAD were calculated according to MIRDC recommendations. RAD in residual thyroid tissue varied in a large range – from 1.8 to 1373.4 Gy. Average RAD made 125.9 ± 8.6 Gy. Positive effect after the first course of RIT was achieved in 77.4% of patients with average RAD 147.0 ± 13.3 Gy. Ablation of residual thyroid tissue was observed in more than 90% of cases when RAD were more than 300 Gy. A significant correlation between RAD and efficacy of RIT was found ($r=0.84$, $P<0.01$). A significant decrease of RAD in residual thyroid remnants was observed after the second course of RIT ($P<0.01$). After the third course of RIT further decrease of RAD although not that considerable, was registered. It is necessary to plan therapeutic activities in such a way that the positive effect is achieved after the first course of RIT.

Key words: differentiated thyroid cancer, radioiodine therapy, radiation absorbed doses.

(Надійшла 13.12.2001)

РУБРИКАЦІЯ ДІАГНОЗІВ ЩОДО ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ АВТОМАТИЗАЦІЇ ВЕДЕННЯ МЕДИЧНОЇ ДОКУМЕНТАЦІЇ

*М.Ю.Болгов, І.В.Комісаренко, В.А.Олійник, С.Й.Рибаков,
О.Г.Лисенко*

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

Докладно розглянуті основні нозологічні одиниці патології щитоподібної залози з точки зору їх класифікування. Запропоновані і обґрунтовані групи рубрик діагнозів, які необхідні для автоматизації ведення медичної документації.

Ключові слова: класифікація захворювань щитоподібної залози, автоматизація ведення медичної документації.

Приводом для цієї публікації є потреба в чіткому визначенні діагнозів у пацієнтів з патологією щитоподібної залози, зокрема, для використання їх при автоматизації ведення медичної документації, що на сьогодні є актуальним завданням системи охорони здоров'я [1-5].

На перший погляд, проблема може здатися майже надуманою, адже існує Міжнародна класифікація хвороб, де вже зазначені певні рубрики і залишається лише їх використовувати [6-7]. Однак, як сказано у вступі до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ), її рубрики не можуть і не повинні враховувати усі особливості формування діагнозу. МКХ є основою групування нозологічних форм з метою проведення статистичного аналізу, передусім, для узгодження показників різних країн. Всі інші особливості враховуються дослідниками і клініцистами в залежності від своїх потреб. Так, існують і удосконалюються доповнення до МКХ для онкологів, морфологів та ін. [8-11].

Безумовно, клініцисти повинні відносити діагноз кожного конкретного пацієнта до одної або декількох рубрик МКХ, але це зовсім не виключає можливості використання різного роду доповнень та уточнень. Так, наприклад, всі "Злоякісні новоутворення щитоподібної залози" представлені у МКХ однією рубрикою і мають код С73, що не заважає клініцистам виставляти пацієнтам більш конкретні діагнози, на кшталт папілярного або медулярного раку. Рубрика "Інші захворювання", яка зустрічається у багатьох розділах МКХ, також не може бути застосована у якості діагнозу пацієнта.

Крім таких суто медичних аспектів, що роблять використання в клінічній практиці лише рубрик МКХ у їх незмінному вигляді не завжди адекватним, проблема, що порушується нами, стосується також особливостей автоматизованого зберігання та обробки даних. При цьому, звичайно, первинним є питання про коректне визначення рубрик з медичних позицій, яке повинна враховувати будь-яка спроба застосування комп'ютерної техніки. Однак на практиці ці питання тісно переплітаються. Так, саме питання про необхідність чіткої рубрикації насамперед постає у всій своїй значущості при автоматизації ведення медичної документації [12, 13]. Саме спроба комп'ютерної обробки великих обсягів даних ставить перед нами питання про класифікацію діагнозів (стосовно патології щитоподібної залози) як надзвичайно важливе, від вирішення якого залежить не тільки ефективність, а часто і можливість продуктивного аналізу. При цьому слід відмітити, що принципово можливо забезпечити зберігання будь-яких даних (у текстовому форматі), але лише рубрики

підлягають автоматизованій обробці у повному розумінні цього слова. Проблемою є визначення рубрик діагнозів, а довільні текстові доповнення завжди дозволять лікарю сформулювати необхідний діагноз пацієнту для повноти інформації та оформлення документів.

Перш ніж перейти до запропонованої нами схеми, як йшов її пошук, належить детальніше розібратися в суті проблеми. Справа в тому, що існуючі і міцно закріплені у науці та практиці терміни, що віддзеркалюють захворювання щитоподібної залози, далекі від того, що може називатися класифікацією. Як сказано у тлумачному словнику, “класифікація” – це система розподілення будь-яких однорідних предметів або понять за класами, відділами тощо за певними загальними ознаками. Однак серед захворювань щитоподібної залози зустрічаються абсолютно різні за принципом виділення поняття: “доброякісні пухлини”, “гіпотиреоз”, “тиреїдити”. Вже звідси бере початок проблема коректного визначення рубрик. В ідеалі, з точки зору класифікації, повинні бути сформульовані ознаки (краще за все одна), за якими виконується розподілення, а потім зазначені нозологічні форми з чіткою вказівкою щодо їх віднесення до груп. Однак існуючі терміни віддзеркалюють зовсім різні класифікаційні підходи: за морфологічними ознаками, функціональною активністю, патогенезом та навіть макроскопічною характеристикою (“дифузний зоб”). При цьому плутанини додає термін “вузловий зоб”, який використовується як клініцистами (у значенні будь-якого осередкового ураження), так і морфологами для зазначення певної мікроскопічної картини. Крім того, коли мова йде про наявність вузла у щитоподібній залозі, то звичайно у клінічному діагнозі вказується бік ураження (право/лівобічний вузловий або багатовузловий зоб), тоді як діагноз злоякісної пухлини звичайно доповнюється тільки вказівкою за TNM.

Таким чином, необхідність у приведенні існуючих назв щодо патології щитоподібної залози у певну закінчену логічну схему є суттєвою та ще не вирішеною проблемою. Пошук шляхів розв’язання її ми почали з визначення задіяних ознак нозологічних форм. Такими є:

- Клінічні ознаки
- Порушення функції
- Морфологічна форма захворювання
- Патогенез

Певно, що найбільш коректним є встановлення діагнозу за результатами гістологічного дослідження. Однак це можливо лише після хірургічного лікування. Крім того, такий важливий чинник як функціональна активність щитоподібної залози не може бути адекватно відображений при такому підході, не кажучи вже про дифузні зоби, які визначаються тільки клінічно. Вже звідси витікає, що вибрати лише одну яку-небудь ознаку для класифікування всієї патології щитоподібної залози не можна. Але це і не є метою, а тільки свідчить про необхідність розділення, при чому в кожній із груп повинна бути присутньою шукана дискретність і однозначність.

Однією з таких ознак для групування є функція щитоподібної залози. Точніше було б сказати, ефект дії тиреоїдних гормонів, тому що причиною клінічних проявів може бути не тільки порушення їх продукції у щитоподібній залозі, що звичайно мається на увазі. Слід відмітити, що існуючі нозологічні одиниці, які використовуються в клініці, віддзеркалюють два класифікаційні підходи. За етіологією виділяють первинний і вторинний (внаслідок порушення стимуляції щитоподібної залози) як гіпотиреоз, так і тиреотоксикоз. За ступенем тяжкості обидві різновидності цих порушень розділяють на легку, середньої тяжкості і тяжку форми. Таким чином, слід визначити дві групи.

За етіологією:

- Гіпотиреоз первинний

- Гіпотиреоз вторинний
- Тиреотоксикоз первинний
- Тиреотоксикоз вторинний

За ступенем тяжкості:

- Гіпотиреоз легкий
- Гіпотиреоз середньої тяжкості
- Гіпотиреоз тяжкий
- Тиреотоксикоз легкий
- Тиреотоксикоз середньої тяжкості
- Тиреотоксикоз тяжкий

Усі порушення функції щитоподібної залози можуть бути визначені вибором однієї рубрики в кожній із цих груп. Для деяких пацієнтів вони можуть складати закінчений діагноз, для інших – бути лише його частиною.

Так чи інакше, надане групування за функціональним станом щитоподібної залози задовольняє усі вимоги як клініцистів, так і аналітиків, і може бути адекватно реалізоване при автоматизації. При відсутності порушень щитоподібної залози, до діагнозу інколи додають вказівку на еутиреоїдний статус, але це може бути опущено, беручи до уваги його всюди, де нема вказівки на гіпо- або гіпертиреоз. Власне так і робиться завжди, коли мова йде про будь-яку нетиреоїдну патологію. Ідучи шляхом досягнення максимальної лаконічності (не на шкоду інформаційній ємності), можна запропонувати не вказувати первинність порушення функції щитоподібної залози, маючи на увазі її всюди, де не вказана вторинність, що буває значно рідше.

Не дивлячись на деяку різномірність за принципами диференційної діагностики, різні форми тиреоїдитів можна визначити як групу запальних уражень щитоподібної залози:

- Гострий тиреоїдит
- Підгострий тиреоїдит (Де Кервена)
- Фіброзний тиреоїдит (Ріделя)
- Автоімунний тиреоїдит

Ці нозологічні форми можуть бути доповнені вказівкою на порушення функції щитоподібної залози із попередньої групи.

Для відображення ступеня збільшення щитоподібної залози на сьогодні використовуються критерії, запропоновані ВООЗ [14].

- Дифузний зоб I ступеня
- Дифузний зоб II ступеня
- Дифузний зоб III ступеня

У контексті проблеми, що розглядається, вони можуть бути самостійною групою. Для деталізації можливе розподілення I ступеня на Ia і Ib, тоді як скринінгові обстеження, навпаки, слід обмежувати лише двома ступенями [15].

Найбільшої уваги потребує виділення нозологічних форм за клінічною та гістологічною картинами осередкової патології щитоподібної залози. Точкою відліку тут є морфологічні критерії, згідно з якими загальноприйнятими є наступні найменування.

- Вузловий зоб
- Багатовузловий зоб
- Фолікулярна аденома щитоподібної залози
- Папілярна карцинома щитоподібної залози
- Фолікулярна карцинома щитоподібної залози
- Медулярна карцинома щитоподібної залози
- Анапластична карцинома щитоподібної залози

Зрозуміло, що після хірургічного лікування найбільш адекватним буде гістологічний діагноз, тоді як до операції діагноз ставиться тільки за клінічними ознаками, які можуть бути доповнені даними цитологічного дослідження. Слід

відмітити, що вказівка на бік ураження в рубриках робить їх громіздкими та не несе великого змістовного навантаження для наступного аналізу. Тому схема, що пропонується нами, віддзеркалює лише поодинокість або множинність уражень, що не виключає можливості вказівки на локалізацію в доповненні до рубрики. Крім того, для однозначного розділення клінічного та гістологічного діагнозу вузлового зоба найбільш раціональним здається робити вказівку на це в дужках.

- Вузловий зоб (клінічно)
- Багатовузловий зоб (клінічно)
- Карцинома щитоподібної залози (клінічно)

Рубрика "Карцинома щитоподібної залози (клінічно)" дозволить фіксувати ті ситуації, коли цей діагноз виставляється лікарем при огляді або за результатами цитологічного обстеження пунктату, але ще не підтверджений гістологічно.

Ще одним питанням відображення осередкових уражень щитоподібної залози в діагнозі є визначення ступеня його величини, що, на наш погляд, має певне практичне значення не тільки відносно дифузного зоба. Ми пропонуємо за розміром солітарного або найбільшого вузла при багатовузловому зобі вважати вузловим (багатовузловим зобом):

- I ступеня при розмірах 0,5 - 1 см
- II ступеня при розмірах $> 1 \leq 4$ см
- III ступеня при розмірах > 4 см

На відміну від попередніх груп, клінічні та морфологічні діагнози щодо осередкових уражень щитоподібної залози навряд чи має сенс зберігати одночасно в остаточному діагнозі після отримання гістологічного висновку. Однак в діагнозі при госпіталізації хворого і в клінічному діагнозі повинна залишатись рубрика саме із групи клінічних діагнозів, що дозволить у подальшому здійснювати ефективний автоматизований аналіз.

Існуючий діагноз змішаного зоба, при якому дифузне збільшення щитоподібної залози поєднується із наявністю вузла (вузлів), не повинен виділятися у якості окремої рубрики. Набагато зручніше та більш інформативно відобразити ступінь дифузного збільшення та вузлоутворення відповідними значеннями із наведених вище груп. За тими ж міркуваннями ряд рубрик десятої МКХ в розділі захворювань щитоподібної залози нам здаються менш вдалими, тому що об'єднують одним значенням поєднання, наприклад, функціональних порушень та вузлоутворення. Такий підхід призводить до значного збільшення позицій та частіше за все зменшує інформаційну ємність. Так, рубрика E05.0 "Тиреотоксикоз з дифузним зобом" не віддзеркалює ні ступеня функціональних порушень, ні ступеня вираженості тиреотоксикозу. Додавання ж до цієї рубрики відповідних додаткових ставить під сумнів питання про необхідність її самої, якщо вся необхідна інформація вже є в наведених двох.

Окремого розгляду потребує ситуація рецидивів, які в МКХ взагалі не відображені. Справа в тому, що факт наявності рецидива по суті є зовсім окремою логічною площиною з двома основними значеннями: наявність рецидива та його відсутність. При цьому рецидив може бути: дифузного зоба, тиреотоксикозу, вузлоутворення чи карциноми. Крім того, рецидив злоякісної пухлини щитоподібної залози може бути в зоні її локалізації або регіонів метастатичного ураження. Виходячи із цього, ми пропонуємо сформувати групу з наступними рубриками.

- Рецидив дифузного зоба
- Рецидив тиреотоксикозу
- Рецидив вузлового зоба
- Рецидив багатовузлового зоба
- Рецидив карциноми щитоподібної залози

- Рецидив метастазів карциноми щитоподібної залози

На відміну від усіх інших груп, де передбачається вибір лише одного значення, в групі рецидивів допускається сполучення декількох рубрик. Це є наслідком того, що в цій групі фактично об'єднані декілька класифікацій, в кожній із яких відображається наявність або відсутність рецидиву певного характеру. Лише поєднання рецидиву карциноми та вузлоутворення уявляється некоректним, бо навіть якщо воно і може бути, то завжди при встановленні діагнозу домінує карцинома, а доброякісність деяких вузлів не враховується. Для докладного відображення дійсного клінічного статусу використовуються рубрики тих груп, які наведені раніше. Рубрики із групи рецидивів призначені лише для віддзеркалення їх характеру. Наприклад, у конкретного пацієнта діагноз, що роздруковується автоматично, може виглядати так:

Вузловий зоб II ступеня, рецидив багатовузлового зоба
чи

Дифузний зоб III ступеня, тиреотоксикоз середньої тяжкості, рецидив дифузного зоба, рецидив тиреотоксикозу

Таким чином, пропонується формувати діагноз при патології щитоподібної залози рубриками із 6 груп, де в кожній може бути вибрано не більше одного значення (крім групи рецидивів, де потенційно допускаються поєднання), а рубрики клінічного діагнозу можуть використовуватись лише на доопераційному етапі.

I група: Функціональні порушення

За етіологією:

- Гіпотиреоз первинний
- Гіпотиреоз вторинний
- Тиреотоксикоз первинний
- Тиреотоксикоз вторинний

За ступенем тяжкості:

- Гіпотиреоз легкий
- Гіпотиреоз середньої тяжкості
- Гіпотиреоз тяжкий
- Тиреотоксикоз легкий
- Тиреотоксикоз середньої тяжкості
- Тиреотоксикоз тяжкий

II група: Запальна патологія

- Гострий тиреоїдит
- Підгострий тиреоїдит (Де Кервена)
- Фіброзний тиреоїдит (Ріделя)
- Автоімунний тиреоїдит

III група: Дифузні зміни

- Дифузний зоб I ступеня
- Дифузний зоб II ступеня
- Дифузний зоб III ступеня

IV група: Осередкові ураження (клінічно)

- Вузловий зоб (клінічно)
- Багатовузловий зоб (клінічно)
- Карцинома щитоподібної залози (клінічно)

V група: Осередкові ураження (гістологічно)

- Вузловий зоб
- Багатовузловий зоб
- Фолікулярна аденома щитоподібної залози
- Папілярна карцинома щитоподібної залози
- Фолікулярна карцинома щитоподібної залози
- Медулярна карцинома щитоподібної залози

- Анапластична карцинома щитоподібної залози

VI група: Рецидиви

- Рецидив дифузного зоба

- Рецидив тиреотоксикозу

- Рецидив вузлового зоба

- Рецидив багатовузлового зоба

- Рецидив карциноми щитоподібної залози

- Рецидив метастазів карциноми щитоподібної залози

Така схема може дозволити однозначно віддзеркалювати різні форми патології щитоподібної залози, а при автоматизації сукупність рубрик усіх груп може бути використана як частка довідника діагнозів. При цьому наявність текстового доповнення до рубрики дозволяє лікарю відмітити всі інші особливості клінічної ситуації для збереження інформації та формування медичних документів.

В цьому повідомленні ми не ставили за мету охопити все різноманіття тиреоїдної патології, звертаючи першочергову увагу на найбільш поширені та проблемні аспекти. Автори вважають доцільним подальше обговорення проблеми термінології захворювань взагалі та патології щитоподібної залози, зокрема, особливо у контексті застосування комп'ютерної обробки даних.

Література

1. Тронько Н.Д., Халангот Н.Д. Использование компьютерных систем и информационных технологий в практической диабетологии // *Эндокринология*. 2001, 6, № 1, 89-94.
2. Тавровский В.М. Лечебно-диагностический процесс. Теория, алгоритмы, автоматизация // Тюмень: Софтдизайн, 1997, с. 320.
3. Ербактанов А.Б. Компьютерная история болезни – интеллектуальная основа организации лечебно-диагностического процесса // *Уральский мед. науч.-практ. журнал*. 1996, № 5, 27-30.
4. Coiera E. Medical informatics // *Austral. Med. J.* 1994, 160, 428-440.
5. Evans S., Lemon S.J., Deters C. et al. Using data mining to characterize DNA mutations by patient clinical features // *Proc. AMIA Ann. Fall Symp.*, Washington, 1997, 253-257.
6. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision, Vol.1. WHO, Geneva, 1992.
7. Олійник В.А. Класифікація захворювань щитоподібної залози // *Ендокринология*. 2001, 6, № 1, 124-127.
8. Gerard-Marchant R. The classification of thyroid cancers according to the TNM system // *Ann. Radiol. (Paris)*. 1977, 20, N 8, 700-702.
9. Hedinger Chr., Williams E., Sobin L. Histological typing of thyroid tumours. WHO, 2nd ed. Berlin: Springer, 1988, p. 66.
10. Гешелин С.А. TNM-классификация злокачественных опухолей и комплексное лечение онкологических больных. К.: Здоров'я, 1996, с. 184.
11. Болгов М.Ю., Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И. и др. Отражение в классификации TNM регионарного метастазирования опухоли щитовидной железы // *Клин. хирургия*. 2001, 705, № 11, 29-31.
12. Болгов М.Ю. Теоретические принципы разработки компьютерной истории болезни в хирургии // *Клин. хирургия*. 1999, 671, № 1, 38-41.
13. Болгов М.Ю. Руководство пользователя TherDep4S (автоматизация многопрофильной больницы). К., 2001, с. 176.
14. Perez C., Schirmshaw N.S., Munoz L. Method of investigations for iodine deficiency disorders. WHO, Geneva, 1963, 271-305.
15. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. WHO, Geneva, 1994.

Рубрикация диагнозов, отражающих патологию щитовидной железы, при автоматизации ведения медицинской документации

М.Ю.Болгов, И.В.Комиссаренко, В.А.Олейник, С.И.Рыбаков, А.Г.Лысенко
Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

Подробно рассмотрены основные нозологические единицы патологии щитовидной железы с точки зрения их классифицирования. Предложены и обоснованы группы рубрик диагнозов, которые необходимы для автоматизации ведения медицинской документации.

Differentiating thyroid pathology for storage and analysis of medical informations by computer system

M.Yu.Bolgov, I.V.Komisarenko, V.A.Oliynyk, S.I.Rybakov, O.G.Lysenko
V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

Main nozology items of thyroid pathology from the point of view of classification were summarized. Optimal groups of diagnosis items for storage and analysis of medical information by computer system were proposed.

(Надійшла 20.02.2002)

СИНДРОМНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРВИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ

С.Й.Рибаков, І.В.Комісаренко, А.М.Кваченюк

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

Проведений ретроспективний аналіз клінічної симптоматики та перебігу захворювання у хворих на первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ). Посиндромно проаналізовані різні форми ПГПТ, тривалість хвороби, узагальнені скарги хворих при першому зверненні. Показана значна перевага клінічно виразних форм над безсимптомними, що свідчить про недостатність скринінгу. Виявлене переважання скарг з боку кісткової системи і скарг, пов'язаних з ураженням нирок, вказує на першочерговість скринінгу хворих у травматологічних та урологічних відділеннях, а також у відділеннях терапевтичного, ревматологічного і психіатричного профілю. Виявлена особливо маніфестна форма хвороби, яка значною мірою відрізняється від більшості форм за перебігом захворювання. Наведені рекомендації зі скринінгу ПГПТ.

Ключові слова: первинний гіперпаратиреоз, обмін кальцію, прищитоподібні залози, пухлинні захворювання.

Первинний гіперпаратиреоз – захворювання, що пов'язане з патологічною гіперпродукцією паратиреоїдного гормону гіперплазованими чи пухлинозміненними прищитоподібними залозами (ПЩЗ) [1]. ПГПТ у минулому характеризувався як рідкісне захворювання кісткової системи. За останні десятиріччя встановлено, що реальна частота ПГПТ у сотні разів вища [2]. Це пов'язане зі справжнім ростом та розширенням можливостей діагностики цієї патології: визначенням паратгормону (ПГ), застосуванням комп'ютерної томографії (КТ), магніто-резонансної терапії (МРТ), ультразвукового дослідження (УЗД), радіоізотопного сканування, ангіографії [3, 4]. ПГПТ визначався як мультисиндромна патологія з домінуючим ураженням однієї чи кількох систем організму (кісткова, ниркова, вісцеральна, психічна, атипова, змішана та асимптоматична форми). Частота ПГПТ серед населення коливається від 0,1% до 2% [5-8]. У жінок старших 60 років вона сягає 1,5% [9]. Частота ПГПТ як етіопатогенетичного чинника сечокам'яної хвороби (СКХ) складає 7-8%, а у хворих з двобічним та рецидивуючим каменеутворенням та каменевиведенням ПГПТ спостерігається приблизно у 20% випадків [10]. Причиною хондрокальцинозу у 21,5% хворих є ПГПТ [9]. У 5-8% пацієнтів похилого віку, котрі госпіталізуються з приводу психічних розладів, причинним фактором патології є ПГПТ [11]. ПГПТ часто розвивається роками та без своєчасного лікування призводить до незворотної глибокої інвалідизації, а у ряді випадків – смерті хворих внаслідок ниркової недостатності, серцево-судинних розладів чи гострого гіперпаратиреотоксикозу. Дослідження віддалених результатів нелікованого ПГПТ свідчать про летальність у 34% цих хворих, пов'язану з ПГПТ [12].

В Україні проблема ПГПТ знаходиться практично на нульовому рівні. Відсутні дані про частоту цієї патології серед різних груп населення, немає досвіду ранньої діагностики, ефективного лікування та реабілітації хворих. Виходячи з величин частоти ПГПТ, що, за даними літератури, наближені до мінімальних, в Україні є до 200000-250000 осіб з цим захворюванням, кількість яких продовжує зростати. Досвід окремих клінік, де виконується у середньому 5-7 операцій за рік, є вкрай недостатнім і не дає можливості навіть приблизно почати розробку та вирішення проблеми.

Матеріали та методи

Вивчені клінічні характеристики і результати лікування 134 хворих ПГПТ, що знаходилися на лікуванні у хірургічному відділі Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України протягом 1967-2000 рр. В цю групу увійшли 109 жінок та 25 чоловіків у віці від 15 до 76 років. У середньому за рік виконувалося 3-5 операцій, максимумом – до 10. Діагноз ПГПТ базувався на даних клінічного і лабораторного обстеження. Клінічним обґрунтуванням для виявлення ПГПТ були виразні зміни кісткової системи (кістково-фіброзна остео дистрофія, остеопороз, переломи), ознаки СКХ (особливо з рецидивуючим каменеутворенням), хронічний рецидивуючий панкреатит, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, поліартрити, деякі форми психоневрологічних розладів. Лабораторна діагностика базувалася на проведенні серійних досліджень загального та іонізованого кальцію і фосфору в крові та сечі, визначенні ПГ, лужної фосфатази у крові. Топічна діагностика ґрунтувалася на даних пальпації, УЗД, КТ, сканування.

Лікування ПГПТ є хірургічним. У випадках доброякісної пухлинної форми ПГПТ виконувалась паратиреоїдектомія з аденомою. При гіперпластичній формі ПГПТ здійснювалася субтотальна паратиреоїдектомія чи розширена паратиреоїдектомія (при гіперплазії з головних клітин). За умов раку ПЩЗ паралельно з паратиреоїдектомією з пухлиною в ряді випадків робили унілатеральну екстрафасціальну гемітиреоїдектомію з резекцією претиреоїдних м'язів та видаленням втягнутих в адгезивний процес тканин. У післяопераційному періоді за наявності проявів післяопераційного гіпаратиреозу застосовували внутрішньовенний і пероральний кальцій та вітамін Д. Діагностика рецидивів базувалася також на клінічних, топічних і лабораторних проявах, характерних для ПГПТ.

Результати та їх обговорення

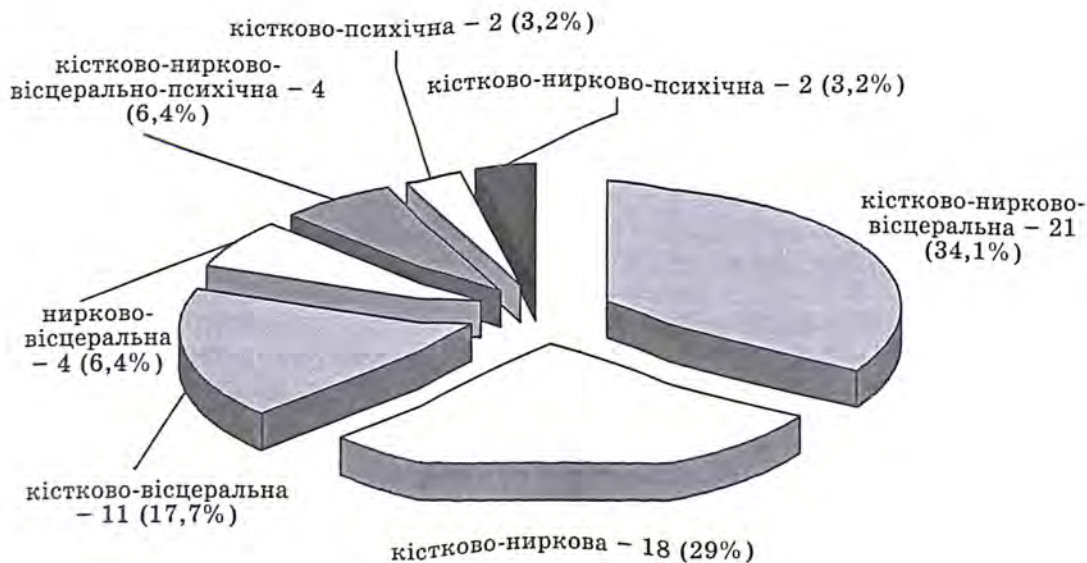
Ми проаналізували симптоматику, що характерна для ПГПТ і привела хворого до лікаря та завдяки якій було діагностовано ПГПТ. Найчастіше зустрічалися “локомоторні” скарги (кісткові, м'язові, суглобні болі; переломи, зменшення зросту, довжини кінцівок) – у 110 (82,1%) хворих, причому у більшості випадків як моносимптоматика – у 60 (44,8%). Загальні симптоми (астенія, анорексія, нудота/блювота, закрепи, втрата ваги, блідість/анемія, поліурія-полідипсія) зустрічалися також відносно часто – у 44 (32,8%) хворих, однак вони практично завжди поєднувалися з іншими характерними скаргами ПГПТ. Певну частину складають скарги, пов'язані з проявами СКХ – у 27 (20,1%) хворих, причому у третини з них – у 8 (6%) – вони були єдиними, котрі стали основою правильного діагнозу. Дигестивні скарги (у 11 пацієнтів – 8,2%), гіперкальціємія (у 4 – 3%), наявність пальпованого пухлинного утворення на шії (у 11 – 8,2%), інтраопераційні знахідки при тиреоїдних втручаннях (у 4-3%), психічні розлади (у 3 – 2,2%), артеріальна гіпертензія (у 2 – 1,5%), гіпертермія (у 2 – 1,5%) і гіперпаратиреоїдний криз (у 1 – 0,7%) були відносно рідкісними, за якими був встановлений діагноз ПГПТ, і практично завжди комбінувалися з локомоторною чи нирковою симптоматикою.

Найбільш розповсюдженими формами ПГПТ були кісткова та змішана, що складали практично 90% всіх випадків (мал. 1). Необхідно відмітити вкрай низьку частоту безсимптомних форм – 3%. За іноземними даними, вона складає не менш 15%. На нашу думку, причиною цього є проблема у первинному скринінгу хворих. Моносиндромні (50,7%) і змішані (46,3%) форми зустрічаються однаково часто.

Аналіз змішаних форм, котрі спостерігалися у 62 пацієнтів, показав, що більш ніж у 90% хворих присутній кістковий синдром (мал. 2). Наступною за частотою складовою при змішаних формах ПГПТ є ниркова симптоматика (80% хворих). Таким чином, кісткові прояви ПГПТ були найпоширенішими, вони однаково часто зустрічалися у вигляді моносимптоматичної кісткової форми (57 хворих – 42,5%) і у вигляді складової у змішаних формах (58 хворих – 43,2%). На другому місці стоять прояви СКХ – 57 (42,5%) хворих, але ниркові прояви у більшості випадків виступали в якості складової змішаних форм ПГПТ – 49 (36,6%) хворих.



Мал.1 Клінічні форми ПГПТ.



Мал.2 Змішані форми ПГПТ.

Цікавий аналіз тривалості перебігу хвороби при різних клінічних формах ПГПТ, яка нами визначалася як час від появи перших суб'єктивних скарг хворого, характерних для ПГПТ, до встановлення правильного діагнозу і початку лікування. Так, тривалість захворювання при кістково-нирково-вісцерально-психічній формі склала $1,8 \pm 0,6$ років ($n=4$), при кістковій – $2,4 \pm 0,2$ ($n=57$), кістково-вісцеральній – $2,5 \pm 0,8$ ($n=11$), кістково-психічній – $3,5 \pm 0,5$ ($n=2$), нирково-вісцеральній – $4,0 \pm 2,0$ ($n=4$), кістково-нирковій – $4,3 \pm 0,9$ ($n=18$), кістково-нирково-вісцеральній – $4,5 \pm 0,9$ ($n=21$), нирковій – $7,4 \pm 1,7$ ($n=8$), кістково-нирково-психічній – $9,5 \pm 2,5$ ($n=2$). Таким чином, при кісткових формах вірогідно менша тривалість захворювання, ніж у хворих з нирковими проявами ПГПТ ($P < 0,01$). Необхідно відмітити саму коротку тривалість захворювання за кістково-нирково-вісцерально-психічної форми. Отже, при “чистих” кісткових формах, а також в ряді випадків при змішаних формах з кістковою симптоматикою, захворювання розвивається швидше, ніж при ниркових

формах. Кістково-нирково-вісцерально-психічна форма, в якій зустрічаються практично всі характерні прояви ПГПТ і при якій уражаються практично всі тропні до ПГ чи кальцію органи та системи організму, є самою маніфестною, що, можливо, пов'язане зі злоякісним перебігом хвороби чи соматичним станом хворого.

Аналіз залежності різних форм ПГПТ від віку хворих показав, що у пацієнтів з кістково-вісцеральною формою середній вік складав $41,2 \pm 4,5$ років, при кістково-ниркової – $42,2 \pm 2,9$, при атипівій – $43,0 \pm 8,0$, при нирково-вісцеральній – $43,3 \pm 4,7$, кістковій – $43,8 \pm 8,0$, кістково-нирково-психічній – $44,0 \pm 3,0$, безсимптомній – $44,0 \pm 7,4$, кістково-нирково-вісцеральній – $44,1 \pm 2,4$, ниркової – $46,6 \pm 4,1$, кістково-психічній – $51,5 \pm 10,5$, кістково-нирково-вісцерально-психічній – $58,5 \pm 3,9$ років. Знайдена лише одна вірогідна закономірність: кістково-нирково-вісцерально-психічною формою частіше хворіють люди похилого віку ($P < 0,05$ у порівнянні з кістково-вісцеральною, кістково-нирковою, кістковою, кістково-нирково-психічною, кістково-нирково-вісцеральною та нирковою). Окрім того, ця форма має саму коротку тривалість захворювання. Таким чином, кістково-нирково-вісцерально-психічна форма ПГПТ, за якої наявні всі характерні ознаки ПГПТ, є найбільш маніфестною формою ПГПТ і зустрічається частіше у похилому віці.

Мала доля безсимптомних форм, значне число кісткових і змішаних форм із залученням у процес кількох систем організму, наявність хворих зі швидкопрогресуючими маніфестними формами свідчать про низький рівень виявлення ПГПТ у пацієнтів, більша частина яких продовжує лікуватися симптоматично без встановлення правильного діагнозу чи перебуває у субклінічній стадії.

Враховуючи значну перевагу локомоторних скарг та часте залучення нирок у патологічний процес, при першому зверненні хворого до лікаря необхідно в обов'язковому порядку визначати рівень кальцію та ПГ у крові хворих з СКХ в урологічних стаціонарах, а також у хворих травматологічних і ревматологічних відділень. У пацієнтів з ураженням травного каналу, з психічними розладами, гіпертонічною хворобою необхідно при первинному огляді активно цікавитися, чи немає у них "локомоторних" та "ниркових" скарг, при наявності яких хворому в обов'язковому порядку визначати кальцій і ПГ у крові.

Ми вважаємо, що доцільно окремо виділити маніфестну форму хвороби, котра поразкає всі "тропні" органи і системи організму, частіше зустрічається у людей похилого віку і характеризується злоякісним прогресуючим перебігом, швидким розвитком ускладнень гіперкальціємії та менш сприятливим прогнозом. Інші форми ПГПТ мають відносно більш "доброякісний" перебіг і можуть тривати багато років (особливо, ниркові форми).

Таким чином, проблема ПГПТ в Україні ще дуже далека від вирішення. На першому етапі головним є забезпечення діагностики ПГПТ, що насамперед актуально не тільки для ендокринологів, але і для урологів, гастроентерологів, ревматологів, терапевтів, психіатрів і стоматологів. Мета нашого дослідження – по можливості загострити проблему ПГПТ в Україні, зсунути її з мертвої точки та реально допомогти десяткам тисяч хворих.

Підсумки

Ми розробили мінімальну програму діагностики і тактичних підходів для хворих ПГПТ:

• В обов'язковому порядку повинен бути досліджений рівень кальцію та фосфору у крові первинних хворих, що звертаються до медичних закладів з приводу сечокам'яної хвороби, остеопорозу, виразкової хвороби, хронічного панкреатиту, жовчнокам'яної хвороби, пухлин (кіст) кісток (особливо нижньої щелепи), переломів кісток (особливо повторних), психічних розладів, деп-

ресій, хронічних закрепів, зниження маси тіла, анемії, поліурії-полідипсії, пухлини на шиї, артеріальної гіпертензії.

· При виявленні кальціємії (норма – 2,17-2,57 ммоль/л) вище 2,6 ммоль/л, особливо при підвищенні рівня іонізованого кальцію вище 1,4 ммоль/л (норма – 1,14-1,32 ммоль/л) і фосфатемії нижче 0,7 ммоль/л (норма – 0,8-1,45 ммоль/л), хворий повинен бути направлений до ендокринолога, і ці дослідження доцільно повторити 2-3 рази. При можливості необхідно визначити вміст кальцію та фосфору у добовій сечі. ПГПТ звичайно супроводжується гіперкальціємією (норма – 1,5-15 ммоль/добу) і гіпо- чи нормофосфатурією (норма – 16-26 ммоль/добу).

· При підтвердженні стійкої гіперкальціємії доцільно зробити серійні Rtg-дослідження кистей рук, черепа, крупних трубчатих кісток, таза з метою вияву кіст, остеопорозу. Показниками остеодистрофічних процесів є також підвищення активності лужної фосфатази у сироватці, рівня оксипроліну у крові та сечі.

· УЗД чи КТ шиї у деяких випадках дозволяють виявити додаткове утворення в ділянці локалізації ПЩЗ. При можливості необхідно зробити тонко-голкову аспіраційну пункційну біопсію цього утворення.

· Дослідження рівня ПГ, котрий значно підвищується при ПГПТ (норма – 10-62 нг/мл), є патогномонічним тестом; цінність його особливо зростає при нестабільній гіперкальціємії чи її помірно збільшених показниках.

· Функціональні проби з навантаженням кальцієм (проба Говарда) і ПГ рекомендуються при субклінічних проявах ПГПТ, транзиторній гіперкальціємії, нормальному чи незначно підвищеному рівні ПГ.

· Гіперкальціємія, окрім ПГПТ, може спостерігатися при деяких патологічних станах: захворюваннях щитоподібної залози, нирок (особливо з ХНН), злоякісних новоутвореннях, жовчнокам'яній хворобі, хронічному панкреатиті, тривалому прийомі диуретиків з групи тiazидів, тривалій імобілізації. При виключенні цієї патології, наявності стійкої гіперкальціємії, неможливості визначити ПГ показана діагностична цервікотомія, яка може перерости у лікувальну.

Література

1. Клиническая эндокринология: Руководство / Под ред. Н.Т.Старковой, М.: Медицина, 1991. 512 с.
2. Barbier J., Henry J.F. Primary Hyperparathyroidism. New York: Springer-Verlag, 1992. 156 p.
3. Audrant M., Renier J.C. Hyperparathyroidie primitive: acquisitions physiopathologiques recentes // Rev. Rhum. 1988, 55, 479-488.
4. Habener J.F., Rosenblatt M., Potts J.T. Parathyroid hormone: biochemical aspects of biosynthesis, secretion, action and metabolism // Phys. Rev. 1984, 64, 985-1052.
5. Akerstrom G. Current Controversy in Parathyroid Operation and Reoperation. Medical Intel.Unit, R.G.Landes Company Austin, 1994. 222 p.
6. Christensson T. Primary hyperparathyroidism: pathogenesis, incidence and natural history // Prog. Surg. 1986, 18, 34-44.
7. Heath H., Hodgson S.F., Kennedy M.A. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community // N. Engl. J. Med. 1980, 302, 189-195.
8. Ranchod M. Parathyroid Gland. Pathology, Vol. 3. New York: Springer-Verlag, 1996. 405 p.
9. Clark O.H. Hyperparathyroidism // In: O.H. Clark (ed.) Endocrine Surgery of the Thyroid and Parathyroid Gland. Mosby Co. St. Louis, Toronto, Princeton, 1985, 172-240.
10. Joborn C., Hetta J., Johansson H. et al. Psychiatric morbidity in primary hyperparathyroidism // World J. Surg. 1988, 12, 476-481.
11. Sivula A., Ronni-Sivula H. Observation on 334 patients operated on for primary hyperparathyroidism // Ann. Chir. Gynaecol. 1985, 74, 66-71.

12. Mariette C., Pellissier L., Combemale F. et al. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism // *Langenbecks Arch. Surg.* 1998, **104**, 182-184.

Синдромные характеристики первичного гиперпаратиреоза

С.И.Рыбаков, И.В.Комиссаренко, А.Н.Кваченюк

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

Проведен ретроспективный анализ клинической симптоматики и течения заболевания у больных с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ). Посиндромно проанализированы различные формы ПГПТ, длительность болезни, обобщены жалобы больных при первом обращении. Показано значительное преобладание клинически выраженных форм над бессимптомными, что свидетельствует о недостаточном скрининге. Выявленное преобладание жалоб со стороны костной системы и жалоб, связанных с поражением почек, указывает на первоочередность скрининга у больных травматологических и урологических отделений, а также отделений терапевтического, ревматологического и психиатрического профиля. Выявлена особо манифестная форма заболевания, которая в значительной степени отличается от большинства остальных форм по течению болезни. Даны рекомендации по скринингу ПГПТ.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, обмен кальция, паращитовидные железы, опухолевые заболевания.

Syndrome characteristics of primary hyperparathyroidism

S.Y.Rybakov, I.V.Komisarenko, A.M.Kvachenyuk

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

The authors made a retrospective analysis of clinical symptoms and disease course in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). Syndrome analysis of different forms of PHPT and duration of the disease was made, the patients' complaints at their first visit to a doctor were summarized. A significant prevalence of clinical manifesting forms over asymptomatic ones was shown. It confirms insufficiency of screening. Prevalence of bone and kidney disorders was found. This aims screening at patients with traumatologic, urologic, therapeutic, rheumatological and psychiatric disorders. A disease form characterized by particular manifestations that differs greatly from other diseases forms in its course, was found. Recommendations on PHPT screening are given.

Key words: primary hyperparathyroidism, calcium metabolism, parathyroid glands, tumour diseases.

(Надійшла 10.12.2001)

НАСЛІДКИ ГОРМОНАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ САМОК

Л.Б.Літвінова

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

Самкам щурів у препубертаті вводили комбінацію стероїдів: естрадіолу (E_2 , 3 мкг/100 г) і 5 α -дигідротестостерону (ДГТ, 1 мг/100 г) для стимуляції статевого дозрівання. Віддалені наслідки гормональної стимуляції пубертації були менш виразними за умов використання E_2 +ДГТ (підвищення рівня E_2 і зниження концентрації тестостерону у крові, зменшення кількості жовтих тіл в яєчниках), ніж одного E_2 : ациклічність та ановуляція у 37,5 % щурів, порушення тривалості і фазової структури естрального циклу, пригнічення ендокринної функції гонад і гонадотропної активності гіпофіза, порушення рецепторних систем у матці. Припускається, що у гормональній суміші ДГТ запобігає дії E_2 на рівні центральної ланки регуляції репродукції у пубертаті, що зменшує негативні наслідки дії естрогену на статеву функцію самок у дорослому віці.

Ключові слова: естральний цикл, яєчники, овуляція, матка, дигідротестостерон, естрадіол, гонадотропіни.

Дозрівання жіночої репродуктивної системи – складний гормонально залежний процес, у регуляції якого важливе значення відіграють статеві стероїди – естрогени та андрогени, зокрема, 5 α -дигідротестостерон і його метаболіти [1-7]. Недостатність ендокринної функції яєчників затримує пубертацію. Для її корекції використовують препарати, що містять естрогени або їх у комплексі з прогестинами [8]. Зростання рівня естрогенів в організмі внаслідок неадекватної стимуляції пубертації або впливу несприятливих чинників на ферментативні системи гонад у цей період може спричинити порушення репродуктивної функції у дорослому віці. Однією з таких аномалій є недостатність лютеїнової стадії оваріального циклу [9, 10]. Висловлюють думку, що негативний ефект естрогенів на репродуктивну систему пов'язаний з їх дією на гіпоталамічному рівні [4]. Нейропатогенний вплив естрогенів блокується ДГТ [11]. Цей андроген, як показано у дослідях на щурах [6], є одним з гормональних чинників, які беруть участь в ініціації пубертації (відкриття піхви), але підвищення його рівня у пубертаті спричиняє недостатність фолікулінової стадії оваріального циклу у репродуктивному віці [9]. Враховуючи різноспрямовані наслідки дії естрогенів і ДГТ на статеву функцію самок, ми вважали доцільним проведення цього дослідження.

Мета роботи – дослідити стан репродуктивної системи самок щурів у дорослому віці за умов введення у препубертаті естрадіолу у комбінації з ДГТ.

Матеріали і методи

Дослідження виконані на 67 самках щурів популяції Вістар. Тваринам у 35-добовому віці вводили одноразово внутрішньом'язово в олійному розчині суміш E_2 з ДГТ. Естроген використовували у дозі 3 мкг/100 г, а ДГТ – 1 мг/100 г. Обґрунтуванням для вибору доз служили наші попередні дослідження [6, 12], в яких показана стимулююча дія стероїдів на різних стадіях статевого дозрівання саме у цих дозах. Контрольні самки отримували по 0,2 мл розчинника.

У дорослих (4-місячних) щурів контрольної і дослідної груп (введення E_2 +ДГТ) вивчали тривалість і фазову структуру естрального циклу за змінами цитології вагінальних мазків протягом 16-добового періоду. Для гормональних і гістологічних дос-

ліджень щурів забивали у дієструсі. У периферичній крові самок визначали радіоімуннологічним методом рівні статевих стероїдів: прогестерону (Δ^4P), тестостерону (Т), E_2 . У гомогенатах гіпофізів визначали вміст сумарних гонадотропінів методом біологічного тестування [13] і дані виражали в умовних одиницях (у.о.). На серійних зрізах яєчників у кожному п'ятому зрізі підраховували кількість фолікулів на різних стадіях дозрівання, число атретичних і жовтих тіл та виражали на один зріз гонади.

Результати та їх обговорення

У самок щурів, яким у препубертаті вводили E_2 +ДГТ спостерігалось прискорення статевого дозрівання [14]. При тому важливо відмітити, що за умов сумісного введення стероїдів і відкриття піхви, і перша овуляція наставали раніше, ніж у щурів, яким вводили тільки E_2 [12] або ДГТ [6]. Отже, гормональна комбінація (E_2 +ДГТ) була більш ефективною, ніж окреме використання цих гормонів для стимуляції дозрівання жіночої репродуктивної системи.

Результати обстеження статевої системи самок у віддалені строки після гормональної (E_2 +ДГТ) стимуляції пубертації щурів наведені у таблиці. Усі щури контрольної і дослідної груп мали регулярний естральний цикл. Тривалість і фазова структура циклу піддослідних самок не відрізнялась від таких у контролі. У периферичній крові щурів дослідної групи підвищувався рівень E_2 , а концентрація Т і його співвідношення з естрогенами були нижче контрольних значень. Зниження рівня Т, скоріш за все, було наслідком його посиленого метаболізму, а не пригнічення синтезу у гонадах. На користь цього припущення служила підвищена концентрація метаболіту Т – E_2 та нормальний віковий рівень його попередника – Δ^4P (див. табл.). Крім того, відомо, що синтез андрогенів так само, як і Δ^4P , в яєчниках регулюється гонадотропінами, зокрема ЛГ [1, 2]. Відсутність різниці у рівні Δ^4P у крові щурів контрольної і дослідної груп говорить на користь нормальної стимуляції синтезу стероїдів (Δ^4P і андрогенів) з боку ЛГ. Перетворення Т у E_2 здійснюється за

Таблиця. Стан репродуктивної системи дорослих самок щурів після введення гормонів ($M \pm m$)

Показник, одиниця вимірювання	Контроль	E_2 + ДГТ
ЕСТРАЛЬНИЙ ЦИКЛ		
Циклюючі самки, %	100	100
Тривалість, доба:		
- циклу	5,60±0,59	5,19±0,53
- тічки	1,81±0,11	1,61±0,17
- міжтічки	3,70±0,57	3,46±0,49
ГОРМОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ		
Δ^4P , нмоль/л	52,50±6,09	63,99±8,85
Т, нмоль/л	2,45±0,37	0,69±0,09*
E_2 , нмоль/л	0,64±0,10	1,49±0,34*
$E_2/\Delta^4P \times 10^{-2}$	1,88±0,88	2,49±0,74
Т/ E_2	4,00±0,53	0,73±0,15*
Гонадотропіни, у.о.	1,11±0,09	1,42±0,07*
ГЕНЕРАТИВНІ ЕЛЕМЕНТИ ЯЄЧНИКІВ		
Фолікули, що дозрівають:	7,15±0,68	21,30±1,59*
- преантральні	1,00±0,18	8,60±0,98*
- багатопорожнинні	3,55±0,49	10,60±0,68*
- однопорожнинні	2,60±0,31	1,45±0,25*
Атретичні тіла	22,45±1,17	20,25±0,92
Жовті тіла	13,05±0,55	7,00±0,49*

Примітка: * – вірогідність різниці ($P < 0,05-0,001$) між контролем і дослідом.

допомогою ферменту ароматази, активність якої контролюється ФСГ [3, 15]. У гіпофізах піддослідних самок підвищувався вміст гонадотропінів (див. табл.). Це, ймовірно, пов'язане з посиленням синтезу і секреції ФСГ, який прискорює метаболізм Т шляхом ароматизації, що знижує рівень Т, але збільшує концентрацію E_2 у крові піддослідних самок.

У щурів з таким гормональним тлом відзначалась стимуляція оваріального фолікулогенезу (див. табл.). Зростання кількості преантральних і багатопорожнинних фолікулів було наслідком підвищеного рівня E_2 , який стимулює їх дозрівання до антральної стадії, та ФСГ, оскільки він контролює утворення атруму у фолікулах [16]. Ці дані підтверджують нашу думку про зростання секреції ФСГ у піддослідних самок. Зниження кількості жовтих тіл від попередніх овуляцій в яєчниках піддослідних щурів пояснювалось підвищеним рівнем естрогенів, яким притаманний лютеолітичний ефект, що прискорює лізис жовтих тіл.

За умов збільшеної концентрації естрогенів у крові піддослідних щурів зростала маса матки на 120% ($154,88 \pm 29,92$ мг/100 г проти $70,40 \pm 8,58$ мг/100 г у контролі). Утеротропна реакція на естрогени безпосередньо свідчить про цілісність рецепторних систем, принаймні для E_2 , у матці, що має значення під час імплантації зигот [10].

Зіставлення даних, що характеризували стан репродуктивної системи дорослих щурів, яким вводили у препубертаті суміш гормонів (E_2 +ДГТ) або тільки E_2 у такій самій дозі, показало, що у групі останніх на 62,7% знижувалась кількість циклюючих самок. У щурів зі збереженим циклом його тривалість подовжувалась (на 18,9%) за рахунок збільшення (на 63,0%) тривалості тічкової стадії. У периферичній крові цих самок знижувалась концентрація Д⁴Р та Т як у порівнянні з контролем (відповідно на 34,9% та 84,0%), так і з даними щурів, яким вводили комбінацію статевих стероїдів (відповідно на 46,6% та 43,5%). Отримані результати можуть свідчити про пригнічення у гонадах стероїдогенезу, який регулюється ЛГ, тобто про недостатність його секреції гіпофізом. Останнє, ймовірно, пов'язане з негативною дією E_2 на гіпоталамус, оскільки показано [4], що його тривалий вплив спричиняє дегенерацію аркуатного ядра.

Рівень естрогенів у крові щурів обох дослідних груп не відрізнявся, але був вищим, ніж у контролі. Разом з тим, за умов естрогенізації організму самок, яким вводили тільки E_2 , маса матки ($76,54 \pm 8,30$ мг/100 г) не відрізнялась від такої у контролі, але була нижчою ($P < 0,001$) у порівнянні з даними у щурів, які отримували E_2 +ДГТ. Відсутність дії естрогенів на матку (введення E_2) свідчить про зниження чутливості органу-мішені до естрогенів та, можливо, про порушення ферментативних систем, що на тлі недостатності лютеїнової стадії оваріального циклу (зниження рівня Д⁴Р у крові) може спричинити невиношування плода або безпліддя.

В яєчниках щурів після введення E_2 кількість фолікулів, які дозрівали, особливо однопорожнинних, була нижчою (відповідно на 12,2% та 10,3%), ніж у тварин, які отримували естроген з ДГТ.

Отже, використання естрогенів у поєднанні з ДГТ запобігає прояву негативних наслідків дії E_2 на статеву систему у дорослому віці, що, можливо, пояснюється здатністю ДГТ пригнічувати негативну дію E_2 на центральному рівні [11]. Таким чином, отримані дані дають підстави припустити, що комбінація E_2 і ДГТ є перспективною для стимуляції дозрівання жіночої репродуктивної системи.

Висновки

1. Комбінація метаболітів тестостерону – E_2 +ДГТ (у відповідних дозах 3 мкг/100 г і 1 мг/100 г) стимулює статеве дозрівання самок щурів ефективніше, ніж кожний стероїд, використаний окремо.

2. ДГТ, введений у суміші з E_2 у препубертаті, запобігає несприятливій дії естрогенів на гіпоталамус, що зменшує розвиток патогенних наслідків у репродуктивному віці.

3. У дорослому віці наслідки введення E_2 у препубертаті (зниження кількості циклюючих самок на 62,7 %, порушення тривалості і фазової структури оваріального циклу, пригнічення ендокринної функції яєчників і гонадотропної активності гіпофіза, розвиток недостатності лютеїнової стадії оваріального циклу, порушення рецепторних систем у матці) були більш виразними, ніж за умов введення E_2 +ДГТ (посилення метаболізму тестостерону в естрогени, зменшення кількості післяовуляційних жовтих тіл у гонадах).

Література

1. Резников А.Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. К.: Наукова думка, 1982. 252 с.
2. Дегтярь В.Г. Роль 5α -восстановленных $3,17$ -диолов у млекопитающих // Успехи соврем. биол. 1992, 112, вып. 3, 422-436.
3. Ojeda S.R., Urbansky H.F. Puberty in the rat // In: E. Knobil, J.D. Neill (eds.). The Physiology of Reproduction. 2-nd ed. New York: Raven Press, Ltd., 1994, 363-409.
4. Бабичев В.Н. Нейроэндокринология репродуктивной системы (состояние физиологических исследований и перспективы их применения в клинической практике) // Пробл. эндокринологии. 1998, 44, N 1, 3-12.
5. Літвінова Л.Б. Статеві стероїди в ініціації пубертатогенезу у самок щурів // Фізіол. ж. 2000, 46, N 3, 33-37.
6. Літвінова Л.Б. Значення периферійної гормональної ланки у регуляції різних стадій статевого дозрівання самок щурів // Ендокринологія. 2000, 5, N 2, 201-206.
7. Литвинова Л.Б. Значение неароматизируемых андрогенов в центральной регуляции пубертации самок // Нейрофизиология. 2000, 32, N 6, 450-455.
8. Травянко Т.Д., Сольский Я.П. Справочник по акушерско-гинекологической эндокринологии. К.: Здоров'я, 1985. 208 с.
9. Літвінова Л.Б. Наслідки впливу дигідротестостерону у препубертаті на функціональну активність яєчників щурів // Ендокринологія. 2001, 6, N 2, 180-184.
10. Вихлеева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: Медицина, 1997. 85 с.
11. Braver D.J., Schipper H., Robaire V. Effect of long term androgen and estradiol exposure on the hypothalamus // Endocrinology. 1983, 112, N 1, 194-199.
12. Літвінова Л.Б. Роль естрогенів у регуляції статевого дозрівання самиць щурів // Фізіол. ж. 2000, 46, N 5, 14-18.
13. Ludwig D.J. The effect of androgen on spermatogenesis // Endocrinology. 1950, 46, N 5, 453-481.
14. Літвінова Л.Б., Дунаев В.О. Андроген-естрогенні комбінації для стимуляції пубертатії самок // Патогенетичні аспекти фармакотерапії ендокринних захворювань: Матер. наук.-практ. конф., присвяч. 150-річчю з дня народження акад. В.Я. Данилевського (Харків, 6-7 лют. 2002). Харків, 2002, 75-76.
15. Савченко О.Н., Арутюнян Н.А., Степанов М.Г. Экспериментальное бесплодие. Эндокринологические аспекты. СПб.: Наука, 1992. 152 с.
16. Боярский К.Ю. Овариальная стимуляция и фолликулогенез в конце 90-х годов: на пороге будущего // Пробл. репродукции. 1997, 3, N 4, 61-68.

Последствия гормональной стимуляции полового созревания самок

Л.В.Литвинова

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

Самкам крыс в препубертате вводили комбинацию стероидов – эстрадиола (E_2 , 3 мкг/100 г) и дигидротестостерона (ДГТ, 1 мг/100 г) для стимуляции полового созревания. Отдаленные последствия гормональной стимуляции пубертации были менее выражены в условиях использования E_2 +ДГТ (увеличение уровня E_2 и снижение концентрации тестостерона в крови, уменьшение количества желтых тел в яичниках), чем одного E_2 : ацикличность и ановуляция у 37,5 % крыс, нарушение продолжительности и фазовой структуры эстрального цикла, угнетение эндокринной функции гонад и гонадотропной активности гипофиза, развитие недостаточности лютеиновой стадии овариального цикла, нарушение рецепторных систем в матке. Предполагается, что в гормональной смеси ДГТ препятствует действию E_2 на уровне центрального звена регуляции репродукции в пубертате, что уменьшает негативные последствия действия эстрогена на половую функцию взрослых самок.

Ключевые слова: эстральный цикл, яичники, овуляция, матка, дигидротестостерон, эстрадиол, гонадотропины.

Effects of hormonal stimulation of female sexual maturation

L.V.Litvinova

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

A steroid combination of estradiol (E_2) and dihydrotestosterone (DHT) was injected to prepubertal female rats for stimulation of sexual maturation. Effects of pubertal stimulation with E_2 +DHT at later periods consisted in increased E_2 level and decreased testosterone concentration in the peripheric blood, the diminishing of corpora luteal quantity in ovaries as compared to the effect of E_2 alone. It consisted in acyclicity and anovulation in 37,5% female rats, disorders in duration and phase structure of the estrous cycle, inhibition of endocrine gonadal function and pituitary gonadotropic activity, insufficiency of the luteal phase of the ovarian cycle, disruption of receptor system in the uterus. It has been suggested that DHT prevents E_2 action on the central level of reproduction regulation in puberty, that decreases negative effects of estrogen on sexual function in mature female rats.

Key words: estrous cycle, ovaries, ovulation, uterus, dihydrotestosterone, estradiol, gonadotropins.

(Надійшла 10.12.2001)

ВПЛИВ L-АРГІНІНУ І БЛОКАТОРА СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ N^ω-НІТРО-L-АРГІНІНУ НА ВМІСТ КАТЕХОЛАМІНІВ У КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ СТРЕСУ

Н.М.Кургалюк, Т.М.Мишуніна, Т.В.Серебровська**,
Е.Є.Колеснікова***

*Львівський національний університет ім. І.Франка, 79005 Львів; *Інститут
ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 04114
Київ; **Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, 02024 Київ,
Україна*

В експериментах на інтактних щурах та за умов гострого стресорного впливу досліджено зміни вмісту катехоламінів у крові після парентерального введення метаболічного попередника оксиду азоту L-аргініну (600 мг/кг) та блокактора синтази оксиду азоту N^ω-нітро-L-аргініну (L-NNA, 35 мг/кг). Встановлено, що під впливом L-аргініну в крові інтактних тварин зростала концентрація всіх катехоламінів та їх попередника ДОФА; інгібітор синтази оксиду азоту викликав збільшення лише вмісту адреналіну. Стрес (плавання щурів у клітці) супроводжувався значним підвищенням вмісту адреналіну, а попереднє стресу введення L-аргініну призводило до ще більшого зростання концентрації адреналіну та вмісту норадреналіну і ДОФА, тоді як L-NNA попереджував стресову активацію секреції адреналіну.

Ключові слова: оксид азоту, катехоламіни, стрес.

В останні роки з'явилися дані, які свідчать про наявність в організмі стрес-лімітуючої системи, пов'язаної з функціонуванням оксиду азоту (NO) [1, 2]. Вважають, що NO, який утворюється в організмі з амінокислоти L-аргініну за участю NO-синтаз, є універсальним фактором регуляції фізіологічних систем та відіграє важливу роль у механізмах як розвитку стрес-реакції, так і адаптації організму до стресу [3, 4]. Так, з'ясовано, що у процесах формування адаптації до чинників середовища спостерігається посилення продукції NO: на початкових етапах за рахунок активації NO-синтази, а у подальшому – посилення експресії генів, які кодують синтез цього ферменту. Екзогенні донори NO сприяють, а блокатори NO-синтази запобігають формуванню довготривалих ефектів адаптації. За допомогою донорів NO можна відтворити захисні ефекти адаптації [5].

Показано, що центральні і периферичні ланки основної стрес-реалізуючої системи організму мають NO-ергічну іннервацію: нейрони гіпоталамуса, стріатума і середнього мозку містять NO-синтазу, а гіпофіз отримує від гіпоталамуса широко розгалужену NO-іннервацію. Встановлено також, що NO-ергічні нейрони іннервують наднирники, їх аксони контактують з хромафінними клітинами, що продукують катехоламіни. Терміналі симпатичних нейронів містять поряд з норадреналіном також і NO, а їх виділення може проходити одночасно [2, 6, 7]. В той же час зрушення базальної та стресової секреції катехоламінів у разі зміни функціонального стану NO-системи залишаються маловідомими. Це стало метою нашого дослідження.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на щурах-самцях лінії Вістар масою 200-220 г. Як метод стресування піддослідних тварин використали наведений у літературі екстремальний вплив [8], пов'язаний з вільним плаванням щурів у клітці, що закрита сіткою, відстань до якої від води становила 5 см. Температура води – 22°C; час плавання – 30 хв.

Інтактним тваринам за 30 хв до забою та щурам перед початком стресування у кількості 1 мл внутрішньоочеревинно вводили: фізіологічний розчин, L-аргінін (600 мг/кг, "Sigma", США) або N^o-нітро-L-аргінін (35 мг/кг, "Sigma", США). Тварин декапітували одразу після плавання. Концентрацію катехоламінів у крові визначали за флуориметричним методом [9]. Отримані дані оброблені статистично із використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

У табл. 1 наведені дані про вміст катехоламінів у крові інтактних щурів за умов парентерального введення попередника оксиду азоту L-аргініну та блокатора синтази оксиду азоту L-NNA. Дія L-аргініну впродовж 30 хв супроводжувалася вірогідним зростанням у крові щурів концентрації усіх катехоламінів та їх попередника, однак ступінь зростання був різним: вміст адреналіну, норадреналіну та ДОФА за цих умов підвищувався вдвічі або більше, а дофаміну – лише на 77%. Введення L-NNA призводило до збільшення вмісту адреналіну, концентрація інших катехоламінів у крові щурів не змінювалася.

Стресування щурів, за вибраним нами методом, супроводжувалося підвищенням концентрації адреналіну у крові без суттєвих зрушень рівня норадреналіну, дофаміну та ДОФА (табл. 2). L-аргінін за умов дії стресорного навантаження викликав додаткове зростання вмісту адреналіну, а також значне підвищення концентрації норадреналіну та ДОФА. В той же час блокатор синтази оксиду азоту L-NNA попереджував стресове підвищення концентрації адреналіну.

Як показано нами раніше, змодельоване стресорне навантаження викликало значну активацію процесів перекисного окиснення ліпідів, що оцінювали за нагромадженням ТБК-реактивних продуктів та зростанням удвічі вмісту первинних продуктів – дієнових кон'югатів одночасно із зниженням активності системи антиоксидантного захисту, передусім глутатіонової його компоненти [10]. Це може посилювати ушкоджуючу дію катехоламінів на органи і тканини і, таким чином, перетворювати активацію гормональної ланки симпатико-адреналової системи із чинника адаптації у фактор патогенезу різних захворювань.

Таблиця 1. Концентрація катехоламінів (нмоль/л) у крові щурів при введенні L-аргініну та N^o-нітро-L-аргініну (M±m)

Умови експерименту	Адреналін	Норадреналін	Дофамін	ДОФА
Контроль (8)	21,69±1,13	32,64±2,11	21,42±2,94	34,76±1,04
L-аргінін (6-7)	45,49±2,14*	72,91±3,05*	38,02±2,85*	63,38±3,25*
L-NNA (7)	33,68±0,74*	34,48±2,33	25,83±1,18*	36,99±1,14

Примітка. У таблицях 1 і 2: у дужках – кількість спостережень;

* – P<0,05 порівняно з контролем;

Таблиця 2. Концентрація катехоламінів (нмоль/л) у крові щурів за умов стресу та попереднього йому введення L-аргініну та N^o-нітро-L-аргініну (M±m)

Умови експерименту	Адреналін	Норадреналін	Дофамін	ДОФА
Контроль (7)	19,50±1,03	30,95±2,33	37,08±1,14	44,70±2,58
Стрес (7)	30,03±2,11*	29,75±3,45	35,10±2,04	49,19±2,13
L-аргінін+стрес (7)	36,85±1,52**	57,79±3,58**	30,71±4,46	95,54±5,21**
L-NNA+стрес (6-8)	23,21±1,33**	22,23±2,09	36,07±3,64	49,19±3,22

Примітка. ** – P<0,05 порівняно із стресованими тваринами.

Ряд дослідників з метою оцінки динаміки перетворень у ланцюгу реакцій синтезу катехоламінів застосовують визначення співвідношень між їх концентраціями, а саме: зниження співвідношення суми концентрацій катехоламінів до їх попередника ДОФА (нагромадження ДОФА) та збільшення відношення суми адреналіну та норадреналіну до дофаміну (посилений синтез катехоламінів з дофаміну) вважають непрямими показниками зростання резервних можливостей симпато-адреналової системи [11]. Аналіз даних, що одержані у наших дослідках, показав, що за введення L-аргініну як інтактним щурам, так і перед їх стресуванням спостерігалось підвищення другого з зазначених коефіцієнтів (відповідно на 23 та 81%). Крім того, у стресованих щурів у разі введення L-аргініну мало місце зниження першого з них (на 32%). Отже, ці непрямі дані можуть вказувати на підвищення резервних можливостей симпато-адреналової системи за умов активації утворення NO внаслідок введення його метаболічного попередника.

Перспективність клінічних досліджень із застосуванням донорів NO пов'язують з тим, що багато захворювань і патологічних станів організму характеризуються зниженням активності систем генерації NO [2, 5, 12]. З іншого боку відомо, що катехоламіни утворюють з NO сполуки (6-нітродофамін і 6-нітронорадреналін), які мають властивість модифікувати інтенсивність продукції NO через вплив на синтазу оксиду азоту за умов дії стресорних навантажень [12]. Значне підвищення рівня катехоламінів та зв'язування NO у формі 6-нітрокатехоламінів можуть змінювати функціонування багатьох систем організму [7]. Отже, використання методів та препаратів, дія яких спрямована на збільшення продукції NO, може виявитися ефективним засобом попередження і лікування захворювань, пов'язаних із порушеннями стану NO-системи [13, 14]. Ефективність такого підходу вже доведена у ряді експериментів [15]. Вона пов'язана, зокрема, із здатністю NO підвищувати активність антиоксидантних ферментів і експресії генів, що їх кодують. Окрім того, сама молекула NO має антиоксидантні властивості, знижуючи за умов стресу рівень у крові і тканинах продуктів вільнорадикальних процесів. Виявилось, що NO активує синтез цитопротекторних білків теплового шоку або "стрес-білків", які є важливим чинником захисту клітин від стресових ушкоджень. Поряд з простагландінами групи E і простагліном NO попереджує агрегацію і адгезію тромбоцитів [1, 14]. Крім того, як показано в цьому дослідженні, активація утворення NO підвищує резервні можливості симпато-адреналової системи за умов стресу, тоді як гальмування його синтезу попереджує стресову гіперпродукцію адреналіну. Таким чином, спрямований фармакологічний вплив на систему генерації NO з метою модифікації процесів адаптації організму є перспективним при корекції небажаних наслідків стресорних навантажень.

Література

1. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия. 1998, 63, № 7, 992-1006.
2. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патол. физиол. эксперим. терапия. 2000, № 2, 24-31.
3. Gross S., Wolin M. Nitric oxide: pathophysiological mechanism // Annu Rev. Physiol. 1995, 57, 737-769.
4. Nathan C., Xie Q. Regulation of biosynthesis of nitric oxide // J. Biol.Chem. 1994, 269, 13725-13728.
5. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Архипенко Ю.В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вестник РАМН. 2000, № 4, 16-21.
6. Macarthur H., Mattammal M., Westfall T. A new perspective on the inhibitory role of nitric oxide in sympathetic neurotransmission // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995, 216, 686-692.

7. Liu Y. Nitric oxide influences dopaminergic processes // *Adv. Neuroimmunol.* 1996, 6, 259-264.
8. Бондаренко О.Н., Бондаренко О.А., Манухина Е.Б. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс // *Вюл. експерим. биол. мед.* 1999, 126, № 8, 157-160.
9. Jacobowich P.M., Richardson J.S. Method for the rapid determination of norepinephrine, dopamine and serotonin in the same brain region // *Pharmacol. Biochem. Behavior.* 1979, 8, N 5, 515-519.
10. Кургалюк Н.М. Вплив модифікації продукції оксиду азоту L-NNA на стан системи антиоксидантного захисту і перекисного окиснення ліпідів у крові та тканинах щурів з різною резистентністю до гіпоксії // *Фізіол. журн.* 2001, 47, № 2, 52-59.
11. Кассиль Г.Н. Внутренняя среда организма. М.: Наука, 1983. 227 с.
12. Palumbo A., Astarita G., Ischia M. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase by 6-nitrocatecholamines, putative reactions products of nitric oxide with catecholamines under oxidative stress conditions // *Biochem. J.* 2001, 356, 105-110.
13. Heinzel B., John M., Klatt P. et al. Ca²⁺/calmodulin-dependent formation of hydrogen peroxide by brain nitric oxide synthase // *Biochem. J.* 1992, 281, 627-630.
14. Bredt D.S., Snyder S.H. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule // *Annu. Rev. Biochem.* 1994, 63, 175-195.
15. Moncada S., Palmer R., Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* 1991, 43, 109-142.

Влияние L-аргинина и блокатора синтазы оксида азота N^o-нитро-L-аргинина на содержание катехоламинов в крови крыс при стрессе

Н.Н.Кургалюк, Т.М.Мишунина*, Т.В.Серебровская**, Е.Э.Колесникова**

*Львовский национальный университет им. И.Франко, 79005 Львов; *Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев; **Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины, 02024 Киев, Украина*

В опытах на интактных крысах и в условиях острого стресса исследовано изменение содержания в крови катехоламинов при парентеральном введении метаболического предшественника оксида азота L-аргинина (600 мг/кг) и блокатора синтазы оксида азота N^o-нитро-L-аргинина (L-NNA, 35 мг/кг). Установлено, что под влиянием L-аргинина в крови интактных животных возрастала концентрация всех катехоламинов и их предшественника ДОФА; ингибитор синтазы оксида азота вызывал увеличение лишь уровня адреналина. Стресс (плавание крыс в клетке) сопровождался значительным увеличением содержания адреналина, а предшествующее стрессу введение L-аргинина приводило к еще большему возрастанию концентрации адреналина, а также содержания норадrenalина и ДОФА, тогда как L-NNA предупреждал стрессовую активацию секреции адреналина.

Ключевые слова: оксид азота, катехоламины, стресс.

Influence of L-arginine and nitric oxide synthase blocker N^o-nitro-L-arginine, on catecholamine contents in rat blood under stress

N.N.Kurhalyuk, T.M.Myshunina *, T.V.Serebrovska **, E.E.Kolesnikova **

*Ivan Franko Lviv National University, 79005 Lviv; *V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv; **O.O.Bogomoletz Institute of Physiology of NAS, 02024 Kyiv, Ukraine*

Concentrations of catecholamines in blood of intact rats and rats under stress after an injection of L-arginine (600 mg/kg) a precursor of nitric oxide biosynthesis or nitric oxide synthase blocker, N^o-nitro-L-arginine (L-NNA, 35 mg/kg) were studied. It has been established that L-arginine increased concentration of all catecholamines and DOPA their precursor, nitric oxide synthase blocker increased only the content of adrenaline. The acute stress (swimming in the cage) was accompanied by an essential rise in the adrenaline content; preliminary injection of L-arginine resulted in increased adrenaline concentration and contents of noradrenaline and DOPA, while L-NNA prevented stress activation of adrenaline secretion.

Key words: nitric oxide, catecholamines, stress.

(Надійшла 14.09.2001; надійшла в остаточній формі 28.01.2002)

ТІАЗОЛІДИНЕДІОНИ АБО ҐЛІТАЗОНИ – НОВИЙ КЛАС ПРОТИДІАБЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ З ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

М.Д.Тронько, А.С.Єфімов, Т.П.Безверха, Н.А.Скробонська

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

В огляді літератури узагальнені клінічні та експериментальні дані про фармакотерапевтичні властивості нового класу протидіабетичних засобів з великим діапазоном дії – тіазолідинедіонів або ґлітазонів. Проаналізовані ефективність і безпечність застосування препаратів цього класу – троґлітазону, розіґлітазону і піоґлітазону у клінічній практиці для лікування хворих на цукровий діабет 2 типу. Показана можливість використання препаратів тіазолідинедіонів у терапії патологічних станів, пов'язаних з інсулінорезистентністю.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, тіазолідинедіони, троґлітазон, розіґлітазон, піоґлітазон.

Тіазолідинедіони або ґлітазони були розроблені на початку 80-х років в Японії як антиоксиданти. Експериментальні випробування перших сполук цього класу виявили їх здатність знижувати рівень глюкози у крові, особливо у тварин з генетичною інсулінорезистентністю. Оскільки глікемія знижувалася без збільшення кількості інсуліну, а при дефіциті інсуліну цей ефект не проявлявся, то виникло припущення, що тіазолідинедіони (ТЗД) підвищують чутливість тканин до інсуліну і послаблюють інсулінорезистентність. Однак синтезовані сполуки (циґлітазон, енґлітазон) із-за неприйнятних побічних ефектів ніколи не випробувались на людях. Першим препаратом, що був застосований для лікування хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД-2), став троґлітазон. Він виявився у США і Японії у 1997 р., роком пізніше – у Великій Британії. У березні 2000 р. він був вилючений з ринку ліків США на підставі вираженої гепатотоксичності. Розіґлітазон і піоґлітазон – два інших препарати цього ж класу, мають подібну до троґлітазону ефективність у контролі глюкози в крові, але майже не виявляють гепатотоксичності. Вони появились у аптечній мережі США у 1999 р. як препарати першої лінії для застосування окремо або в комбінації з іншими ліками, але в Європі вони стали використовуватися роком пізніше за обмежувальною ліцензією як препарати другої лінії, рекомендовані для комбінованої оральної терапії [1]. Хоча троґлітазон уже не використовується, але більшість експериментальних і клінічних даних отримані при дослідженні троґлітазону, тому для загального уявлення про властивості ТЗД цей препарат буде включений у наш огляд.

Експериментальні дослідження різних моделей інсулінорезистентності і клінічні спостереження у сфері інсулінорезистентних станів (ожиріння, порушення толерантності до глюкози, ЦД-2, синдром полікістозних яєчників) показали, що ТЗД нормалізують широке коло метаболічних порушень, пов'язаних з інсулінорезистентністю. Через поліпшення чутливості до інсуліну в тканинах-мішенях (скелетних м'язах, жировій тканині і гепатоцитах) ТЗД повільно здійснюють антигіперглікемічний ефект: підвищення опосередкованого інсулі-

ном позбавлення від глюкози, зниження продукції глюкози печінкою, відновлення у напрямку норми глікемії (зниження гіперглікемії і гіперінсулінемії натще, зниження постпрандіальної глікемії) та супутників гіперінсулінізму (поліпшення дисліпідемії і функції β -клітин) [2-5].

Після лікування троглітазоном у пацієнтів з ЦД-2 швидкість інсулінстимульованого поглинання глюкози в усьому тілі зростала на $58 \pm 11\%$ ($P=0,008$), що поєднувалося з приблизно 3-разовим збільшенням інсулінстимульованого окиснення глюкози ($P=0,018$) і синтезу глікогену у м'язах ($P=0,025$). Внаслідок лікування зросла також концентрація глюкозо-6-фосфату у м'язах під час гіперглікемічного гіперінсулінемічного клемпу, у порівнянні з даними до лікування, відображаючи поліпшення транспорту глюкози і/або активності гексокінази. При цьому концентрація внутрішньоклітинної вільної глюкози не відрізнялася у періоди до і після лікування, залишаючись у 50 разів нижчою ($<0,1$ ммоль/л), ніж можна було очікувати, коли активність гексокінази контролювалася [6]. Ці результати засвідчують, що троглітазон поліпшує відповідь на інсулін у скелетних м'язах хворих на ЦД-2 через полегшення активного транспорту глюкози, який таким чином призводить до підвищення швидкості синтезу глікогену у м'язах і окиснення глюкози. Під впливом троглітазону виявлене значуще зростання у м'язах транспортерів глюкози [7].

Під час інсулінового клемпу у хворих на ЦД-2 використання глюкози в усьому тілі і скелетних м'язах є суттєво нижчим, ніж у здорових осіб ($P<0,01$). Після терапії троглітазоном ці показники значно поліпшувалися, хоча не досягали норми. В той же час концентрація вільних жирних кислот під час інсулінового клемпу на тлі троглітазону помітно не змінювалася. Це дає підставу думати, що троглітазон поліпшує стан інсулінорезистентності у хворих шляхом удосконалення використання глюкози скелетними м'язами, а не через зниження концентрації у плазмі вільних жирних кислот [8].

Зниження продукції глюкози печінкою відбувається через сповільнення глюконеогенезу і прискорення гліколізу [9]. Пригнічення ТЗД головних регуляторних ферментів глюконеогенезу у печінці – фосфоенолпіруваткарбоксікінази і глюкозо-6-фосфатази – є меншим у порівнянні з інсуліном і здійснюється відмінним від інсуліну молекулярним механізмом [10]. Нормалізація активності піруватдегідрогенази і зниження інкорпорації глюкози в ацилі тригліцеридів, підвищення обороту глікогену і тригліцеридів у скелетних м'язах під впливом ТЗД можуть бути основою поліпшення внутрішньоклітинної утилізації і резервування енергії, які призводять до зниження тригліцеридів і глюкози у крові [11].

Хоча ТЗД прямо не впливають на секрецію інсуліну, вони сприяють підвищенню секреторної відповіді β -клітин на засоби, що стимулюють секрецію інсуліну [12]. Внаслідок збільшення використання глюкози і зменшення продукції глюкози печінкою знижується рівень у плазмі крові як глюкози, так і циркулюючого інсуліну та С-пептиду, підвищується індекс чутливості до інсуліну [13, 14]. Через зменшення потреби в інсуліні може знижуватися гіперсекреція β -клітин і, таким чином, функція β -клітин стає помірною.

Слід відмітити, що ТЗД благотворно впливають на низку ненормальностей, які супроводжують інсулінорезистентність та гіперінсулінізм, і декотрі з яких самі можуть бути незалежними чинниками ризику атеросклеротичних уражень судин. Вони включають: знижений рівень холестерину ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), гіпертригліцеридемію, підвищення малих компактних частинок ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ), гіпертензію, вісцеральне ожиріння і підвищення рівня інгібітора-1 активатора плазміногену. ТЗД знижують вміст у сироватці крові тригліцеридів, неестерифікованих жирних кислот та підвищують концентрацію холестерину ЛПВГ і активність ліпопротеїналіпази [3, 11, 15-17].

Поряд з підвищенням чутливості до інсуліну і пов'язаних з цим метаболічними ефектами, ТЗД модулюють функцію серцево-судинної системи. Троглітазон знижує тиск крові як у різних моделях гіпертензії, так і у хворих з гіпертензією та інсулінорезистентністю, зменшує периферичний опір судин [14, 18, 19], ослаблює порушення мікроциркуляції і підвищує кровоплин у капілярах [20]. У хворих на ЦД троглітазон зменшує частоту стенокардії і поліпшує ендотеліальну функцію [21].

Показано, що уже через 3 міс лікування ТЗД вірогідно знижується товщина стінки (інтіма+медіа) загальної сонної артерії у хворих на ЦД-2, і це зниження зберігається і через 6 міс лікування [22, 23]. Ці знахідки засвідчують, що ТЗД здатні пригнічувати ранній атеросклеротичний процес.

За умов гіперінсулінемії у хворих на ЦД-2 знижена фібринолітична активність з підвищенням інгібітора-1 активатора плазміногену у плазмі і атеросклеротичних ураженнях. Лікування троглітазоном відчутно знижує активність інгібітора-1 активатора плазміногену у плазмі, що може відображати як пряме опосередкування зменшення його продукції стінками судин, так і непряме опосередкування ослаблення його синтезу у печінці внаслідок зниження гіперінсулінемії [24, 25]. Крім того, троглітазон зменшує продукцію тромбоксану в еритролейкемічних клітинах і тромбоцитах [26]. Ці дані означають, що згадані особливості ТЗД можуть бути корисними у хворих на ЦД-2 з судинними ускладненнями.

ТЗД також підвищують відповідь на фітогемаглютинін, сприяють секреції цитокінів гранулоцитами і макрофагами – колоніестимулюючого фактору і фактору пригнічення лейкемії, а також гальмують активність і продукцію фактору некрозу пухлин- α (ФНП α) [27-29].

Зниження троглітазоном метаболізму в кістках ще до вірогідного поліпшення обміну глюкози підтримує думку про те, що ТЗД можуть зберігати масу кісток у хворих на ЦД-2 через подвійні ефекти – на глюкозу і метаболізм кісток [30].

Клітинний механізм дії ТЗД ще не вивчений до кінця. Ключовим механізмом, яким ці сполуки здійснюють свої ефекти, є зв'язування і активування ядерного рецептора із родини гормональних рецепторів – γ -рецептора, відповідального за активацію проліферації пероксисоми (the peroxisome proliferator-activated receptor gamma – PPAR γ). Хоча PPAR γ домінує експресується у жировій тканині, одній із тканин-мішеней для інсуліну, пізніше знайшли його експресованим у макрофагах, клітинах гладеньких м'язів, ендотеліальних клітинах і деяких лініях ракових клітин. Активація PPAR γ специфічними агоністами, такими як ТЗД, модулює функції цих клітин. Встановлено, що PPAR γ відіграє ключову роль в диференціації адипоцитів та гомеостазі глюкози і ліпідів. Активація PPAR γ спричиняє експресію адипоцит-специфічних генів і диференціацію різних типів клітин в дозріваючих адипоцитах, здатних до активного поглинання глюкози і збереження енергії у формі ліпідів. PPAR γ є потужним гравцем в загальному контролі транскрипції численних клітинних процесів із залученням контролю циклу клітини, канцерогенезу, запалення, атеросклерозу та імунomodуляції [31, 32]. Але індукція ТЗД активації PPAR γ не має прямої кореляції з антидіабетичною (глюкозознижувальною) дією цих препаратів [4, 33].

Ефективність монотерапії троглітазоном вивчали рандомізованим, подвійно-сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням у хворих на ЦД-2 в 24 лікарнях і клініках США і Канади упродовж 6 міс. Троглітазон 100, 200, 400 або 600 мг чи плацебо приймали 1 раз в день із сніданком 402 пацієнти з ЦД-2, які мали рівень глюкози плазми натще (ГПН) > 7,7 ммоль/л, глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}) > 6,5% і С-пептид натще > або = 1,5 нг/мл. Глюкоза плазми натще, HbA_{1c}, С-пептид та інсулін були підвищеними як у вихідному стані, так і в кінці дослідження. Хворі, що отримували 400 і 600 мг троглітазону,

через 6 міс мали вірогідне зниження середніх значень ГПН і HbA1c у порівнянні з плацебо-контрольованими (ГПН: -2,8 і -3,3 ммоль/л, HbA1c: -0,7 і -1,1%, відповідно). Вірогідне ($P < 0,05$) зниження тригліцеридів і вільних жирних кислот спостерігалось при дозі троглітазону 400 і 600 мг, підвищення ЛПВГ – при дозі 600 мг. Автори дійшли висновку, що монотерапія троглітазоном суттєво поліпшує глюкозу натще і HbA1c, не дивлячись на зниження рівня інсуліну і С-пептиду у хворих на ЦД-2 [34].

Монотерапію троглітазоном 100, 200, 400 або 600 мг приймали 93 пацієнти з ЦД-2 протягом 6 міс. У дозі 400 і 600 мг троглітазон вірогідно знижував ГПН і постпрандіальну приблизно на 20%. Всі 4 дози знижували рівень тригліцеридів натще ($P = 0,012$) і постпрандіальний рівень ($P < 0,001$); доза 600 мг знижувала вільні жирні кислоти ($P = 0,018$). Рівень інсуліну у плазмі знижувався, починаючи з дози 200 мг ($P < 0,001$), С-пептид знижувався в усіх групах ($P = 0,02$). Троглітазон у дозі 400 і 600 мг підвищував швидкість поглинання глюкози приблизно на 45% порівняно з вихідними даними ($P < 0,003$). Отже, монотерапія троглітазоном знижує рівень глюкози натще і після їжі у хворих на ЦД-2, перш за все, шляхом підвищення опосередкованого інсуліном використання глюкози [35].

В іншому дослідженні монотерапія троглітазоном хворих на ЦД-2 у дозі 200-600 мг 1 раз в день протягом 22 тиж призвела до зниження ГПН на 2,5 ммоль/л і HbA1c – на 0,4% [36].

Лікування 604 хворих на ЦД-2 дозою троглітазону 400 мг/день встановило вірогідне зниження ГПН і тригліцеридів. Багатоваріантний регресійний аналіз показав, що зниження ГПН позитивно корелює з жіночою статтю, вищим рівнем ГПН до лікування, старшим віком, більшим індексом маси тіла і вищим рівнем С-пептиду [37]. Результати наводять на думку, що цей препарат є ефективним у хворих з більшою інсулінорезистентністю.

Окрім серйозних проблем з гепатотоксичністю, при лікуванні троглітазоном є ризик периферійного набряку, анемії через збільшення об'єму плазми і зростання ваги. Незмінність або легке збільшення ваги при лікуванні троглітазоном асоціюється із тенденцією до збільшення підшкірного жиру, тоді як маса вісцерального жиру зменшується в усіх випадках [19, 38, 39]. Переміщення накопичення енергії з вісцерального до підшкірного жиру може значно сприяти опосередкованому троглітазоном поліпшенню інсулінорезистентності.

Однак перші повідомлення про гепатотоксичність троглітазону породили занепокоєння і обережність. У США за 3 роки троглітазон приймали понад 600 000 пацієнтів і це спричинило щонайменше 90 випадків недостатності печінки (70 з них закінчилися трансплантацією або смертю) до заборони препарату у березні 2000 р. [1]. В Японії у 153 хворих, що лікувалися троглітазоном, розвинувся тяжкий гепатит і 8 з них померли внаслідок побічної дії препарату [40]. Залишається неясним, чи гепатотоксичність відноситься до унікальних властивостей бокового ланцюга токоферола у троглітазоні, чи є друга причина.

У клінічних випробуваннях троглітазону підвищення концентрації у сироватці крові аланін-амінотрансферази більш ніж у 3 рази, порівняно з нормою, спостерігалось у 1,9% хворих. Початок підвищення ферменту є типово відстрочений (тільки один хворий мав підвищення на першому місяці, у більшості це проявлялося між третім і сьомим місяцем). Механізм розвитку розладів печінки під дією троглітазону залишається невідомим, тому розпізнавання специфічних особливостей людей, що мають підвищений ризик розвитку печінкової недостатності, є складним [41].

Всі три препарати ТДЗ – троглітазон, розіглітазон і піоглітазон в оптимальних дозах мають ідентичну активність у контролі глюкози, але стосовно впливу на метаболізм ліпідів їх ефекти відрізняються. Коли розіглітазон тільки

помірно і непостійно зменшує у плазмі тригліцериди, троглітазон і піоглітазон знижують їх на 15-25%. Холестерин ЛПНГ не змінюється при лікуванні піоглітазоном, тоді як троглітазон підвищує його на 6-8%, а розіглітазон – понад 10%. З іншого боку, холестерин ЛПВГ чітко підвищується розіглітазоном і піоглітазоном і небагато – троглітазоном [42].

Пацієнти, що переключилися з підтримуючого лікування троглітазоном на лікування розіглітазоном чи піоглітазоном, мали подібний глікемічний контроль. Перехід на терапію піоглітазоном спричиняє тенденцію до поліпшення змін всіх ліпідів, але переключення на розіглітазон спричиняє вірогідне підвищення рівня холестерину, тригліцеридів, ЛПНГ і тенденцію до зниження ЛПВГ [43]. Чи призводять ці ефекти до змін у серцево-судинних ускладненнях і чи довго зберігаються, залишається встановити.

В напіврандомізованому перехресному дослідженні визначалося розподілення ¹⁴C-міченого розіглітазону після орального і внутрішньовенного введення дозованого розчину та визначалося розподілення неміченого розіглітазону після орального дозованого прийому таблеток [44]. Абсорбція розіглітазону є швидкою і по суті повною з абсолютною біодоступністю біля 99% після дозованих оральних таблеток і 95% – після дозованого орального розчину. Час максимальної концентрації радіоактивності і час напіввиведення для двох метаболітів у плазмі були значуще довгими, ніж для розіглітазону (4-6 год проти 0,5-1 год і біля 5 днів проти 3-7 год). Радіоактивність виводилася головним чином нирками (~ 65%), екскреція була подібною після орального і внутрішньовенного введення. Головними напрямками метаболізму були N-деметилація і гідроксилація з подальшою кон'югацією.

Ефективність і безпечність монотерапії розіглітазоном оцінювали у хворих на ЦД-2 у порівнянні з плацебо. 303 пацієнтам упродовж 8 тиж призначали розіглітазон 2 рази на день по 2, 4 чи 8 мг або плацебо. Всі дози розіглітазону суттєво знижували глюкозу плазми натще і постпрандіальну глюкозу порівняно з вихідними даними ($P < 0,001$) і плацебо ($P < 0,0001$). У всіх групах, що лікувалися розіглітазоном, значуще зменшувалася концентрація інсуліну і С-пептиду у плазмі порівняно з базальною, у всіх групах вірогідно знижувалися неестерифіковані жирні кислоти ($P < 0,0001$), а тригліцериди не змінювалися. Хоча загальний холестерин ЛПНГ і ЛПВГ помітно зростає при лікуванні розіглітазоном, відношення холестерин/ЛПВГ вірогідно не змінювалося. Пропорція пацієнтів з однією чи більше побічними проявом була близькою у всіх групах, у жодного пацієнта не було явищ гепатотоксичності. Глюкозознижувальний ефект 4 мг розіглітазону двічі на день був близьким до 6 мг двічі на день, що наводить на думку, що 4 мг 2 рази на день може бути максимальною клінічною дозою [45].

Двійне-сліпе плацебо-контрольоване дослідження проведене у 369 пацієнтів з ЦД-2. Хворі рандомізовані до прийому розіглітазону в дозах 4, 8 чи 12 мг/день упродовж 8 тиж або плацебо. Через 8 тиж при всіх дозах розіглітазону, прийнятих 1 раз в день, відзначене значуще зниження глюкози плазми натще (-0,9, -2,0 і -1,7 ммоль/л; $P = 0,0003$; $P < 0,0001$ і $P < 0,0001$) порівняно з плацебо. Поліпшення глюкози крові натще досягалося дозами 4 і 8 мг/день, доза 12 мг/день не добавляла ефективності. Деяко знижувався HbA1c і гематокрит. Побічні прояви були подібними в усіх групах і плацебо. Не відмічено явищ гіпоглікемії чи гепатотоксичності [46].

493 пацієнти з ЦД-2 були рандомізовані для прийому розіглітазону (2 чи 4 мг 2 рази на день) або плацебо упродовж 26 тиж. Лікування розіглітазоном знизило в середньому порівняно з плацебо HbA1c вірогідно на 1,2% і 1,5%, глюкозу плазми натще – на 3,22 і 4,22 ммоль/л. Вірогідно знижувалися інсулін і проінсулін плазми натще, резистентність до інсуліну зменшувалася відповідно на 16% і 24%, поліпшувалася функція β -клітин порівняно з вихідною, відповідно

на 49,5% і 60%. Екскреція альбуміну з сечею значуще знижувалася при дозі розіглітазону 4 мг 2 рази на день. Не помічено зростання побічних ефектів [47].

Порівняння режиму прийому тієї ж дози розіглітазону (4 і 8 мг/день) за один чи два рази на день протягом 26 тиж показало, що розіглітазон викликав дозозалежне зниження HbA1c на 0,8, 0,9, 1,1 і 1,5% при дозах 4 мг раз в день, 2 мг двічі на день, 8 мг раз в день і 4 мг двічі на день у відповідних групах порівняно з плацебо. Приблизно 33% хворих досягли HbA1c < чи =7% до кінця дослідження. Статистично вірогідно зросли вага і ліпіди сироватки в усіх групах порівняно з плацебо. Холестерин ЛПНГ і ЛПВГ зростав відповідно дозі розіглітазону. Побічні ефекти були аналогічні групі плацебо. Випадків гепатотоксичності не було [48].

На відміну від троглітазону, який пов'язаний з ідіосинкразичною гепатотоксичністю, клінічні результати у понад 4500 хворих на ЦД-2 показали, що розіглітазон є ефективним і безпечним як при монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами, і має низьку частоту гепатотоксичності [49]. Тільки два випадки тяжкого зворотного ураження печінки повідомлені у пацієнтів, що лікувалися розіглітазоном [50, 51]. Із загальних побічних ефектів відомі інфекції нижніх дихальних шляхів, головний біль, набряк, збільшення ваги і підвищення концентрації холестерину ЛПНГ. Рекомендується уникати розіглітазону у пацієнтів з рівнем аланін-амінотрансферази більшим від норми у 2,5 рази. Не помічено клінічної взаємодії розіглітазону з іншими ліками. Початкова стартова доза розіглітазону є 4 мг, приймається в один прийом або розділяється на два без відношення до їжі, максимальна доза – 8 мг/день [52].

У двійному-сліпому плацебо-контрольованому випробуванні оцінювали ефект піоглітазону на інсулінорезистентність у 21 хворого на ЦД-2, що орально отримували 30 мг піоглітазону раз на день 12 тиж. Еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп комбінувався з оральним навантаженням глюкозою і проводився до та після 3-місячного лікування піоглітазоном чи плацебо із визначенням інсулінстимульованої утилізації глюкози і поглинання глюкози нутрощами. Між групами хворих не було відмінностей у віці і масі тіла. Лікування піоглітазоном підвищило позбавлення від глюкози з $8,2 \pm 2,2$ до $9,2 \pm 2,0$ мг/кг·хв ($P=0,003$) і підвищило поглинання глюкози нутрощами з $28,5 \pm 19,4$ до $59,4 \pm 27,1\%$ ($P=0,01$). Спостерігалася вірогідна різниця між групою на піоглітазоні і плацебо ($P=0,04$) [53]. Результати свідчать, що піоглітазон є ефективним у послабленні інсулінорезистентності при ЦД-2 через посилення поглинання глюкози і на периферії, і нутрощами.

Піоглітазон в дозі від 15 до 45 мг один раз на день є ефективним і безпечним у пом'якшенні інсулінорезистентності, зниженні глюкози плазми натще і HbA1c та поліпшенні інших метаболічних показників у хворих на ЦД-2. Піоглітазон добре переноситься: лікування 4300 пацієнтів з ЦД-2 у всьому світі не дало доказів його гепатотоксичності. Він придатний для монотерапії і комбінованої терапії з іншими засобами [54, 55].

Помічений благотворний вплив ТЗД на початкові стадії діабетичної нефропатії. У хворих на ЦД-2 при лікуванні троглітазоном (400 мг/день) уже через 4 тиж зменшувалася мікроальбумінурія з 70 до 40 мг/г креатиніну ($P=0,02$) і цей знижений рівень зберігався протягом 12 тиж лікування [56]. Інші автори [57] повідомили про зниження виділення альбуміну з сечею при лікуванні троглітазоном (400 мг/день) з 126 до 42 мкг/хв ($P<0,01$), а також зменшення вмісту колагену IV типу у цих хворих ($P<0,05$). Однак троглітазон не змінив екскреції альбуміну з сечею і рівень колагену IV типу у хворих з макроальбумінурією. Подібний ефект на мікроальбумінурію проявляє піоглітазон (30 мг/день), знижуючи екскрецію альбуміну з сечею з $142,8 \pm 42,2$ до $48,4 \pm 18,2$ мкг/хв ($P<0,01$). Піоглітазон також зменшував виділення з сечею ендотеліну-1 з $8,6 \pm 1,3$ до $3,4 \pm 0,5$ нг/г креатиніну [58].

Додавання розіглітазону до корму жирним щурам Zucker з генетично детермінованим ЦД-2 (50 мкмоль/кг маси) у віці 6-7 тиж протягом 9 міс продовжувало час до початку протеїнурії з 3 до 6 міс і чітко зменшувало подальше її прогресування. Коли ж лікування розіглітазоном починалося після встановлення протеїнурії (24-25 тиж), то прогресування її також сповільнювалося [59]. Профілактична дія розіглітазону на нирки була верифікована морфологічно.

Лікування щурів зі стрептозотоциновим діабетом троглітазоном (0,5% і 0,125% у кормі) знижувало вміст ліпоперекисів у великому гомілковому нерві і знижувало провідність рухового імпульсу по ньому. Морфометричний аналіз показав, що троглітазон пригнічує зменшення площі мієлінових волокон ($P < 0,05$) і стримує зростання щільності їх ($P < 0,001$) у діабетичних щурів [60]. Ці результати свідчать про сприятливий вплив троглітазону на периферійну нейропатаю у діабетичних щурів.

Виходячи з патофізіологічних механізмів дії ТЗД, виникло припущення про можливість застосування цих сполук з метою профілактики ЦД-2. На моделі інсуліннезалежного ЦД у жирних діабетичних щурів Zucker у предіабетичній стадії було застосовано троглітазон (200 мг/кг в день). У лікованих тварин знизилися в плазмі крові вільні жирні кислоти і тригліцериди порівняно з контрольними. Вміст тригліцеридів в острівцях був нижчий контрольного на 34%. В острівцях контрольних тварин кількість β -клітин скоротилася до 82% і архітектура острівців була зруйнована; транспортер-2 глюкози в β -клітинах був відсутній, 85% їх мітохондрій були змінені і вони були нездатні відповідати на глюкозу. У лікованих щурів втрата β -клітин була відвернута так само, як і втрата транспортера-2 глюкози, і деформація мітохондрій, і погіршення глюкозостимульованої секреції інсуліну [61]. Якщо таких тварин починали лікувати троглітазоном з віку 6 тиж, коли вони мають відповідно вищий рівень глікемії і мРНК інсуліну острівців, ніж відповідного віку худі контрольні щури Zucker, то у них не розвивалася гіперглікемія і зберігалася індукована глюкозою секреція інсуліну. Крім того, ліковані троглітазоном щури мали вищий рівень інсуліну і мРНК гена PDX-1 порівняно з нелікованими тваринами того ж віку від 12 до 16 тиж [62]. Ці дані підтверджують, що запобігання прогресуванню гіперглікемії взаємопов'язане з дефектами в експресії гена PDX-1 та секреції інсуліну.

На моделі природного розвитку ЦД-2 у ожирілих щурів Otsuka Long-Evans Tokushima (OLETF) випробували фармакологічний ефект троглітазону на метаболізм і гістопатологічні зміни панкреатичних острівців. Дві групи щурів отримували збагачену троглітазоном діету (200 мг/100 г нормального корму) з віку 12 тиж (до початку діабету) або 28 тиж (після початку діабету) до віку 70 тиж, тоді як третя група отримувала стандартний для щурів корм. Додавання троглітазону до дієти не впливала на приріст ваги, вісцеральні жирові запаси, але вірогідно знижувала рівень глюкози плазми натще, інсулін, холестерин, тригліцериди і вільні жирні кислоти. Троглітазон зменшував інсулінорезистентність і зберігав постглікемічну відповідь інсуліну на нормальному рівні, і цим пригнічував розвиток нечутливості до інсуліну та явного діабету у щурів OLETF до віку 70 тиж. Сира вага підшлункової залози і вміст інсуліну в ній були вірогідно вищими у груп лікованих щурів порівняно з контролем. Морфологічні зміни, що спостерігалися у контрольних щурів, такі як фіброз і структурна дезорганізація острівців, були мінімальними у лікованих троглітазоном тварин [17]. Це дослідження демонструє, що троглітазон у дозах в 10-15 разів вищих ніж у людей не тільки попереджує, але й повертає назад метаболічні розлади і гістопатологічні зміни при генетично детермінованому діабеті у ожирілих.

На цій же моделі експериментального діабету у щурів OLETF досліджували ефект троглітазону (0,2% у кормі) на еластичність і гістопатологію аорти у

доклінічній стадії ЦД-2. У віці 15 тиж у лікованих тварин глюкоза плазми через 2 год після орального глюкозо-толерантного тесту нормалізувалася, а концентрація інсуліну була нижчою ніж у контрольних тварин. Вміст колагену у стінці аорти (мг/г сухої ваги) у лікованих тварин ($28,1 \pm 3,8$) був нижчим порівняно з контролем ($32,8 \pm 3,3$, $P=0,048$), а гістоморфометрія виявила зменшення площі медії у лікованих тварин ($0,55 \pm 0,05 \text{ м}^2$) порівняно з контролем ($0,78 \pm 0,12 \text{ м}^2$, $P < 0,0001$) [63].

У жінок з високим ризиком ЦД-2 (погіршеною толерантністю до глюкози і гестаційним діабетом в анамнезі) випробували вплив лікування троглітазоном (400 мг/день) упродовж 12 тиж на чутливість до інсуліну і секрецію інсуліну β -клітинами під час орального і внутрішньовенного тестів толерантності до глюкози [64]. Лікування троглітазоном значуще підвищило чутливість до інсуліну, що призвело до зниження концентрації інсуліну у плазмі. Домінуюча відповідь β -клітин на поліпшення чутливості до інсуліну полягала у зменшенні секреції інсуліну для підтримання незмінної толерантності до глюкози.

Сучасні дослідження засвідчують, що цитотоксичні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлин- α та інтерлейкін- 1β або вільні радикали відіграють суттєву роль у деструкції панкреатичних β -клітин при ЦД 1 типу. Зважаючи на додаткові властивості ТЗД, окрім контролю глюкози, були проведені випробування здатності їх попередити розвиток ЦД 1 типу у багаторазово підданих низькій дозі стрептозотоцину DBA/2 мишей (40 мг/кг в день протягом 4 днів). Троглітазон вводився з їжею (240 мг/кг маси в день) упродовж 4 тиж, починаючи зі старту або середини ін'єкцій стрептозотоцину. Виявилось, що лікування троглітазоном разом з ін'єкціями стрептозотоцину попереджувало гіперглікемію, подавляло інсуліт і продукцію ФНП α інтраперитонеальними ексудативними клітинами. ФНП α та інтерлейкін- 1β , додані до лінії клітин інсуліноми НІТ-Т15 хом'яка протягом 7 днів *in vitro*, знизили секрецію інсуліну і життєдіяльність клітин. Одночасне додавання до культури троглітазону вірогідно послаблювало ці дії цитокінів [65].

Застосування з такою ж метою піоглітазону (0,01% у кормі) 7 днів до індукції діабету низькими дозами стрептозотоцину (30-40 мг/кг маси протягом 5 днів) у мишей CD-1 попереджувало або відстрочувало розвиток автоімунного діабету. У мишей зі стрептозотоциновим діабетом піоглітазон блокував інфільтрацію мононуклеарами панкреатичних острівців і продукцію перитонеальними макрофагами вірогідно більшої кількості оксиду азоту [66]. Ці дані означають, що ТЗД блокують автоімунні процеси у розвитку стрептозотоцинового діабету частково через пригнічення активації макрофагів.

Вищевикладені матеріали свідчать, що фармакотерапія цукрового діабету поповнилася новою групою препаратів з потужним широким діапазоном дії. До останнього часу в арсеналі протидіабетичних агентів не було сполук, що могли впливати на інсулінорезистентність. ТЗД закрили цю прогалину. В результаті впливу на сигнали інсуліну, транспорт глюкози, метаболізм глюкози у печінці і модуляцію PPAR γ , ТЗД посилюють ефекти інсуліну в інсуліночутливих тканинах-мішенях. За ЦД-2 вони дозозалежно знижують глікемію та інсулінемію натще і постпрандіальну глікемію зі зменшенням потреби в інсуліні; знижують НbA $1c$, поліпшують дисліпідемію, а завдяки додатковим властивостям знижують тиск крові, сповільнюють появу і прогресування ранніх стадій атеросклерозу і діабетичної нефропатії, проявляють антитромботичну і протизапальну дію. Перелічені особливості ТЗД відкривають їм перспективи у зниженні ризику серцево-судинних ускладнень ЦД і у терапевтичному використанні поза ЦД.

ТЗД придатні для монотерапії і комбінованої терапії з іншими протидіабетичними препаратами. Вони загалом добре терпимі для більшості хворих і не викликають гіпоглікемій, бо прямо не стимулюють секреції інсуліну. Головною турботою з цими препаратами є безпечність. Після вилучення з лікуваль-

ної практики троглітазону небезпека гепатотоксичності різко зменшилася, бо при використанні розіглітазону вона трапляється дуже рідко, а стосовно піоглітазону не повідомлялося жодного випадку. Призначення ТЗД уникають у пацієнтів з хворобами печінки і у тих, хто полюбляє алкоголь [41]. Щоб запобігти тяжким ускладненням з боку печінки, необхідно хворим, що отримують ТЗД, часто перевіряти рівень ферментів печінки (мінімум 11 разів за рік) [67]. Коли наполегливо рекомендований регулярний моніторинг ферментів печінки здійснюється тривалий час, сучасні клінічні дані дають підставу стверджувати, що розіглітазон і піоглітазон є безпечними для використання.

Література

1. Gale E.A. Lessons from the glitazones: a story of drug development // *Lancet*. 2001, N 357 (9271), 1870-1875.
2. Bethge H., Haring H.U. Die Thiazolidindione – ein neues Therapieprinzip beim Typ-2-Diabetes // *Arzneimittelforschung*. 1998, 48, N 2, 97-119.
2. Kumar S., Prange A., Schulze J. et al. Troglitazone, an insulin action enhancer, improves glycaemic control and insulin sensitivity in elderly type 2 diabetic patients // *Diabet. Med.* 1998, 15, N 9, 772-779.
3. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs // *Diabet. Med.* 1999, 16, N 3, 179-192.
4. Frias J.P., Yu J.G., Kruszynska Y.T., Olefsky J.M. Metabolic effects of troglitazone therapy in type 2 diabetic, obese, and lean normal subjects // *Diabetes Care*. 2000, 23, N 1, 64-69.
5. Petersen K.F., Krssak M., Inzucchi S. et al. Mechanism of troglitazone action in type 2 diabetes // *Diabetes*. 2000, 49, N 5, 827-831.
6. Park K.S., Ciaraldi T.P., Abrams-Carter L. et al. Troglitazone regulation of glucose metabolism in human skeletal muscle cultures from obese type II diabetic subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, N 5, 1636-1643.
7. Yokoyama I., Yonekura K., Moritan T. et al. Troglitazone improves whole-body insulin resistance and skeletal muscle glucose use in type II diabetic patients // *J. Nucl. Med.* 2001, 42, N 7, 1005-1010.
8. Chen C. Troglitazone: an antidiabetic agent // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1998, 55, N 9, 905-925.
9. Davies G.F., Khandelwal R.l., Roesler W.J. Troglitazone inhibits expression of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene by an insulin-independent mechanism // *Biochim. Biophys. Acta*. 1999, 1451, N 1, 122-131.
10. Sreenan S., Keck S., Fuller T. et al. Effects of troglitazone on substrate storage and utilization in insulin-resistant rats // *Am. J. Physiol.* 1999, 276, N 6 Pt.1, E1119-1129.
11. Shimabukuro M., Zhou Y.T., Lee Y., Unger R.H. Troglitazone lowers islet fat and restores beta cell function of Zucker diabetic fatty rats // *J. Biol. Chem.* 1998, 273, N 6, 3547-3550.
12. Prigeon R.L., Kahn S.E., Porte D.Jr. Effect of troglitazone on B cell function, insulin sensitivity, and glycemic control in subjects with type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, N 3, 819-823.
13. Sung B.H., Izzo J.L. Jr., Dandona P., Wilson M.F. Vasodilatory effects of troglitazone improve blood pressure at rest and during mental stress in type 2 diabetes mellitus // *Hypertension*. 1999, 34, N 1, 83-88.
14. Shirai K., Itoh Y., Sasaki H. et al. The effect of insulin sensitizer, troglitazone, on lipoprotein lipase mass in preheparin serum // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999, 46, N 1, 35-41.
15. Kobayashi J., Nagashima I., Hikita M. et al. Effect of troglitazone on plasma lipid metabolism and lipoprotein lipase // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999, 47, N 4, 433-439.
16. Jia D.M., Tabaru A., Nakamura H. et al. Troglitazone prevents and reverses dyslipidemia, insulin secretory defects, and histologic abnormalities in a rat model of naturally occurring obese diabetes // *Metabolism*. 2000, 49, N 9, 1167-1175.
17. Walker A.B., Naderali E.K., Chattington P.D. et al. Differential vasoactive effects of

- the insulin sensitizers rosiglitazone (BRL 49653) and troglitazone on human small arteries in vitro // *Diabetes*. 1998, 47, N 5, 810-814.
18. Kawai T., Takei I., Oguma Y. et al. Effects of troglitazone on fat distribution in the treatment of male type 2 diabetes // *Metabolism*. 2000, 48, N 9, 1102-1107.
 19. Fujiwara T., Ohsawa T., Takahashi S. et al. Troglitazone, a new antidiabetic agent possessing radical scavenging ability, improved decreased skin blood flow in diabetic rats // *Life. Sci.* 1998, 63, N 22, 2039-2047.
 20. Murakami T., Mizuno S., Ohsato K. et al. Effect of Troglitazone on frequency of coronary vasospastic-induced angina pectoris in patients with diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* 1999, 84, N 1, 92-94, A8.
 21. Minamikawa J., Tanaka S., Yamauchi M. et al. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, N 5, 1818-1820.
 22. Koshiyama H., Shimono D., Kuwamura N. et al. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, N 7, 3452-3456.
 23. Kato K., Yamada D., Midorikawa S. et al. Improvement by the insulin-sensitizing agent, troglitazone, of abnormal fibrinolysis in type 2 diabetes mellitus // *Metabolism*. 2000, 49, N 5, 662-665.
 24. Nordt T.K., Peter K., Bode C., Sobel B.E. Differential regulation by troglitazone of plasminogen activator inhibitor type 1 in human hepatic and vascular cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, N 4, 1563-1568.
 25. Hishinuma T., Yamazaki T., Mizugaki M. Troglitazone has a reducing effect on thromboxane production // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2000, 62, N 2, 135-143.
 26. Murase K., Odaka H., Suzuki M. et al. Pioglitazone time-dependently reduces tumour necrosis factor-alpha level in muscle and improves metabolic abnormalities in Wistar fatty rats // *Diabetologia*. 1998, 41, N 3, 257-264.
 27. Fukuzawa M., Satoh J., Qiang X. et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha with anti-diabetic agents // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999, 43, N 3, 147-154.
 28. Giorgini A.E., Beales P.E., Mire-Sluis A. et al. Troglitazone exhibits immunomodulatory activity on the cytokine production of activated human lymphocytes // *Horm. Metab. Res.* 1999, 31, N 1, 1-4.
 29. Okazaki R., Miura M., Toriumi M. et al. Short-term treatment with troglitazone decreases bone turnover in patients with type 2 diabetes mellitus // *Endocr. J.* 1999, 46, N 6, 795-801.
 30. Berger J., Leibowitz M.D., Doebber T.W. et al. Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma and PPARdelta ligands produce distinct biological effects // *J. Biol. Chem.* 1999, 274, N 10, 6718-6725.
 31. Fujiwara T., Horikoshi H. Troglitazone and related compounds: therapeutic potential beyond diabetes // *Life. Sci.* 2000, 67, N 20, 2405-2416.
 32. Fukui Y., Masui S., Osada S. et al. A new thiazolidinedione, NC-2100, which is a weak PPAR-gamma activator, exhibits potent antidiabetic effects and induces uncoupling protein 1 in white adipose tissue of KKAY obese mice // *Diabetes*. 2000, 49, N 5, 759-767.
 33. Fonseca V.A., Valiquett T.R., Huang S.M. et al. Troglitazone monotherapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled study. The Troglitazone Study Group // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, N 9, 3169-3176.
 34. Maggs D.G., Buchanan T.A., Burant C.F. et al. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 1998, 128, N 3, 176-185.
 35. Raskin P., Jovanovic L., Berger S. et al. Repaglinide/troglitazone combination therapy: improved glycemic control in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2000, 23, N 7, 979-983.
 36. Kuzuya T., Kosaka K., Akanuma Y. et al. Baseline factors affecting the efficacy of troglitazone on plasma glucose in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998, 41, N 2, 121-129.
 37. Kelly I.E., Han T.S., Walsh K., Lean M.E. Effects of thiazolidinedione compounds on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 1999, 22, N 2, 288-293.

38. Mori Y., Murakawa Y., Okada K. et al. Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 1999, 22, N 6, 908-912.
39. Toyota T., Ueno Y. Clinical effects and side effects of troglitazone // *Nippon Rinsho*. 2000, 58, N 2, 376-382.
40. Brown M.N. The thiazolidinediones or "glitazones" a treatment option for type 2 diabetes mellitus // *Med. Health R.I.* 2000, 83, N 4, 118-120.
41. Blickle J.F. Thiazolidinediones: clinical data and perspectives // *Diabetes Metab.* 2001, 27, N 2 Pt 2, 279-285.
42. Gegick C.G., Altheimer M.D. Comparison of effects of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors: observations from a clinical practice // *Endocr. Pract.* 2001, 7, N 3, 162-169.
43. Cox P.J., Ryan D.A., Hollis F.J. et al. Absorption, disposition, and metabolism of rosiglitazone, a potent thiazolidinedione insulin sensitizer, in humans // *Drug Metab. Dispos.* 2000, 28, N 7, 772-780.
44. Raskin P., Rappaport E.B., Cole S.T. et al. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes // *Diabetologia*. 2000, 43, N 3, 278-284.
45. Nolan J.J., Jones N.P., Patwardhan R., Deacon L.F. Rosiglitazone taken once daily provides effective glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabet Med.* 2000, 17, N 4, 287-294.
46. Lebovitz H.E., Dole J.F., Patwardhan R. et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, N 1, 280-288.
47. Phillips L.S., Grunberger G., Miller E. et al. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2001, 24, N 2, 308-315.
48. Goldstein B.J. Rosiglitazone // *Int. J. Clin. Pract.* 2000, 54, N 5, 333-337.
49. Al-Salman J., Arjomand H., Kemp D.G., Mittal M. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. A case report // *Ann. Intern. Med.* 2000, 132, N 2, 121-124.
50. Forman L.M., Simmons D.A., Diamond R.H. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone // *Ann. Intern. Med.* 2000, 132, N 2, 118-121.
51. Malinowski J.M., Bolesta S. Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a critical review // *Clin. Ther.* 2000, 22, N 10, 1151-1168.
52. Kawamori R., Matsuhisa M., Kinoshita J. et al. Pioglitazone enhances splanchnic glucose uptake as well as peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. AD-4833 Clamp-UGL Study Group // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998, 41, N 1, 35-43.
53. Paul M. Mechanismen und klinische Wirksamkeit von Pioglitazon als neues Prinzip in der Behandlung des Typ-2-Diabetes // *Arzneimittelforschung*. 1999, 49, N 10, 835-842.
54. Filz H.P. Insulin sensitizer. A new therapy option for type 2 diabetic patients // *M.M.W.Fortschr. Med.* 2000, 142, N 38, 31-33.
55. Imano E., Kanda T., Nakatani Y. et al. Effect of troglitazone on microalbuminuria in patients with incipient diabetic nephropathy // *Diabetes Care*. 1998, 21, N 12, 2135-2139.
56. Nakamura T., Ushiyama C., Suzuki S. et al. Effect of troglitazone on urinary albumin excretion and serum type IV collagen concentrations in Type 2 diabetic patients with microalbuminuria or macroalbuminuria // *Diabet Med.* 2001, 18, N 4, 308-313.
57. Nakamura T., Ushiyama C., Shimada N. et al. Comparative effects of pioglitazone, glibenclamide, and voglibose on urinary endothelin-1 and albumin excretion in diabetic patients // *J. Diabetes Complications*. 2000, 14, N 5, 250-254.
58. Buckingham R.E., Al-Barazanji K.A., Toseland C.D. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, protects against nephropathy and pancreatic islet abnormalities in Zucker fatty rats // *Diabetes*. 1998, 47, N 8, 1326-1334.
59. Qiang X., Satoh J., Sagara M. et al. Inhibitory effect of troglitazone on diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats // *Diabetologia*. 1998, 41, N 11, 1321-1326.
60. Higa M., Zhou Y.T., Ravazzola M. et al. Troglitazone prevents mitochondrial alterations, beta cell destruction, and diabetes in obese prediabetic rats // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999, 96, N 20, 11513-11518.

61. Harmon J.S., Gleason C.E., Tanaka Y. et al. In vivo prevention of hyperglycemia also prevents effects on PDX-1 and insulin gene expression // *Diabetes*. 1999, 48, N 10, 1995-2000.
62. Mizushige K., Noma T., Yao L. et al. Effects of troglitazone on collagen accumulation and distensibility of aortic wall in prestage of non-insulin-dependent diabetes mellitus of Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000, 35, N 1, 150-155.
63. Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K. et al. Response of pancreatic beta-cells to improved insulin sensitivity in women at high risk for type 2 diabetes // *Diabetes*. 2000, 49, N 5, 782-788.
64. Ogawa J., Takahashi S., Fujiwara T. et al. Troglitazone can prevent development of type 1 diabetes induced by multiple low-dose streptozotocin in mice // *Life. Sci.* 1999, 65, N 12, 1287-1296.
65. Takamura T., Ando H., Nagai Y. et al. Pioglitazone prevents mice from multiple low-dose streptozotocin-induced insulinitis and diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999, 44, N 2, 107-114.
66. Plosker G.L., Faulds D. Troglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus // *Drugs*. 1999, 57, N 3, 409-438.

Тиазолидинедионы или глитазоны – новый класс противодиабетических средств с широким спектром действия (обзор литературы)

Н.Д.Тронько, А.С.Ефимов, Т.П.Безверхая, Н.А.Скробонская
Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

В обзоре литературы обобщены клинические и экспериментальные данные о фармакотерапевтических свойствах нового класса противодиабетических средств с большим диапазоном действия – тиазолидинедионов или глитазонов. Проанализированы эффективность и безопасность применения препаратов этого класса – троглитазона, розиглитазона и пиоглитазона в клинической практике для лечения больных сахарным диабетом 2 типа. Показана возможность использования препаратов тиазолидинедионов в терапии патологических состояний, связанных с инсулинорезистентностью.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, тиазолидинедионы, троглитазон, розиглитазон, пиоглитазон.

Thiazolidinediones or glitazones, a new class of antidiabetic drugs with a wide range of action (a review of the literature)

M.D.Trunko, A.S.Efimov, T.P.Besverkha, N.A.Skrobonska
V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

A review summarizes clinical and experimental data on pharmacotherapeutic properties of a new class of antidiabetic drugs with a wide range of action – thiazolidinediones or glitazones. Efficacy and safety of this group drugs – troglitazone, rosiglitazone and pioglitazone – for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus were analyzed. Possibility to use thiazolidinediones for treatment of disorders associated with insulin resistance is shown.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, thiazolidinediones, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone.

(Надійшла 15.02.2002)

ЛІКУВАННЯ ЕСТРОГЕННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТРАНСПЛАНТАЦІЄЮ КУЛЬТУР ОВАРІАЛЬНОЇ ТКАНИНИ

*Л.О.Матиціна, О.А.Слюсарев, Е.А.Ракша-Слюсарева,
О.А.Алексієнко*

*Донецький державний медичний університет ім. М.Горького, 83003 Донецьк;
Донецький державний регіональний центр охорони материнства і дитинства,
83114 Донецьк, Україна*

В клінічній практиці трансплантація оваріальної тканини є досить ефективним методом лікування [1-3]. Накопичений досвід з використання культур ембріональних тканин для лікування ендокринних розладів показав стабілізацію у хворих як гормональних, так і імунологічних показників [4-6]. Однак дані про імуномодулюючий ефект статевих гормонів (естрогенів) у світлі нових наукових досліджень з нейроімуноендокринології [7] є суперечливими: від активації [8] до імуносупресії [9].

Метою даної роботи стало вивчення динаміки гормональних та імунологічних показників при лікуванні естрогенної недостатності трансплантацією культур оваріальної тканини. Гормональна та імунологічна роль трансплантованої оваріальної тканини досліджується вперше.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилися дві пацієнтки з естрогенною недостатністю, які скаржилися на затримку розвитку вторинних статевих ознак, відсутність менструації, а також загальну слабкість, періодичний головний біль.

У пацієнтки Ф., 17 років, був встановлений діагноз естрогенної недостатності на тлі дисгенезії гонад змішаної форми, варіант ХУ. Пацієнтка Г., 16 років, страждала гормональною недостатністю яєчників на тлі дисгенезії гонад чистої форми, варіант ХХ.

У обох дівчат загальний статевий розвиток був значно знижений і становив 2 бали при його оцінці за балом статевого розвитку (норма для їх віку – 12). Статева формула хворої Ф. була такою: $Ma_0Ax_1Pv_1Me_0$, хворої Г. – $Ma_1Ax_0Pv_1Me_0$. Хвора Ф. мала зріст 158 см, масу тіла – 41 кг, хвора Г. – зріст 155 см, масу тіла – 44 кг. Зовнішні статеві органи у них були розвинені за жіночим типом. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) органів малого таза матка виявлялася у вигляді недиференційованого тяжа, значно зменшена: у хворої Ф. її розміри були 18 x 8 x 18 мм, у хворої Г. – 23 x 9 x 21 мм. У хворої Ф. встановлено каріотип 46ХУ, у зв'язку з чим проведена двобічна гонадектомія, у хворої Г. діагностовано каріотип 46ХХ.

До та через 1, 2, 4 і 7 міс після трансплантації культури оваріальної тканини у дівчат вивчали рівень естрадіолу і прогестерону у плазмі та показники неспецифічної резистентності організму за вмістом основних популяцій та субпопуляцій імунокомпетентних клітин: Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів (CD8+), β-лімфоцитів (CD20+), Т-активованих лімфоцитів (CD25+). Досліджували також експресію рецепторів антигенів гістосумісності I та II класу (HLA, HLA-Dr).

Вміст статевих стероїдних гормонів (естрадіолу і прогестерону) у плазмі крові визначався імуноферментним методом за допомогою комерційних наборів реагентів фірми "Bio Rad" (США). Гормональні показники зіставлялися з даними норм фолікулінової фази циклу у здорових жінок відповідного віку [10]. Вміст субпопуляцій лімфоцитів визначали методом непрямой імунофлуоресценції [11] з використанням вітчизняної панелі антитіл виробництва лабораторії біотехнології Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

УЗД внутрішніх геніталій здійснювалося за допомогою апарата фірми “Bruel Kler” (Голландія), що працює у реальному масштабі часу, з використанням транс-абдомінального датчика з частотою 3,5 МГц при наповненому сечовому міхурі для кращої візуалізації органів малого таза.

У роботі використовували культури оваріальної тканини, які готувалися за власною методикою [12]. Яєчники забирали у людських плодів, отриманих внаслідок штучного переривання вагітності за соціальними показниками у здорових жінок з терміном гестації 18-22 тиж (рішення комісії міського управління охорони здоров'я згідно наказу № 111 “Про штучне переривання вагітності”). Донорський матеріал тестувався на наявність сифілісу, ВІЛ, вірусів гепатитів В і С та ін. Трансплантація культур оваріальної тканини (ТКОТ) здійснювалася за власним методом [12, 13].

Результати та їх обговорення

Вихідний вміст естрадіолу у плазмі крові в обох хворих був нижчим від нижньої межі норми показників фолікулінової фази циклу здорових жінок, а вміст прогестерону був нижчим рівня чутливості методу (табл. 1).

Таблиця 1. Гормональні показники у пацієток до і після трансплантації культури оваріальної тканини

Показники	Норма	Пацієнтка Ф.			Пацієнтка Г.		
		до ТКОТ	після ТКОТ		до ТКОТ	після ТКОТ	
			через 2 міс	через 7 міс		через 4 міс	через 7 міс
Естрадіол, пмоль/л	110-367	74,1	162,2	134,3	37,8	81,5	115,2
Прогестерон, нмоль/л	0,6-2,4	-	3,5	1,9	-	1,9	3,5

Аналіз імунограми свідчив про зниження експресії антигенів гістосумісності I (HLA) і II класів (HLA-Dr), що власне обумовлює недостатність Т-ланки імунітету. Остання характеризувалась зниженням вмісту Т-лімфоцитів (CD3+) та Т-хелперів (CD4+). При цьому спостерігалось вірогідне зниження рівня імунорегуляторного коефіцієнта до $1,13 \pm 0,4$ при нормі для регіону $1,87 \pm 0,07$ ($P < 0,05$). Це відбувалося за рахунок більш виразного зниження вмісту Т-хелперів. Вміст популяції активованих Т-лімфоцитів (CD25+) та В-лімфоцитів (CD20+) був у межах регіональної норми (табл. 2, мал.).

Клінічний стан пацієток після трансплантації культури оваріальної тканини поліпшився. Такі скарги, як слабкість, періодичний головний біль зникли, а щодо вторинних статевих ознак – відмічалось збільшення балу статевого розвитку до 4 для обох хворих протягом спостереження тривалістю 7 міс.

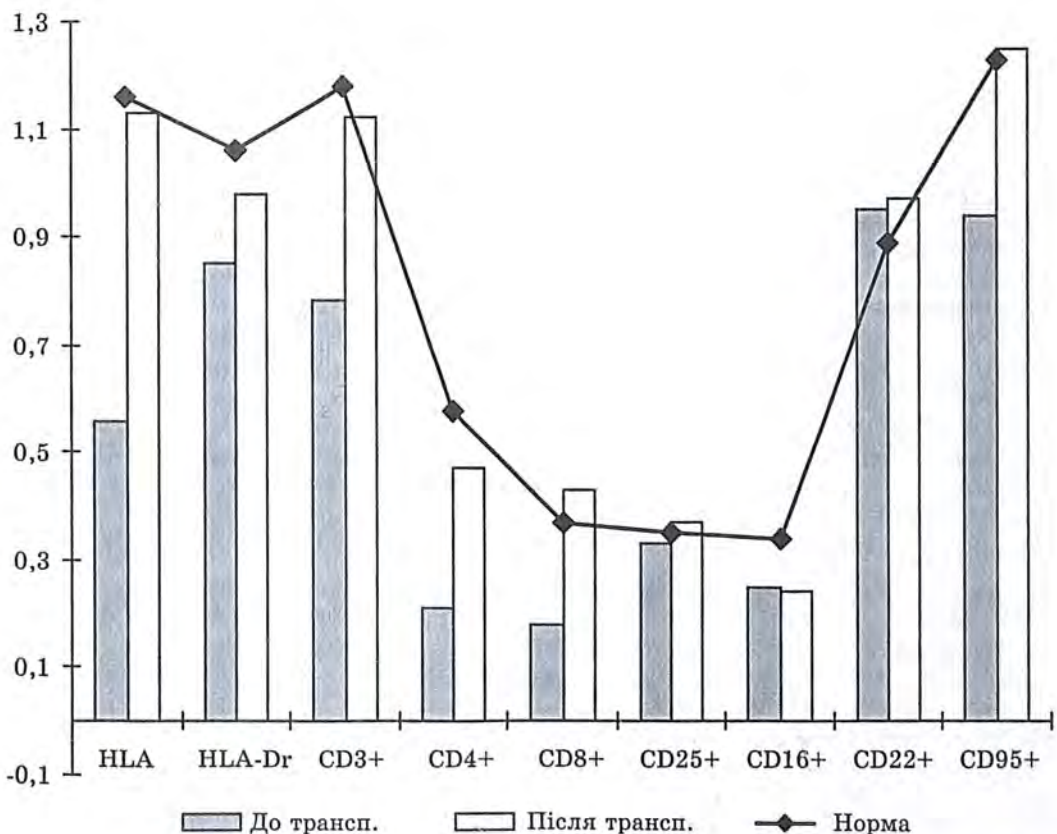
На тлі проведення терапії відмічалось поліпшення ультразвукових розмірів матки. У пацієтки Ф. довжина матки через 7 міс збільшилася з 18 мм до 28 мм, передньо-задній розмір – з 8 мм до 17 мм, товщина - з 19 мм до 29 мм, у пацієтки Г., відповідно, з 23 мм до 34 мм, з 9 мм до 18 мм і з 21 мм до 34 мм. До трансплантації М-луна у пацієток Ф. і Г. не візуалізувалася, а після трансплантації – у пацієтки Ф. склала 5 мм, а у пацієтки Г. – була лінійною.

Через 2-4 міс після виконаної алотрансплантації у пацієток Ф. та Г. вміст естрадіолу у плазмі крові підвищився у 2 рази, а вміст прогестерону знаходився у межах норми фолікулінової фази циклу. В цей же час у обох хворих зареєстрована тенденція до нормалізації експресії антигенних рецепторів гістосумісності I та II класів, Т-лімфоцитів (CD3+) та субпопуляцій Т-лімфоцитів (CD4+, CD8+, CD25+), В-лімфоцитів. При цьому у пацієтки Ф. спостерігалось збільшення пулу В-лімфоцитів (CD20+) вище середніх показників норми ($P < 0,05$).

Через 7 міс після трансплантації вміст естрадіолу у плазмі крові обох хворих

Таблиця 2. Імуногематологічні показники у пацієток до і після трансплантації культури оваріальної тканини

Показники	Норма	Пацієтка Ф.			Пацієтка Г.		
		до ТКОТ	після ТКОТ		до ТКОТ	після ТКОТ	
			через 2 міс	через 7 міс		через 4 міс	через 7 міс
CD3+ (T), г/л	1,08± 0,04	0,66	1,47	1,14	0,92	0,95	1,08
CD4+(Th), г/л	0,52± 0,02	0,25	0,52	0,53	0,16	0,40	0,41
CD8+(Ts), г/л	0,35± 0,02	0,16	0,42	0,47	0,23	0,30	0,39
CD20+(B), г/л	0,81± 0,03	0,73	1,44	0,99	1,16	0,94	0,95
CD25+(In1-2), г/л	0,30± 0,05	0,51	0,51	0,45	0,39	0,49	0,29
HLA, г/л	1,89± 0,13	0,46	1,6	1,17	0,77	1,05	1,09
HLA-Dr, г/л	1,72± 0,17	0,37	1,37	1,04	1,29	0,78	0,95



Мал. Експресія антигенних рецепторів мембранами лімфоцитів у пацієток до і після трансплантації культури оваріальної тканини.

залишався вищим вихідних даних, а вміст прогестерону зберігався у межах показників фолікулінової фази циклу. Не дивлячись на те, що хворим додатково не вводилися ніякі екзогенні естрогени чи гестагени, протягом 7 міс після трансплантації у них було зареєстроване значне та вірогідне ($P > 0,05$) підвищення естрадіолу [14], рівні якого зберігалися у межах фолікулінової фази циклу. Це свідчить про функціонування трансплантованої культури оваріальної тканини та включення її в гормональний метаболізм пацієнок. В цей термін всі показники Т^с та В-ланок імунітету знаходилися у межах норми, за винятком деякого транзиторного, на нашу думку, дисбалансу субпопуляцій Т-хелперів та Т-супресорів.

Таким чином, проведені дослідження довели, що завдяки трансплантації культури оваріальної тканини на тлі клінічного поліпшення стану здоров'я пацієнок підвищився до базального як вміст естрадіолу і прогестерону у периферичній крові, так і поліпшилися показники імунітету і, зокрема, регуляторні елементи крові, нерозривно зв'язані з нейроімунною регуляцією ендокринної системи. Все це розширює уявлення про позитивний вплив на нейроендокринноімунну систему культур клітин оваріальної тканини і свідчить про перспективу використання методу трансплантації культури оваріальної тканини для лікування естрогенної недостатності.

Література

1. Грищенко В.И., Чадаев В.Е., Демина Л.Г. и др. Аллотрансплантация криоконсервированной овариальной ткани в акушерско-гинекологической практике // Сучасні проблеми клінічної та експериментальної трансплантології. К., 1995, 48-49.
2. Кулаков В.И., Алиханова З.М., Юронева С.В. и др. Возможность коррекции синдрома овариозктомии методом трансплантации фетальных тканей человека // Бюлл. эксперим. биол. мед. 1995, № 10, 430-433.
3. Sliusarev A.A., Chaika V.K., Matitsina L.A. et al. Cultures of the ovarian tissues in gynecoenocrinologic // 6th World Congress of Gynecological Endocrinology. Grans Montana, Switzerland, March 18-21, 1998, p.58.
4. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. Л.: Наука, 1988, 196-206.
5. Alekseenko A.A., Sliusarev A.A., Grensov A.G. et al. Embryonal tissue in complex wound treatment of diabetic patients // Proc. Intern. Congress Wounds, Burns and Dressings. Tel Aviv, 1997, 27-28.
6. Chaika V.K., Raksha-Sliusareva E.A., Sliusarev A.A. Indices of hormonal and immunohaematological status in patients with transplantation of ovarian tissue // 15-th European Congress of Obstetrics and Gynecology. Basel, Switzerland, 2000, p. 205.
7. Акмаев И.Г. Проблемы и перспективы развития нейроиммуноэндокринологии // Пробл. эндокринологии. 1999, 45, №5, 3-8.
8. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. К.: Здоров'я, 1995. 211 с.
9. Чиркин В.В., Семенов В.Ф., Карандашов В.И. Вторичный иммунодефицит. М.: Медицина, 1999, с. 97.
10. Lavin N. Manual of Endocrinology and Metabolism. 2nd. ed. Boston: Little, Brown and Co., 1994, p. 205.
11. Пинчук В.Г., Глузман Д.Ф., Надгорная В.А. и др. Имуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии. К.: Наукова думка, 1990, 15-132.
12. Матицина Л.О., Чайка В.К., Слюсарев О.А. та ін. Спосіб корекції гормональної недостатності яєчників: Патент № 33843А UA, МПК А 61В 17/00. Заявл. 19.04.99; Опубл. 15.02.2001, Бюл. № 1.
13. Чайка В.К., Матицина Л.О., Алексієнко О.О., Слюсарев О.А. Спосіб трансплантації культури оваріальної тканини: Патент № 33842А UA, МПК А 61В 17/00. Заявл. 19.04.99; Опубл. 15.02.2001, Бюл. № 1.
14. Герасимов А.И. Современные возможности и проблемы статистической обработки медицинских данных: Лекция // Пробл. туб. 2000, № 4, 41-43.

(Надійшла 31.01.2000; надійшла в остаточній формі 30.01.2002)

ВИПАДОК ДОВГОЛІТТЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Л.А.Голик, Б.В.Епштейн, В.Г.Корнієнко

Головний військовий клінічний госпіталь, 01016 Київ, Україна

Цукровий діабет серед пріоритетів національної системи охорони здоров'я в усьому світі визначають як одну з головних медико-соціальних проблем із-за ранньої інвалідизації і високої смертності хворих [1]. Однак у деяких випадках хворому на цукровий діабет вдається зберегти довголіття з хорошою або задовільною якістю життя.

Корнієнко Григорій Петрович народився у селищі Оржиця Полтавської області у 1905 р. Батьків своїх він не пам'ятав, виховувався в дядька. Ріс і розвивався нарівні з однолітками, на стан здоров'я не скаржився. Маючи гарні здібності, успішно закінчив початкову школу і середньотехнічне училище за фахом машиніста дизеля. Робота була пов'язана зі значними фізичними навантаженнями. Після революції продовжував працювати, займався активною комсомольською діяльністю. Але у віці 19 років на військово-призовній комісії у нього був уперше виявлений цукровий діабет і виданий "білий квиток" (звільнення від військової служби). У сільських умовах ніякого лікування не приймав. В цей час стали чітко проявлятися симптоми цукрового діабету: загальна слабкість, сухість у роті, спрага. До цього переніс вірусний гепатит, страждав виразковою хворобою, хронічним колітом. Лікувався в санаторіях (Єсентуки, Железноводськ).

В 1934 р. у стаціонарі Ліксанупра м. Донецька був остаточно підтверджений діагноз цукрового діабету середньої тяжкості і рекомендована дієта, лікарські рослини, фізичні вправи. Не впадаючи у паніку, серйозно ставлячись до свого здоров'я і бажаючи збороти хворобу, Григорій Петрович наполегливо і педантично вивчав доступну популярну і спеціальну медичну літературу з цукрового діабету. Опанував методику теоретичного визначення маси тіла, добової витрати калорій (за С.Г.Генесом і О.Я.Різницькою) залежно від характеру виконуваної праці, і розраховував потребу у харчових продуктах з фізіологічним поєднанням білків, жирів та вуглеводів, розподілом їх протягом денних прийомів їжі (сніданок, другий сніданок, обід, полуденок, вечеря) та складанням за таблицями відповідних меню. Водночас за посібниками з фітотерапії готував відповідні протидіабетичні чаї, збори з листя чорниці, стручків квасолі, насіння льону, вівса, листя горіха тощо. Крім того, займався активними фізичними вправами.

Внаслідок цих дій і лікарського нагляду з частим обстеженням у стаціонарі, періодичним санаторним лікуванням (Єсентуки) вдалося домогтися відносної компенсації захворювання. Завдяки активному способу життя, значному досвіду й організаторським здібностям був висунутий на відповідальну партійну і державну роботу, на якій працював до 74 років.

У зв'язку з прогресуванням діабету (глюкоза крові – до 18 ммоль/л, глюкозурия – до 7 %) у 1950 р. був призначений інсулін. З 20 ОД/добу доза поступово нарощувалася і у 1961 р. досягла 80 ОД/добу. Захворювання стало розцінюватися як тяжка форма. Але згодом вдалося знизити дозу інсуліну до 60 ОД/добу, при цьому метаболічні показники наближалися до компенсації. Застосовувалися препарати інсуліну: простий інсулін, протамін-цинк-суспензія, протамін-цинк-інсулін, з 1979 р. – В-інсулін (36 ОД перед сніданком, 24 ОД перед

вечерею). Ліподистрофій не було. Жодного разу не спостерігалось гіпоглікемічного епізоду або коматозного стану.

З 1969 р. (64 роки) перебував на постійному диспансерному обліку у поліклініці Старобешевської центральної районної лікарні Донецької області, регулярно оглядався фахівцями, майже щорічно лікувався стаціонарно. Діабетичні ускладнення у формі ангіопатії і нейропатії стали виявлятися з 1971 р. У першу чергу знижувався зір. В 1973 р. (68 років) діагностована катаракта. Постійно спостерігався окулістом, багаторазово лікувався в стаціонарах очних відділень району, області, а також у клініці очних хвороб І Московського медичного інституту. У 1980-1987 рр. робили повторні операції кріодеструкції на обох очах, що ускладнилися кератопатією. Прогресували діабетична ретинопатія у поєднанні з кератопатією та афакією обох очей, атеросклероз судин нижніх кінцівок, полінейропатія. Випадали зуби (парадонтоз).

При усьому цьому зберігався ясний розум. Суттєвої патології з боку серця не спостерігалось, відповідно були відсутні і скарги. Не було тахікардії та гіпертонії, на ЕКГ – помірні м'язові зміни; вміст холестерину, бета-ліпопротеїдів, НЕЖК, білірубину та сечовини у крові були у межах норми. Загальні аналізи крові та сечі – без патології. Вуглеводний обмін при дозі інсуліну 60 ОД/добу був компенсований. До останніх років продовжував активно брати участь у суспільному і політичному житті району. Помер природною смертю у віці 93 роки.

Приклади довголіття при цукровому діабеті (повноцінне життя до 74-76 років) описані в монографії В.В.Корпачова [2]. Інтерес даного унікального випадку полягає в тому, що завдяки постійному лікарському нагляду, систематичному стаціонарному лікуванню і, що особливо важливо, активній участі самого хворого в лікувальному процесі, його дисциплінованості, вдалося забезпечити довголіття та прийнятну якість життя.

Література

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. 672 с.
2. Корпачев В.В. Инсулин и инсулинотерапия. К.: РИА “Триумф”, 2001, 71–76.

P.S.

В даному повідомленні наведена історія хвороби чоловіка, у якого цукровий діабет був діагностований в юнацькому віці. Ретельне дотримання дієти і здорового способу життя дозволили йому тривалий час лікуватися тільки дієтою і рослинними цукрознижувальними засобами. Через 25 років від початку захворювання він був вимушений почати інсулінотерапію. Такий перебіг хвороби дозволяє припустити, що у хворого в 19 років була виявлена одна з різновидностей гетерогенного захворювання – цукрового діабету дорослого типу у молоді або “масонський тип” діабету (MODY-тип), обумовлений генетичними дефектами функції β -клітин. Відомо, що ці форми цукрового діабету маніфестують в юнацькому і навіть дитячому віці і довгочасно дозволяють зберігати стан компенсації вуглеводного обміну тільки за допомогою дієти. Через деякий час, іноді досить тривалий (як у даному випадку), розвивається абсолютна інсулінова недостатність і наступає необхідність в інсулінотерапії.

*Провідний науковий співробітник діабетологічного відділу
Інституту ендокринології та обміну речовин
ім.В.П.Комісаренка АМН України
Н.А.Скробонська*

**ПРОБЛЕМА ЛІКУВАННЯ ЕРИТРОПОЕТИНОМ
АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ
З НЕФРОПАТІЯМИ
(НА 37-МУ ЩОРІЧНОМУ З'ЇЗДІ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ З
ВИВЧЕННЯ ДІАБЕТУ)**

К.П.Зак

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

З 9 по 13 вересня 2001 року в м. Глазго (Велика Британія) відбувся черговий – 37-й щорічний з'їзд Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (ЦД) [1]. В рамках цього з'їзду фірмою “Hoffmann-La Roche” був організований сателітний симпозиум “Анемія при ниркових розладах у хворих на діабет: недооцінка фактора ризику?” Основним питанням, яке розглядалось на цьому симпозиумі, було лікування препаратами еритропоєтину (ЕПО), переважно епоєтином-бета (resorpton), анемії у хворих на ЦД 1 та 2 типу з нирковими ускладненнями.

Як відомо [2, 3], ЕПО відноситься до цитокінів, тобто гормоноподібних імунomodуляторів, які секретуються клітинами імунної системи і відіграють роль міжклітинних медіаторів при різних імунних реакціях. В той же час, цей цитокін з повним правом відноситься до “справжніх” гормонів, так як він в основному виділяється клітинами нирки і діє дистантно на інші клітини-попередники еритропоєзу, які є у кістковому мозку. Для інших цитокінів характерна короткодистантна дія, тобто секретовані цитокіни взаємодіють з клітинами-попередниками, які знаходяться в безпосередній близькості до них.

ЕПО належить до центральних регуляторів кровотворення, є первинним медіатором нормальної фізіологічної реакції на гіпоксію. Він контролює проліферацію та диференціацію стовбурних клітин еритроїдного ряду. Другою важливою особливістю ЕПО є його здатність запобігати апоптозу на пізніх стадіях розвитку еритроїдних клітин-попередників.

Регуляція еритропоєзу – складний механізм, в якому беруть участь різні ростові цитокіни. На самих ранніх етапах розвитку червонокривців, починаючи з поліпотентних стовбурних клітин, в цьому процесі беруть участь інтерлейкін-3, інтерлейкін-6, інтерлейкін-11, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор та ін. Однак для закінченого диференціювання рідоначальних еритроїдних клітин в морфологічно розпізнавані на світловому рівні клітини-попередники потрібна додаткова присутність ЕПО.

Рецептори ЕПО виявлені на поліпотентних стовбурних клітинах, а також на клітинах-попередниках, котрі диференціюються в морфологічно розпізнавані еритроїдні клітини – проеритробласти та базофільні еритробласти. Зрілі червонокривці не містять рецептора ЕПО.

ЕПО утворюється головним чином перичитами клубочкової епітеліальної зони нирок, тільки 10-15% від його загальної продукції, як гадають, приходить на печінку. ЕПО є глікопротеїном з молекулярною масою 30,4 кД. Він складається з 193 амінокислот. В подальшому з основної послідовності виділяється 27 амінокислот і термінальний аргінін. В плазму крові секретується

глікопротеїн, який складається вже з 165 амінокислот. ЕПО має дві форми – альфа і бета, котрі відрізняються тільки за кількістю вуглеводів, але мають приблизно однакову біологічну активність. Ген, що регулює утворення ЕПО, локалізований у людини на хромосомі 7 в зоні 11q-12q.

Однак донедавна ЕПО в клінічній медицині майже не застосовували, так як цей цитокін присутній в організмі в надзвичайно низьких кількостях, а звичайні методи його виділення у чистому вигляді з тканин тварин дуже складні та вельми дорогі. В останні десятиріччя завдяки розвитку нової технології – генної інженерії – стало можливим промислове виробництво високоочищених природних біологічно активних гемопоетичних факторів, в тому числі і ЕПО, в необмежених кількостях.

Зараз методом генної інженерії для клінічного використання одержано ряд рекомбінантних препаратів людини (рлЕПО). Найбільше поширення одержали препарати рлЕПО-альфа – епоетин-альфа (прокріт фірми “Amgen”, “Ortho-Biotech”) і рлЕПО (рекормон фірми “Hoffmann-La Roche”). Останній препарат не містить альбуміну сироватки людини, завдяки чому відсутній ризик зараження вірусами гепатиту та ВІЛ, знижується можливість алергізації. Більш детально щодо фармакологічних та клінічних властивостей епоетину-бета можна довідатись з огляду С.Дунн і А.Маркхам [4]. Активність всіх препаратів рлЕПО майже однакова і дорівнює 100 000 МОД на 1 кг білка.

Препарати рлЕПО знайшли доволі широке використання в клінічній онкології для лікування дефіцитеритропоетинних анемії у хворих раком, особливо в термінальній стадії [3]. В останні роки рлЕПО з успіхом почали застосовувати також в терапії анемії при діабетичних нефропатіях, оскільки було показано, що в організмі цих хворих відмічається різке зменшення ендogenous ЕПО. Причому, так як падіння рівня ЕПО в крові таких хворих призводить до зменшення оксигенації всіх його органів, в тому числі і нирок, то вони починають продукувати цей цитокін ще в меншій кількості – тобто спостерігається замкнуте коло.

Дуже прикро, що властивість ЕПО значно збільшувати насичення киснем органів і тканин і таким чином підвищувати їх функціональну активність в останній час почали використовувати і спортсмени на міжнародних змаганнях, щоб незаконно здобути кращі досягнення, про що свідчать недавні Олімпійські ігри, проведені в Солт-Лейк-Сіті.

На симпозіумі після короткого вступного слова проф. Брума (Lain Broom, Велика Британія), який охарактеризував проблему ЕПО в діабетології в цілому, було зроблено три доповіді:

1) проф. Рітца (Eberhard Ritz, Німеччина) – керівника відділу нирок Гейдельберзького університету, голови Головної комісії з нефрології Західної Європи, члена міжнародного товариства з нефрології та трансплантаційного діалізу, а також редактора-видавця багатьох міжнародних журналів;

2) д-ра Фолей (Robertte Foley, Велика Британія) – консультанта з ниркової медицини Селфордського королівського шпиталю NHS і

3) проф. Білоу (Rudy Bilous, Велика Британія) – керівника відділу клінічної медицини університету в Ньюкаслі та почесного консультанта з ендокринології і діабету в південному шпиталі Клівленду.

В дуже цікавій доповіді проф. Рітца “Наслідки пізнього виявлення захворювання нирок у хворих на цукровий діабет” було показано, що в більшості країн Заходу найбільш високий процент хворих, які потребують діалізу, припадає на хворих ЦД, особливо 2 типу. Діабетична нефропатія зустрічається у 20% хворих на ЦД 1 та 2 типу після 20 років хвороби. Близько 16% хворих, яким робиться трансплантація нирки в Європі, мають кінцеву стадію діабетичної нефропатії і частота її із року в рік зростає. За останніми даними, що ґрунтуються на аналізі майже 6000 пацієнтів з різних клінік Німеччини, котрим був зробле-

ний діаліз у вигляді початкової ренальної замісної терапії, діабетична нефропатія складала 35% (29% були хворі на ЦД 2 типу, а 6% – на ЦД 1 типу).

Згідно з даними проф. Рітца, серед пацієнтів, які потрапили до клініки Гейдельберзького університету з необхідністю проведення невідкладної ниркової замісної терапії, майже 50% були хворі на ЦД. Однак вся біда в тому, що такі пацієнти дуже пізно звертаються до нефролога, практично уже в термінальній стадії нефропатії, коли ступінь гломерулярної фільтрації становить < 30 мл/хв і відмічається дуже високий артеріальний тиск. Звичайно, такі хворі майже невиліковні. Іронія цього ще й в тому, що у 10% пацієнтів діагноз ЦД встановлюється тільки в нефрологічній клініці.

Доповідач підкреслював, що у хворих на ЦД з нефропатією при коронарній ангиографії у 40% з них були виявлені значні коронарні порушення в серці. У зв'язку з цим ефективність майбутнього діалізу у таких хворих багато в чому залежить від правильного попереднього лікування порушень серцево-судинної системи та нормалізації рівня гемоглобіну. Для орієнтації лікарів-діабетологів щодо етапів розвитку ускладнень нирок при ЦД було рекомендовано використовувати дуже просту та зручну модифіковану схему Mogensen (табл.1).

У доповіді д-ра Фолей був більш детально охарактеризований стан серцево-судинної системи у хворих на діабетичну нефропатію. Доповідач навів власні спостереження за 433-ма пацієнтами (з них 116 осіб були хворі на ЦД), які знаходились на кінцевій стадії ниркової недостатності та потребували гемодіалізу. У цих хворих проводилися щорічні, в середньому упродовж 41 міс, починаючи зі старту терапії (діалізом), лабораторні та клінічні дослідження, включаючи ехокардіографію. Ехокардіографічні дослідження показали, що для всієї когорти хворих були характерні значні серцево-судинні порушення, особливо дисфункція лівого шлуночка, ішемія серця. Найбільш постійними факторами були також гіпертензія та анемія. В той же час виражена серцева недостатність, гіпертрофія лівого шлуночка, ішемічна хвороба серця частіше всього зустрічались і були більш вираженими у хворих на ЦД. Процент смертності від ішемічної хвороби серця у хворих на діабет також значно перевищував такий у всієї когорти пацієнтів. На думку автора, лікування таких пацієнтів повинно починатись як можна раніше, ще до діалізу і включати в себе нормалізацію гемодинаміки та вмісту гемоглобіну в крові. Для підвищення рівня останнього рекомендується застосовувати препарати рлЕПО, так як цей ци-

Таблиця 1. Стадії розвитку діабетичної нефропатії за С.Е.Mogensen et al. (1983)

Ступінь ураження нирок	Альбумінурія	Кров'яний тиск	Швидкість гломерулярної фільтрації	Тривалість хвороби (роки після встановлення діагнозу)
Стадія гіперфункції	Відсутня	Нормальний	Збільшена	Вперше виявлений ЦД
Клінічна латентна стадія	Відсутня	Нормальний	Вище норми	
Початкова стадія	30-300 нг/добу	Нормальні коливання чи підвищений	В нормі чи знижена	5-15 років
Клінічно виражена нефропатія	>300 нг/добу	Підвищений	В нормі чи знижена	10-15 років
Недостатність нирок	Масивна	Підвищений	Знижена	15-30 років

токін усуває анемію і таким чином призводить до підвищення кисню в усіх органах і тканинах.

В дуже змістовній доповіді проф. Білоу "Анемія – дилема діабетологів?" було наголошено, що зараз всіма клініцистами визнається, що анемія при ниркових захворюваннях – найбільш серйозна причина їх важкого перебігу, яка значно впливає на якість життя. Тепер загальновідомо, що для нормального функціонування органів і тканин, в тому числі нирок, потрібне достатнє насичення їх киснем, тобто рівень гемоглобіну в крові повинен бути не менший 11 г/дл, а гематокрит > 33%. Анемія у хворих на ЦД з нефропатією, у порівнянні з нефропатіями іншого генезу, є найбільш ранньою ознакою ураження нирок. Проведені дослідження показали, що у хворих на ЦД з нирковими ускладненнями відмічається невідповідно надто низька концентрація гемоглобіну (< 10 г/дл) в крові. Припускають, що при ЦД відбувається специфічне ураження інтерстиціальних фіброblastів нирки, котрі мають безпосереднє відношення до продукції ЕПО. Таким чином, підкреслює доповідач, вживання ЕПО при діабетичних нефропатіях є об'єктивною реальністю. Однак протягом тривалого часу продовжуються дебати відносно того, коли таке лікування потрібно починати. На думку Білоу, терапію ЕПО у хворих з нефропатіями треба починати якомога раніше, коли в них уперше виявляється зниження рівня гемоглобіну, а також ЕПО в крові, тобто, можливо, ще до розвитку ниркових порушень. Він показав, що у деяких пацієнтів анемія розвинулась ще задовго до початку недостатності нирок. Отже, низький вміст гемоглобіну у крові хворих на ЦД може бути підставою для виділення груп ризику відносно розвитку нефропатії.

Як і попередній доповідач, Білоу вважає, що поряд з відновленням рівня гемоглобіну у таких хворих не менше значення має також корекція діяльності серцево-судинної системи (попередження розвитку гіпертрофії лівого шлуночка) та зниження артеріальної гіпертензії, які є основними причинами смерті. При цьому треба враховувати і те, що ЕПО також може призводити до підвищення кров'яного тиску. Наведені дані показали, що 5-літнє виживання у хворих з ренальною замісною терапією без ЦД дорівнює 70%, а у хворих на ЦД – не досягає і 40%.

В кінці 2001 року Фармакологічний комітет країн Європи дав згоду на застосування епоетин-бета (рекормона) при хронічній нирковій недостатності. Недавно завершені дослідження показали, що введення епоетин-бета тільки один раз на тиждень є таким же ефективним, як і два-три рази. Це зручніше для пацієнтів, а також дозволяє підходити до лікування індивідуально. Звичайно лікар, який призначає препарати рлЕПО, повинен дотримуватись тих рекомендацій та низки застережень, про які повідомляють їх виробники. Заслуговують на увагу Європейські рекомендації стосовно оптимального лікування ниркової анемії (табл.2).

Таким чином, підсумовуючи доповіді, зроблені на сателітному симпозиумі та дискусію, можна дійти висновку, що у хворих на ЦД з нефропатією, яка супроводжується анемією, рлЕПО-бета компенсує недостатню продукцію ендogenous ЕПО – основного гормону, який стимулює еритропоез. Збільшення концентрації гемоглобіну та числа червонокривців сприяє достатньому постачанню тканинам організму кисню, в результаті чого покращується самопочуття, розумові здібності та якість життя хворого. Рекормон знижує ризик ускладнень та смертність, зв'язані з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності.

Таблиця 2. Європейські рекомендації оптимального лікування ниркових анемії

1. Рекомендації до початку терапії ЕПО:

– При повторному дослідженні кількості гемоглобіну в крові хворого він становить < 11 г/дл.

– Виключається позаниркове джерело анемії (кровотеча, дефіцит харчування, гіпотиреозидизм, недостатність заліза, гемоліз).

2. Згідно з рекомендаціями, наведеними в посібниках США та Європи, рівень гемоглобіну в крові людини повинен бути:

– Звичайний – > 11 г/дл (без обмеження верхньої межі норми).

– У хворих з коронарною недостатністю – 11-12 г/дл.

3. Оптимальний баланс заліза:

– Вміст феритину у сироватці – 200-500 мкг/л.

– Кількість гіперхромних еритроцитів – <2,5%.

4. Анемію потрібно знижувати поступово, так як швидка корекція може призвести до погіршення кров'яного тиску та порушення гемодинаміки в зв'язку зі збільшенням в'язкості крові.

5. Спосіб застосування та дози ЕПО:

– Ціль – підвищення рівня гемоглобіну в крові на 1-2 г/дл за місяць.

– Спосіб введення – переважно підшкірно, при гемодіалізі – внутрішньовенно.

– Початкова доза рлЕПО – 50-150 МОД/кг, яку розділяють на 2-3 введення на тиж (гемоглобін потрібно досліджувати кожні 2-3 тиж до стабілізації його рівня).

6. Треба пам'ятати, що поліпшення оксигенації тканин в результаті введення ЕПО може бути масковано уремією.

Література

1. Abstr. 37 Ann. Meeting EASD (Glasgow, UK, 9-13 Sept. 2001) // Diabetologia. 2001, 44, Supp. 1, p. 350.
2. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые средства. К.: Наукова думка, 1998, с. 317.
3. Зак К.П. Эритропоэтины в онкологии // Онкология. 2001. 3, №2-3, 107-109.
4. Dunn C., Markham A. Epreoitin beta (A review of its pharmacological properties and clinical use in the management of anemia associated with chronic renal failure) // Drugs. 1996, 51, 299-318.

Пам'яті Владислава Яковича Кононенка



22 лютого 2002 року раптово пішов з життя талановитий вчений та педагог, організатор і незмінний керівник лабораторії нейрохімії Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, член Редакційної колегії журналу "Ендокринологія", доктор медичних наук, професор Владислав Якович Кононенко.

В.Я.Кононенко народився на Різдво у 1928 році. Дитинство, проведене на мальовничій Полтавщині, раннє сирітство, лихоліття воєнних років, повоєнна праця у колгоспі, а потім навчання у Харківському медичному інституті – це періоди становлення справжньої людини. Риси експериментатора та інтерес до біохімії почали виявлятися у Владислава Яковича вже у студентські роки, тому цілком логічним став вступ до аспірантури. Посаду асистента кафедри біохімії В.Я.Кононенко обійняв вже у новоствореному

Луганському медінституті, де у 1958 році захистив кандидатську дисертацію.

В період становлення як науковця-біохіміка В.Я.Кононенко зазнавав великого впливу свого вчителя – відомого вченого, члена-кореспондента АН України професора А.М.Утевського. Під його керівництвом В.Я.Кононенко проводив дослідження з проблеми патологічної хімії серцево-судинних порушень. Цей період став початком однієї з багаторічних "прихильностей" Владислава Яковича, а саме: вивчення обміну, функції та значення різних медіаторів – від класичного ацетилхоліну до сучасних нейропептидів.

Визнаним фахівцем в цій царині він став, працюючи вже у Києві в Інституті ендокринології та обміну речовин, куди його, "вирахувавши" талановитого науковця, запросив інший знаний вчений – академік В.П.Комісаренко. Починаючи з 1965 року, повела свій літопис створена В.Я.Кононенком лабораторія, де упродовж багатьох років успішно проводилися дослідження з вивчення ролі обміну біологічно активних сполук у механізмах впливу гормонів на функціональний стан мозку. "Гормони та головний мозок" – цей фундаментальний науковий напрямок, започаткований у нашій країні академіком В.П.Комісаренком, знайшов гідне продовження у працях професора В.Я.Кононенка та співробітників його лабораторії. Поряд із цим, вченого продовжували цікавити і суто медичні, практичні проблеми – "нейрохімічна патологія" у хворих на ендокринні захворювання.

Розпочата у Луганську педагогічна робота не переривалася і у Києві. Студенти Київського держуніверситету ім. Т.Шевченка, а потім Медичного університету Асоціації нетрадиційних методів медицини, де В.Я.Кононенко організував та очолював кафедру біохімії, як і студенти хімічного факультету Донецького держуніверситету, які постійно проходили дипломну практику в лабораторії нейрохімії, запам'ятали не тільки цікаві лекції, широкую ерудицію професора, блискучий талант експериментатора, але і велике та постійне бажання зацікавити, допомогти, навчити, що поєднувалося із принциповою, проте доброзичливою вимогливістю. Ці ж якості В.Я.Кононенко намагався виховати і у "власних" учнів, які захистили під його керівництвом 8 кандидатських та 2 докторські дисертації.

В.Я.Кононенко є автором біля 300 наукових праць, серед яких монографія, винаходи, статті у енциклопедичних виданнях. Він був нагороджений медалями, почесними знаками, мав звання "Відмінник охорони здоров'я".

В серцях усіх, хто знав, працював, спілкувався із порядною, доброю, інтелігентною людиною, талановитим вченим, вчителем, керівником, звістка про смерть професора В.Я.Кононенка буде ще довго викликати біль та смуток. Проте пам'ять про нього збережеться назавжди.

ЛІПІДНА ПЕРОКСИДАЦІЯ, АКТИВНІСТЬ ПАРАОКСОНАЗИ ТА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО ІНСУЛІНУ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, З УРАХУВАННЯМ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СТАНУ

М.Ю.Горшунська

Харківська медична академія післядипломної освіти, 61176 Харків, Україна

На сьогодні результатами широкомасштабних епідеміологічних досліджень верифікована захисна роль жіночих статевих гормонів щодо розвитку атеросклеротичних судинних захворювань та втрата/ослаблення ангіопротекторної дії естрогенів за наявності цукрового діабету (ЦД) [1]. Слід зазначити також суттєве зниження сприятливого впливу замісної гормональної терапії відносно серцево-судинних чинників ризику атеросклерозу у постменопаузальних жінок, хворих на ЦД 2 типу [2]. Невизначеність патофізіологічних аспектів вищезначеного феномену, як і обмеженість гальмуючого ефекту “глюкозоцентричної” терапії на передчасний атерогенез у хворих на ЦД 2 типу [3] обґрунтовують доцільність вивчення нових факторів серцево-судинного ризику та їх можливої ролі у зникненні відвертаючої дії жіночої статі. Останнім часом оксидативний стрес розглядається в якості провідного чинника розвитку пізніх діабетичних ускладнень та збільшеної розповсюдженості макросудинної патології серед діабетичного загалу [4]. Накопичуються докази, що асоційована виключно з ліпопротеїнами високої густини (ЛПВГ) параоксоназа (ПОН) гальмує утворення окиснювальних модифікацій ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) і, у такий спосіб, здійснює антиатерогенну дію [5].

Мета роботи – дослідження параметрів оксидативного стресу у жінок, хворих на ЦД 2 типу, з дисліпідемією та інсулінорезистентністю у співставленні до стадії менопаузального стану за умов глікемічної компенсації. Вищезначений клінічний дизайн забезпечив коректне визначення взаємозв'язку менопаузального стану та показників оксидативного стресу, враховуючи доведений суттєвий внесок до формування останнього порушень глюкозного гомеостазу [4].

Матеріали та методи

Обстежено 79 жінок, хворих на ЦД 2 типу, з різним менопаузальним станом [6] за умов глікемічної компенсації (глікемія натще та постпрандіальна, відповідно, 4,4-6,1 ммоль/л та 4,4-8,0 ммоль/л, HbA_{1c} – <6,5%) [7], які одержували терапію дієтою або її комбінацію з пероральними цукрознижуючими препаратами (сульфаніламідів та бігуанідів). Вік хворих склав $52,6 \pm 0,90$ роки, індекс маси тіла (ІМТ) – $31,2 \pm 0,70$ кг/м², індекс обвід талії/обвід стегон – $0,87 \pm 0,01$. В якості контролю були використані результати обстеження 21 практично здорової жінки відповідного віку ($52,2 \pm 2,29$ роки) за відсутності ожиріння (ІМТ – $26,8 \pm 0,76$ кг/м², індекс обвід талії/обвід стегон – $0,78 \pm 0,01$) та спадкової обтяженості за ЦД. Концентрацію загального холестерину (ЗХС), холестерину (ХС) в ЛПВГ та тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним методом за допомогою стандартних наборів фірми “Boeringer-Mannheim” (Німеччина). Холестерин в ЛПНГ розраховували за формулою [8]. Рівень глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози “Ексан-Г”. Оксидативний стрес у сироватці крові характеризували за вмістом загальних гідропере-

кисів (ГП) [9] в ЛПВГ та ЛПДНГ+ЛПНГ (ліпопротеїни дуже низької густини + ліпопротеїни низької густини або апов ліпопротеїни), рівнями малонового діальдегіду (МДА) [10], дієнових кон'югатів (ДК) [11], відновленого глутатіону (GSH) [12], активності каталази [13] та параоксонази (ПОН) [14], вмістом α -токоферолу у вищевказаних ліпопротеїнових фракціях [15].

Показники резистентності тканин до інсуліну (ІР) розраховували за алгоритмом НОМА (Homeostasis Model Assessment) [16].

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснено параметричними методами з використанням статистичних програм пакету EXCEL, версія 7.0, процесора INTEL PENTIUM 150. Для визначення різниці між групами використано непарний критерій *t*.

Результати та їх обговорення

У обстежених пацієнток порівняно до осіб контрольної групи верифіковано достеменно ($P < 0,001$) підвищення у сироватці крові рівнів ЗХС, ТГ та зменшення рівнів ХС ЛПВГ (табл.). Визначена також суттєва ($P < 0,001$) активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) за збільшенням вмісту ГП (ЛПДНГ+ЛПНГ) та ГП ЛПВГ, концентрації МДА та ДК у сироватці крові. При цьому спостерігалось значне падіння антиоксидантного захисту (АОЗ), а саме, зниження вмісту α -токоферолу в ліпопротеїнових фракціях ($P < 0,001$), зменшення концентрації GSH ($P < 0,01$), активності каталази ($P < 0,001$) та ПОН ($P < 0,001$) у сироватці крові (див. табл.).

У хворих на ЦД порівняно до осіб контрольної групи діагностована базальна гіперінсулінемія ($26,0 \pm 2,48$ проти $14,0 \pm 1,34$ мкОД/мл, $P < 0,001$) та наявність інсулінорезистентності, визначеної за НОМА-ІР індексами ($6,0 \pm 0,59$ проти $3,3 \pm 0,31$, $P < 0,001$), даними антропометричного обстеження (надмірна вага або ожиріння з андройдним типом відкладення жиру) та біохімічними показниками (гіпертригліцеридемія) (див. табл.). Подальший аналіз одержаних результатів із урахуванням стадії менопаузального стану засвідчив старший вік хворих ($P < 0,001$) за наявності постменопаузи ($57,1 \pm 0,76$ проти $42,6 \pm 1,47$ років у пременопаузальних жінок) та більшу тривалість діабету ($8,3 \pm 0,86$ проти $3,4 \pm 1,01$ років у пременопаузі, $P < 0,001$). Верифіковано також підвищення артеріально-го систолічного тиску у постменопаузальних жінок, хворих на ЦД ($140,3 \pm 2,26$ проти $127,7 \pm 2,97$ мм рт. ст. за наявності пременопаузи, $P < 0,001$). Підвищення ІМТ та індексу обвід талії/обвід стегон було подібним за умов пре-, пери- та постменопаузи.

Менопаузальний стан обстежених хворих не справляв закономірного впливу (в першу чергу, була відсутня сприятлива дія пременопаузи) на досліджені біохімічні показники, а саме: виразність атерогенної дисліпідемії, ступінь підвищеного оксидативного стресу, визначеного за показниками ПОЛ та АОЗ, зокрема, активністю параоксонази (див. табл.). НОМА-ІР індекси у жінок, хворих на ЦД, були подібними за наявності пре-, пери- та постменопаузи – $5,3 \pm 0,65$, $7,0 \pm 1,30$ та $6,2 \pm 0,72$.

Наведені результати засвідчують відсутність залежності між ступенем фізіологічної забезпеченості естрогенами жінок, хворих на ЦД 2 типу з проявами метаболічного синдрому за умов глікемічної компенсації, з одного боку, і виразністю оксидативного стресу та атерогенністю ліпідного профілю, з іншого.

Персистентний характер оксидативного стресу у обстежених пацієнток, що віддзеркалено, власне, у підвищеній окиснюваності атерогенних ліпопротеїнів, зниженні активності антиатерогенного ферменту параоксонази, обґрунтовує патогенетичне значення оксидативного стресу для зменшення ангіопротекторної дії пременопаузи у жінок, хворих на ЦД 2 типу. Доречно нагадати повідомлення щодо біологічної трансформації естрогенів з утворенням менш активних метаболітів за умов підвищеної продукції в організмі вільних радикалів [17], як і гіперандрогенізацію, індуковану гіперінсулінемією за наявності інсулінорезистентності [18].

Таблиця. Параметри оксидативного стресу та ліпідний профіль у жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу, з різним менопаузальним станом за умов глікемічної компенсації

Показник	Здорові жінки (n=21)	Хворі на цукровий діабет 2 типу			
		Вся група (n=79)	Пременопауза (n=12)	Перименопауза (n=14)	Постменопауза (n=53)
ТГ, ммоль/л	1,6±0,08	3,8±0,10 ^a	4,1±0,22 ^a	4,0±0,19 ^a	3,7±0,11 ^a
ЗХС, ммоль/л	5,5±0,21	7,0±0,09 ^a	6,6±0,35 ^b	6,8±0,30 ^b	7,0±0,16 ^a
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,2±0,05	0,80±0,01 ^a	0,74±0,02 ^a P _{4,5} <0,001	0,85±0,02 ^a P _{5,6} <0,05	0,8±0,01 ^a P _{4,6} <0,05
ХС ЛПНГ, ммоль/л	4,1±0,19	4,5±0,14	4,0±0,34	4,1±0,26	4,6±0,17 ^c
ГП ЛПВГ, ммоль/мл	35,8±2,40	88,4±3,48 ^a	86,5±6,50 ^a	87,8±9,07 ^a	88,6±4,06 ^a
ГП апоВ, ммоль/мл	49,5±2,01	100,3±2,87 ^a	94,4±6,39 ^a	104,2±8,18 ^a	99,7±3,20 ^a
α-Токоферол ЛПВГ, ммоль/мл	5,5±0,30	2,2±0,15 ^a	2,0±0,25 ^a	2,7±0,42 ^a	2,2±0,17 ^a
α-Токоферол апоВ, ммоль/мл	2,7±0,19	1,7±0,08 ^a	1,5±0,19 ^a	1,8±0,22 ^b	1,9±0,09 ^a
ДК, мкмоль/мл	0,2±0,01	0,7±0,04 ^a	0,66±0,11 ^a	0,61±0,08 ^a	0,65±0,04 ^a
МДА, мкмоль/мл	0,9±0,05	2,8±0,14 ^a	3,1±0,43 ^a	2,8±0,36 ^a	2,7±0,16 ^a
Каталаза, мккат/л	3,6±0,04	3,2±0,04 ^a	3,2±0,12 ^b	3,1±0,11 ^a	3,2±0,06 ^a
GSH, ммоль/мл	0,18±0,008	0,15±0,007 ^b	0,15±0,01 ^a	0,15±0,01 ^a	0,15±0,004 ^b
ПОН, Од/л	124,9±1,69	83,6±2,54 ^a	83,2±7,14 ^a	80,3±4,58 ^a	84,7±3,16 ^a

Примітка. ^a – P<0,001, ^b – P<0,01, ^c – P<0,05, ^d – 0,05<P<0,01 – вірогідність відмінностей показників відносно осіб контрольної групи (здорові жінки); P_{4,5, 4,6, 5,6} – вірогідність відмінностей показників жінок, хворих на ЦД 2 типу, при зіставленні з менопаузальним станом (4, 5, 6 – відповідно, пре-, пери- та постменопауза).

Висновки

1. Попри глікемічну компенсацію у жінок з інсуліновою резистентністю, хворих на ЦД 2 типу, визначено зменшення антиоксидантного захисту, зокрема, зниження активності параоксонази сироватки крові, та підвищення параметрів ліпідної пероксидації, включаючи окиснюваність ліпідів в ЛПДНГ+ЛПНГ та ЛПВГ.

2. Зменшення активності параоксонази супроводжувалось виразною атерогенною дисліпідемією (змішана гіперліпідемія), поєднаною зі зниженням рівня холестерину в ЛПВГ.

3. Відсутність модулюючого впливу менопаузального стану – сприятливої дії пременопаузи на досліджені параметри оксидативного стресу – може розглядатися в якості патогенетичного обґрунтування збільшеного серцево-судинного ризику у жінок, хворих на ЦД.

Література

1. Steiner I. Specific risk of diabetes for atherosclerosis. Amsterdam: Excerpta Medica. Medical Communications B.V., 1994. 28 p.
2. Tomkin I.H., Collins P., Johnson P. et al. Hormone replacement therapy for non-insulin-dependent diabetes mellitus. The effect of low-dose oestrogen vs oestrogen/progesterone on lipoprotein // *Diabetologia*. 1998, 41, Suppl. 1. Abstract 1346, p.A348.
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998, 352, N 9131, 837-853.
4. Haffner S.M. Clinical relevance of the oxidative stress concept // *Metabolism*. 2000, 49, N 2, Suppl. 1. TO, 30-34.
5. Mackness M.I., Mackness B., Durrington P.N. et al. Paraoxonase and coronary heart disease // *Curr. Opin. Lipidol.* 1998, 9, N 4, 319-324.
6. McLachlan R.I., McClure N., Healy D.L., Burger H.G. The ovary: basic principles and concepts. В. Clinical // *Endocrinology and Metabolism*. Ph. Felig, J.D.Baxter, L.A.Frohman (eds.) 3rd ed. New York: McGraw-Hill, INC. Health Professions Division, 1998, 1016-1052.
7. European Diabetes Policy Group. A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus // *Diabetic Medicine*. 1999, 16, N 9, 716-730.
8. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* 1972, 18, N 6, 499-502.
9. Романова Л.А., Стальная И.Д. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоцианата аммония // *Современные методы в биохимии* / Под ред. В.Н.Ореховича. М.: Медицина, 1977, 64-66.
10. Владимиров В.А., Арчаков В.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972, 239-319.
11. Плацер З., Видлакова М., Купила Л. Определение диеновых конъюгатов в сыворотке крови // *Чехосл. мед. обзор*. 1970, 10, №1, 30-41.
12. Путилина Ф.Е. Методы биологических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И.Прохоровой. Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. 271 с.
13. Корольок А., Иванова Л., Майорова И. Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // *Лабор. дело*. 1988, № 1, 16-17.
14. Gan K.N., Smolen A., Eckerson H.W., La Du B.N. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalysing both activities // *Drug Metab. Dispos.* 1991, 19, N 1, 100-106.
15. Кибардин С.А. Определение витамина Е в сыворотке крови // *Биохимия*. 1951, 16, 511-514.
16. Matthews D.R., Hosker J.R., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin // *Diabetologia*. 1985, 28, N 4, 412-419.

17. Michnowicz J.J., Herscopf R.J., Naganuma H. et al. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the antiestrogenic effect of cigarette smoking // *N. Engl. J. Med.* 1986, 315, N 21, 1305-1309.
18. Ivandic A., Prpic-Krizevac I., Sucic M., Juric M. Hyperinsulinemia and sex hormones in healthy premenopausal women: relative contribution of obesity, obesity type, and duration of obesity // *Metabolism.* 1999, 47, N 1, 13-19.

Ендокринологія 2002, Т.7, № 1, с. 105-108

ПРЕВЕНТИВНИЙ ЕФЕКТ НОВОГО АНТИОКСИДАНТУ Л-2264 ЩОДО РОЗВИТКУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ, У ЩУРІВ

О.В.Іванова

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

Інсулінорезистентність виступає одним з провідних чинників у патогенезі таких захворювань, як цукровий діабет 2 типу, гіпертензія, ожиріння, атеросклероз [1]. В останні роки завдяки результатам багатоцентрових клінічних досліджень UKPDS була переглянута тактика фармакотерапії цукрового діабету, яка раніше була спрямована в основному на підвищення секреції інсуліну. Оскільки за умов цукрового діабету 2 типу спостерігається дефект не тільки функціональної активності бета-клітин, а й порушення чутливості периферичних тканин до дії інсуліну, фармакологічної корекції потребують обидві вищезначені ланки патогенезу [2]. На сьогодні для корекції інсулінорезистентних станів використовуються дві групи фармакологічних препаратів: похідні бігуанідів (метформін) та похідні тiazолідинедіонів (троглітазон, розіглітазон). В той же час використання вказаних препаратів не завжди задовольняє вимоги практичної медицини у зв'язку з високим ризиком розвитку побічних ефектів [3, 4]. Тому є актуальним пошук низькотоксичних біологічно активних сполук із оригінальною хімічною структурою, які б відвертали або гальмували розвиток інсулінорезистентності та цукрового діабету.

Існує теорія, яка припускає взаємозв'язок між гіперглікемією та підвищеним утворенням вільних радикалів [5], що обґрунтовує доцільність використання сполук з антиоксидантними властивостями для поліпшення чутливості периферичних тканин до дії інсуліну. В лабораторії синтезу антидіабетичних сполук Інституту проблем ендокринної патології АМН України була отримана оригінальна сполука Л-2264 (гетероциклічний амід фенілпропіонової кислоти), яка за результатами первинного скринінгу виявила максимальні антиоксидантні властивості. Метою роботи було проведення поглибленого вивчення сполуки Л-2264 на розвиток первинної інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном, у щурів.

Матеріали та методи

Інсулінорезистентність відтворювали у 3-місячних щурів Вістар вагою 100-150 г за допомогою підшкірних ін'єкцій дексаметазону в дозі 0,125 мг/кг маси тіла на добу протягом 14 днів [6]. Речовину Л-2264 застосовували перорально в дозі 200 мг/кг маси тіла протягом 10 днів, починаючи з 4-ї доби експерименту. Контрольна група за анало-

17. Michnowicz J.J., Herscopf R.J., Naganuma H. et al. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the antiestrogenic effect of cigarette smoking // *N. Engl. J. Med.* 1986, 315, N 21, 1305-1309.
18. Ivandic A., Prpic-Krizevac I., Sucic M., Juric M. Hyperinsulinemia and sex hormones in healthy premenopausal women: relative contribution of obesity, obesity type, and duration of obesity // *Metabolism.* 1999, 47, N 1, 13-19.

Ендокринологія 2002, Т.7, № 1, с. 105-108

ПРЕВЕНТИВНИЙ ЕФЕКТ НОВОГО АНТИОКСИДАНТУ Л-2264 ЩОДО РОЗВИТКУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ, У ЩУРІВ

О.В.Іванова

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

Інсулінорезистентність виступає одним з провідних чинників у патогенезі таких захворювань, як цукровий діабет 2 типу, гіпертензія, ожиріння, атеросклероз [1]. В останні роки завдяки результатам багатоцентрових клінічних досліджень UKPDS була переглянута тактика фармакотерапії цукрового діабету, яка раніше була спрямована в основному на підвищення секреції інсуліну. Оскільки за умов цукрового діабету 2 типу спостерігається дефект не тільки функціональної активності бета-клітин, а й порушення чутливості периферичних тканин до дії інсуліну, фармакологічної корекції потребують обидві вищезначені ланки патогенезу [2]. На сьогодні для корекції інсулінорезистентних станів використовуються дві групи фармакологічних препаратів: похідні бігуанідів (метформін) та похідні тiazолідинедіонів (троглітазон, розіглітазон). В той же час використання вказаних препаратів не завжди задовольняє вимоги практичної медицини у зв'язку з високим ризиком розвитку побічних ефектів [3, 4]. Тому є актуальним пошук низькотоксичних біологічно активних сполук із оригінальною хімічною структурою, які б відвертали або гальмували розвиток інсулінорезистентності та цукрового діабету.

Існує теорія, яка припускає взаємозв'язок між гіперглікемією та підвищеним утворенням вільних радикалів [5], що обґрунтовує доцільність використання сполук з антиоксидантними властивостями для поліпшення чутливості периферичних тканин до дії інсуліну. В лабораторії синтезу антидіабетичних сполук Інституту проблем ендокринної патології АМН України була отримана оригінальна сполука Л-2264 (гетероциклічний амід фенілпропіонової кислоти), яка за результатами первинного скринінгу виявила максимальні антиоксидантні властивості. Метою роботи було проведення поглибленого вивчення сполуки Л-2264 на розвиток первинної інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном, у щурів.

Матеріали та методи

Інсулінорезистентність відтворювали у 3-місячних щурів Вістар вагою 100-150 г за допомогою підшкірних ін'єкцій дексаметазону в дозі 0,125 мг/кг маси тіла на добу протягом 14 діб [6]. Речовину Л-2264 застосовували перорально в дозі 200 мг/кг маси тіла протягом 10 діб, починаючи з 4-ї доби експерименту. Контрольна група за анало-

гічною схемою отримувала плацебо. В якості препарату порівняння використовували метформін (Glucophage®, "Lipha Sante", Франція) в дозі 200 мг/кг маси тіла. Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії, базальної інсулінемії та внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ, 3 г/кг маси тіла). Вміст глюкози у сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози "Ексан-Г", а інсуліну – радіоімунологічним методом "подвійних антитіл" за допомогою наборів "рио-ИНС-ПГ-¹²⁵I" (Біло-русія).

Площину під глікемічними кривими при проведенні ВЧТТГ розраховували за допомогою комп'ютерної програми "Mathlab", коефіцієнти інсулінорезистентності та функції бета-клітин – за допомогою формул математичної моделі НОМА (Homeostasis Model Assessment) [7]. Концентрацію НЕЖК в сироватці крові визначали за методом [8]. Антиоксидантні властивості речовини Л-2264 оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) в гомогенатах печінки експериментальних тварин [9].

Весь отриманий цифровий матеріал оброблено методами варіаційної статистики із застосуванням параметричних критеріїв Ст'юдента [10].

Результати та їх обговорення

В результаті проведеного дослідження встановлено, що вже через 14 днів після обробки дексаметазоном у щурів, що одержували плацебо, відзначалося підвищення базальної інсулінемії, тоді як рівень базальної глікемії істотно не змінювався в жодній з експериментальних груп (табл. 1). Цей факт свідчить про збереження в молодих тварин секреторної функції бета-клітин, адекватної для підтримки нормоглікемії. У той же час 10-денне застосування сполуки Л-2264 призводило до достеменного зниження виразності гіперінсулінемії (табл. 1). Про розвиток інсулінорезистентності у контрольних щурів, яким вводили дексаметазон, свідчило підвищення майже в 2,5 рази у порівнянні з контролем відповідного коефіцієнта, розрахованого за показниками базальної глікемії та інсулінемії (табл. 1). Використання Л-2264 сприяло поліпшенню чутливості периферичних тканин до дії інсуліну, підтвердженням чому стали нижчі показники коефіцієнта інсулінорезистентності (табл. 1).

Крім того, у тварин, що одержували Л-2264, відзначалося також поліпшення секреторної реакції бета-клітин на навантаження глюкозою. Так, площа під глікемічною кривою, що була підвищена в контрольній дексаметазонової групі, при введенні сполуки практично не відрізнялася від показників у групі інтактних тварин (табл. 1). Цей факт свідчить про протективний вплив Л-2264 на розвиток інтолерантності до глюкози, індукованої дексаметазоном.

Особливу роль у погіршенні чутливості периферичних тканин до дії інсуліну відіграють метаболічні порушення, обумовлені зміною концентрації НЕЖК у сироватці крові. Підвищення вмісту НЕЖК може посилити гіперсекрецію інсуліну і сприяти розвитку гіперінсулінемії, дисліпидемії та інсулінорезистентності [11]. Встановлено, що 14-денне введення дексаметазону спричиняє дворазове збільшення концентрації НЕЖК у сироватці крові щурів, що одержували плацебо, у той час як застосування сполуки Л-2264 попереджає підвищення цього показника (табл. 2), що підтверджує її коригуючий вплив щодо інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном.

Порушення глікемічної регуляції, які характерні для інсулінорезистентності, спричиняють підвищення продукції вільних радикалів, що призводить до інтенсифікації процесів ліпідної пероксидації [12]. Дослідження інтенсивності ПОЛ у гомогенатах печінки експериментальних тварин виявило вірогідне підвищення вмісту вторинних продуктів вільнорадикального окиснювання ліпідів після введення дексаметазону, що підтверджує гіпотезу про існування безпосереднього зв'язку між інсулінорезистентністю та оксидативним стресом (табл. 2). У той же час 10-денне застосування сполуки Л-2264 сприяло зниженню вмісту МДА в гомогенатах печінки щурів у порівнянні з групою тварин, що отримували плацебо (табл. 2).

Таблиця 1. Показники глюкозного гомеостазу у щурів з інсулінорезистентністю, індукованою дексаметазоном ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)

Група тварин	Базальна глікемія, ммоль/л	Базальна інсулінемія, пмоль/л	Площа під глікемічною кривою, ммоль/л · хв ⁻¹	Коефіцієнт інсулінорезистентності, % відносно інтактного контролю
Інтактний контроль (n=5)	4,28±0,21	67,23±6,21 **	710,0±10,0 **	-
Дексаметазон + плацебо (n=5)	4,20±0,05	211,50±9,21 *	924,0±45,0 *	230,4±20,5
Дексаметазон + Л-2264 (n=5)	4,59±0,15	150,50±10,98 **	690,0±44,0 **	60,4±5,5 **
Дексаметазон + метформін (n=5)	3,96±0,21	125,40±12,12 **	647,0±24,0 **	57,8±5,8 **

Примітка. В табл. 1 і 2: * – P<0,05 порівняно з групою “Інтактний контроль”; ** – P<0,05 порівняно з групою “Дексаметазон+плацебо”.

Таблиця 2. Показники ПОЛ у щурів з інсулінорезистентністю, індукованою дексаметазоном ($\bar{X} \pm S\bar{X}$)

Група тварин	Вміст МДА, ммоль/г тканини	Концентрація НЕЖК, ммоль/л
Інтактний контроль (n=5)	60,0±6,3 **	0,47±0,06 **
Дексаметазон + плацебо (n=5)	138,3±13,5 *	1,11±0,12 *
Дексаметазон + Л-2264 (n=5)	56,3±5,4 **	0,27±0,02 **
Дексаметазон + метформін (n=5)	76,2±12,7 **	0,29±0,02 **

Слід зауважити, що за впливом на інсулінорезистентність сполука Л-2264 не поступалась препарату порівняння метформіну (табл. 1, табл. 2).

Таким чином, отримані результати дозволяють зробити висновок, що введення низькотоксичного антиоксиданту – сполуки Л-2264 попереджає індукований дексаметазоном розвиток інсулінорезистентності у щурів. Виявлений протективний ефект цієї речовини свідчить про доцільність подальшого дослідження даної сполуки в якості потенційного фармакологічного препарату для корекції інсулінорезистентних станів і, у тому числі, інсуліннезалежного цукрового діабету.

Література

1. Kellerer M., Lammers R. Insulin signal transduction: possible mechanisms for insulin resistance // *Exper. Clin. Endocr. Diabetes*. 1999, 107, № 2, 97-106.
2. Zierath J.R., Krook A., Wallberg-Heriksson H. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle // *Diabetologia*. 2000, 43, 821-835.
3. UKPDS 28: A randomized trial of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes // *Diab. Care*. 1998, 21, № 1, 87-92.
4. Spencer C.M., Markham A. Troglitazone // *Drugs*. 1997, 54, № 1, 89-101.
5. West I.R. Radicals and oxidative stress in diabetes // *Diab. Med*. 2000, 17, 171-180.
6. Novelli M., Barbera M., Fierabracci V. et al. Effect of the age and dexamethasone treatment on insulin secretion from isolated perfused rat pancreas // *Diabetologia*. 1996, 39, A124.
7. 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.
8. Dumcombe W.C. The colorimetric micro-determination of long-chain fatty acids // *Biochem. J*. 1963, 188, №1, 7-10.
9. Стальная И.Д., Гаришвили Г.Т. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы биохимии*. 1977, №5, 77-78.
10. Плохинский Н.А. Математические методы в биологии. М.: Изд-во МГУ, 1978. 285 с.
11. McGarry J.D., Dobbins R.L. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion // *Diabetologia*. 1999, 42, 128-138.
12. Preuss H.G. Effect of glucose/insulin perturbation on aging and chronic disorders of aging: the evidence // *J. Am. Coll. Nutr*. 1997, 16, №5, 397-403.

Ендокринологія 2002, Т.7, № 1, с. 108-113

РОЗШИРЕННЯ УЯВЛЕНЬ ПРО РЕГУЛЯЦІЮ ФУНКЦІЙ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ РІЗНИМИ АГОНІСТАМИ

О.І.Ковзун

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

З'ясування міжендокринних зв'язків є одним з центральних питань у проблемі контролю функціонування ендокринної системи як в здоровому організмі, так і при розвитку патології. Хоч кожна із залоз внутрішньої секреції і має переважний вплив на ефекторний орган або тканину, їх діяльність не є надмірно спеціалізованою і більшість процесів знаходиться під регуляторним впли-

Слід зауважити, що за впливом на інсулінорезистентність сполука Л-2264 не поступалась препарату порівняння метформіну (табл. 1, табл. 2).

Таким чином, отримані результати дозволяють зробити висновок, що введення низькотоксичного антиоксиданту – сполуки Л-2264 попереджає індукований дексаметазоном розвиток інсулінорезистентності у щурів. Виявлений протективний ефект цієї речовини свідчить про доцільність подальшого дослідження даної сполуки в якості потенційного фармакологічного препарату для корекції інсулінорезистентних станів і, у тому числі, інсуліннезалежного цукрового діабету.

Література

1. Kellerer M., Lammers R. Insulin signal transduction: possible mechanisms for insulin resistance // *Exper. Clin. Endocr. Diabetes*. 1999, 107, № 2, 97-106.
2. Zierath J.R., Krook A., Wallberg-Heriksson H. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle // *Diabetologia*. 2000, 43, 821-835.
3. UKPDS 28: A randomized trial of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes // *Diab. Care*. 1998, 21, № 1, 87-92.
4. Spencer C.M., Markham A. Troglitazone // *Drugs*. 1997, 54, № 1, 89-101.
5. West I.R. Radicals and oxidative stress in diabetes // *Diab. Med*. 2000, 17, 171-180.
6. Novelli M., Barbera M., Fierabracci V. et al. Effect of the age and dexamethasone treatment on insulin secretion from isolated perfused rat pancreas // *Diabetologia*. 1996, 39, A124.
7. 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.
8. Dumcombe W.C. The colorimetric micro-determination of long-chain fatty acids // *Biochem. J*. 1963, 188, №1, 7-10.
9. Стальная И.Д., Гаришвили Г.Т. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы биохимии*. 1977, №5, 77-78.
10. Плохинский Н.А. Математические методы в биологии. М.: Изд-во МГУ, 1978. 285 с.
11. McGarry J.D., Dobbins R.L. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion // *Diabetologia*. 1999, 42, 128-138.
12. Preuss H.G. Effect of glucose/insulin perturbation on aging and chronic disorders of aging: the evidence // *J. Am. Coll. Nutr*. 1997, 16, №5, 397-403.

Ендокринологія 2002, Т.7, № 1, с. 108-113

РОЗШИРЕННЯ УЯВЛЕНЬ ПРО РЕГУЛЯЦІЮ ФУНКЦІЙ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ РІЗНИМИ АГОНІСТАМИ

О.І.Ковзун

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

З'ясування міжендокринних зв'язків є одним з центральних питань у проблемі контролю функціонування ендокринної системи як в здоровому організмі, так і при розвитку патології. Хоч кожна із залоз внутрішньої секреції і має переважний вплив на ефекторний орган або тканину, їх діяльність не є надмірно спеціалізованою і більшість процесів знаходиться під регуляторним впли-

вом декількох залоз. Тому з'ясування взаємодії залоз внутрішньої секреції має велике теоретичне та практичне значення. Найбільш висвітленим є питання про взаємодію гіпофіза і периферичних залоз, проте останнім часом накопичено великий матеріал, що свідчить про наявність прямих зв'язків між самими периферичними ендокринними залозами. Значною мірою пов'язані між собою надниркові залози та яєчники. Ці залози мають спільне ембріональне походження, їх гормони досить близькі за будовою. Порушення функції кори надниркових залоз при патології інших ендокринних залоз, зокрема яєчників, або тривалій гормональній терапії є добре відомим, проте молекулярні механізми виникаючих порушень потребують ще детального з'ясування.

Останнім часом спостерігається поступова відмова від уявлень про виключну роль АКТГ та ангіотензину II в регуляції функції надниркових залоз. Зараз виявлено дуже велику кількість чинників найрізноманітнішої природи (білкових і небілкових гормонів, нейротрансмітерів, факторів росту, цитокінів та ін.), причетність котрих до регуляції стероїдогенезу та проліферації адренокортикальної тканини вважається істотною [1-7]. Катехоламіни та деякі інші низькомолекулярні нейромедіатори є модуляторами адренокортикальної функції і крім контролю гіпофізарно-адренокортикальної системи здійснюють прямий вплив на клітини надниркових залоз. Ці та деякі інші фактори пептидної природи можуть доставлятися до адренокортикоцитів паракринним шляхом [1], виділятися з нейронів, тіла яких знаходяться у мозковому шарі наднирників або в ЦНС [8], чи синтезуватися в корі та діяти на адренокортикоцити аутокринним шляхом. В регуляцію проліферації і функції кори надниркових залоз залучена значна кількість ростових факторів. Позитивний вплив на адренокортикоцити справляють інсуліноподібні ростові фактори I та II, основний фактор росту фібробластів, епідермальний ростовий фактор, а негативний – трансформуючий ростовий фактор- β [9, 18]. Безпосередній вплив на адренокортикоцити можуть чинити нейропептиди родини проопіомеланокортину, зокрема, β -ендорфін [1], енкефаліни [8], також вазоактивний інтестинальний пептид [1]. Експресуються в корі надниркових залоз та мають паракринні ефекти цитокіни, важливі модулятори клітин імунної системи. Так, інтерлейкін-6, γ -інтерферон та фактор некрозу пухлин- α продукуються клітинами кори надниркових залоз, АКТГ стимулює секрецію інтерлейкінів [10].

До факторів регуляції адренокортикальної функції відносяться також естрогени. Естрон та естрадіол здатні як до безпосереднього впливу на кору надниркових залоз [11, 12], так і до опосередкованого – через модуляцію ефектів агоністів, головним чином, через стимуляцію секреції АКТГ [13].

Ми досліджували прямий вплив естрадіолу на функцію надниркових залоз *in vitro* на первинній культурі клітин надниркових залоз новонароджених поросят. Синтез сумарних 11-оксикортикостероїдів вірогідно збільшувався зі збільшенням концентрації естрадіолу у середовищі культивування. Під дією естрадіолу спостерігалось також посилення біосинтезу ДНК, що оцінювалось за включенням міченого тимідину. Виявлений стимулюючий вплив естрадіолу на синтез 11-оксикортикостероїдів та включення міченого тимідину до ДНК може розглядатися, за сучасними уявленнями, як наслідок внутрішньоядерних ефектів естрогенів.

Про прямий вплив естрогенів на кору надниркових залоз свідчить наявність рецепторів естрогенів у корі надниркових залоз щурів [14], а також той факт, що естрон може *in vitro* посилювати утворення гідрокортизону тканиною надниркових залоз морської свинки [11]. Подібне явище спостерігалось також у надниркових залозах людей: естрадіол стимулював секрецію кортизолу за умов відсутності АКТГ в культурі клітин надниркових залоз [12]. Збільшення концентрації гідрокортизону і сумарних 17-оксикортикостероїдів спостерігалось також під впливом естрадіолу *in vivo* [11, 15]. У досліджах *in vitro* показано, що

естрогени здатні стимулювати базальну секрецію кортикостерону аденокортикоцитами кастрованих щурів [3].

Крім прямої дії, одним з можливих модуляторних впливів естрогенів на кору надниркових залоз може бути їх дія на рецепцію агоністів – один з найважливіших етапів регуляції функції. Внаслідок оваріектомії знижується, а при заміщувальному введенні естрадіолу істотно зростає специфічне зв'язування мембранною фракцією кори надниркових залоз АКТГ, основного регулятора аденокортикальної функції [16]. Регуляція рецепції АКТГ досліджена мало. Відомо, що сам кортикотропін може бути позитивним регулятором власних рецепторів [17], інсуліноподібний ростовий фактор I стимулює, а трансформуючий ростовий фактор TGF- β знижує рецепцію АКТГ [18]. Активним стимулятором рецепції АКТГ є ангіотензин II, інший регулятор стероїдогенезу [19]. Механізм модулюючого впливу естрогенів на рецепцію АКТГ може складатись як з посилення біосинтезу рецепторних молекул, так і збільшення їх вмісту на поверхні цитоплазматичної мембрани за рахунок інтерналізованих рецепторів, чому можуть сприяти відповідні зміни фосfolіпідного складу мембран [20].

За нашими даними, отриманими раніше, проліферативну дію естрадіолу на кору надниркових залоз підтверджує факт посилення під впливом гормону біосинтезу ДНК, РНК і білка, які оцінювались за інтенсивністю включення радіоактивних попередників синтезу – мічених тимідину, уридину та лейцину. Порівняно з оваріектомованими щурами у тварин, що отримували заміщувальні дози естрадіолу, спостерігається вірогідне посилення включення міченого тимідину до ДНК, уридину до РНК та лейцину до білка [21]. Морфологічні дані також підтверджують проліферативну дію естрадіолу на кору надниркових залоз. Під впливом естрогенів збільшується об'єм ядер і мітохондрій, площа ендоплазматичного ретикулуму та кількість ліпідних краплин, посилюється мітотична активність [22].

У якості ймовірних модуляторів аденокортикальної функції зараз привертають увагу похідні етаноламінів (так звані NAE). Відомо, що надниркові залози є відповідальними за прояв стрес-реакцій, а NAE з'являються в клітинах саме за умов стресу різного походження [23, 36]. Тому можливою є взаємодія NAE з клітинами надниркових залоз у відповідь на стрес [6]. Розподіл міченого N-пальмітоїлетаноламіну свідчить про переважне його включення саме до надниркових залоз [6]. В присутності суміші N-ацильованих похідних етаноламіну в концентрації 10^{-5} M підвищується включення міченого холестерину в синтезовані зрізами кори надниркових залоз кортикостерон та альдостерон на тлі збільшення кількості синтезованих 11-оксикортикостероїдів [24].

Серед регуляторів та модуляторів аденокортикальної функції одним з найменш досліджених є дофамін, який є інгібітором секреції альдостерону [5, 25], але крім того відіграє важливу роль як нейромедіатор, головне, в регуляції секреції пролактину [26]. В свою чергу, пролактин є важливим гормоном стресу та виконує самостійну регуляторну функцію в аденокортикоцитах [2, 19, 27]. Таким чином, в організмі можливі впливи дофаміну на надниркові залози, що опосередковуються пролактином, але ймовірно, дофамін може і безпосередньо впливати на залозу. *In vitro* дофамін здатний не тільки пригнічувати, а й стимулювати секрецію альдостерону. В тканині залози локалізовані рецептори як D_1 -, так і D_2 -типів, причому вплив дофаміну на утворення cAMP та альдостерону залежить від типу рецептора [5]. Активація рецепторів D_1 -типу стимулює активність аденілатциклази, тоді як зв'язування з D_2 -типом рецепторів призводить до її інгібіції [1, 5]. Аналогічним чином, через позитивну стимуляцію аденілатциклази, а також фосfolіпазу C, діє на секрецію альдостерону серотонін [1]. Останнім часом в корі надниркових залоз було знайдено рецептори дофаміну D_4 -типу [28], що також вказує на можливість його прямого впливу на аденокортикоцити. Активацію стероїдогенезу *in vitro* за

умов сумісної присутності дофаміну і суміші N-ацилетаноламінів, що містить ненасичені жирні кислоти, встановлено як за включенням міченого холестерину, так і за накопиченням 11-оксикортикостероїдів [24].

Зараз ще важко чітко локалізувати місце впливу NAE на стероїдогенез. Поліненасичені NAE здатні зв'язуватись з канабіноїдними рецепторами, проте насичені NAE не мають такої властивості. Активація канабіноїдних рецепторів другого типу призводить до інгібування аденілатциклази [29]. Вірогідним є вплив NAE шляхом взаємодії з іонними каналами [30]. NAE можуть бути як локальними протекторними сполуками на рівні клітин і тканин, де вони утворюються, так і, потрапляючи до надниркових залоз, здійснювати захисний ефект на рівні організму, оскільки N-стеароїлетаноламін запобігає ефекту стресу на перекисні процеси в тканинах надниркових залоз [31]. Оскільки в мозку виявлено незначну кількість міченого N-пальмітоїлетаноламіну [6], малоймовірно, щоб ця сполука впливала на стимуляцію утворення АКТГ. Проте механізми впливу NAE та дофаміну на кору надниркових залоз потребують подальшого з'ясування.

Серед потенційних регуляторів адренокортикальної функції відзначається також пролактин, вплив якого на широкий спектр метаболічних процесів, пов'язаних як із стероїдогенезом, так і з проліферацією, дозволяє віднести його до плейотропних регуляторів кори надниркових залоз. За певних умов пролактин здатний до стимуляції секреції кортикостероїдів та модуляції стероїдогенного ефекту АКТГ [2, 27]. Крім того, пролактин має проліферативні ефекти у адренокортикальній тканині, викликає збільшення маси залози та зростання кількості мітозів [32], викликає активізацію синтезу адренокортикоцитами ДНК, а також підвищує включення ³H-холестерину до кортизолу та кортизону за умов сумісної дії з кортикотропіном [27]. Вплив пролактину на функцію кори надниркових залоз може здійснюватись шляхом стимуляції рецепторів АКТГ [27] та через сполучені з ними месенджерні системи, пов'язані з циклічними нуклеотидами [33]. Зміна рецепції АКТГ під впливом пролактину може опосередковуватись переміною метаболізму фосфоліпідів та складу мембран [34]. *In vivo* пролактин викликає зміни фосфоліпідного складу мембран, зокрема, збільшення частки фосфатиділхоліну. Водночас збільшується зв'язування мембранними рецепторами ¹²⁵I-кортикотропіну. Існує також можливість опосередкування пролактином дії естрогенів на кору надниркових залоз *in vivo* [35].

Таким чином, перелік модуляторів адренокортикальної функції постійно зростає і регуляція функції кори надниркових залоз в організмі на сьогодні виглядає значно складнішою, ніж це уявлялося раніше.

Література

1. Nussdorfer G.G. Paracrine control of adrenal cortical function by medullary chromaffin cells // *Pharmacol. Rev.* 1996, 48, № 4, 496-530.
2. Colby H.D. Mechanism of action of prolactin on adrenocortical steroids secretion in hypophysectomized female rats // *Endocrinology.* 1979, 104, № 5, 1261-1269.
3. Nowak K.W., Neri G., Nussdorfer G.G., Malendowicz L.K. Effects of sex hormones on the steroidogenic activity of dispersed adrenocortical cells of the rat adrenal cortex // *Life Sci.* 1995, 57, № 9, 833-837.
4. Ritchie P.K., Ashby M., Knight H.H. et al. Dopamine increases interleukin 6 release and inhibits tumor necrosis factor release from rat adrenal zona glomerulosa cells *in vitro* // *Eur. J. Endocrinol.* 1996, 134, № 5, 610-616.
5. Gallo-Payet N., Chouinard L., Balestre M.-N. et al. Dual effects dopamine in rat adrenal glomerulosa cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990, 172, № 3, 1100-1108.
6. Жуков О.Д., Артамонов М.В., Клімашевський В.М. та ін. N-ацилетаноламіни – новий клас природних адренотропних модуляторів // *Укр. біохім. журн.* 2000, 72, № 2, 24 – 26.

7. Young E.A., Altemus M., Parkinson V. et al. Effects of estrogen antagonists and agonists on the ACTH restraint stress in female rats // *Neuropsychopharmacology*. 2001, 25, №6, 881-890.
8. Hinson J.P., Cameron L.A., Purbrick A. et al. The role of neuropeptides in the regulation of adrenal zona glomerulosa function – effects of substance P, neuropeptide Y, neurotensin, met-enkephalin, leu-enkephalin and corticotropin-releasing hormone // *J. Endocrinol.* 1994, 140, № 1, 91-96.
9. Feige J.-J., Baird A. Growth factor regulation of adrenal cortex growth and function // *Progress in Growth Factor Research*, 1991, 3, 103-113.
10. Judd A.M., Macleod R.M. Differential release of tumor necrosis factor and IL-6 from rat adrenal zona glomerulosa cells in vitro // *Amer. J. Physiol.* 1995, 31, № 1, E114-E120.
11. Юдаев Н.А., Микоша А.С. Влияние эстрогена на биосинтез гидрокортизона надпочечниками морской свинки in vitro // *Биохимия*. 1963, 28, № 3, 462-466.
12. Caticha O., Odell W.D., Wilson D.E. et al. Estradiol stimulates cortisol production by adrenal cells in estrogen-dependent primary adrenocortical dysplasia // *J. Clin. Endocrinol.* 1993, 77, № 2, 494-497.
13. Lesniewska B., Nowak M., Malendowicz L.K. Sex differences in adrenocortical structure and function. XXVIII. ACTH and corticosterone in intact, gonadectomized and gonadal hormone replaced rats // *Horm. Metab. Res.* 1990, 22, 378-381.
14. Cutler G.B.Jr., Barnes K.M., Sauer M.A., Loriaux L. Estrogen receptor in rat adrenal gland // *Endocrinology*. 1978, 102, № 1, 252-257.
15. Фанченко Н.Д., Смирнова О.В. Изучение влияния эстрогенов на функциональную активность коры надпочечников морских свинок // *Пробл. эндокринологии*. 1971, № 4, 100-103.
16. Саутін Ю.Ю., Ковзун О.І., Тронько М.Д., Микоша О.С. Стимуляція пролактином та естрогенами рецепторів АКТГ // *Ендокринологія*. 1996, 1, № 2, 14-19.
17. Penhoat A., Jaillard C., Saez J. Corticotropin positively regulates its own receptors and cAMP response in cultured bovine adrenal cells // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989, 86, № 13, 4978-4981.
18. Penhoat A., Jaillard C., Saez J. Synergistic effects of corticotropin and insulin-like growth factor 1 on corticotropin receptors and corticotropin responsiveness in cultured bovine adrenocortical cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989, 165, № 1, 355-359.
19. Penhoat A., Lebrethon M.C., Begeot M. et al. Regulation of ACTH receptor mRNA and binding sites by ACTH and angiotensin II in cultured human and bovine adrenal fasciculata cells // *Endocr. Res.* 1995, 21, № 1-2, 157-168.
20. Smith T.A.D., Baluch S., Titley J.C. et al. The effect of oestrogen ablation on the phospholipid metabolite content of pituitary and transplanted rat mammary tumours // *NMR Biomed.* 1993, 6, № 3, 209-214.
21. Ковзун О.І. Вивчення впливу овариєктомії та естрадіолу на метаболізм ДНК, РНК та білка в корі надниркових залоз щурів // *Фізіол. ж.* 1996, 42, № 1-2, 53-58.
22. Malendowicz L.K., Robba C., Nussdorfer G.G. Sex differences in adrenocortical structure and function. XXII. Light- and electron-microscopic morphometric studies on the effects of gonadectomy and gonadal hormone replacement on the rat adrenal cortex // *Cell Tissue Res.* 1986, 244, 141-145.
23. Kondo S., Suguira T., Kodaka T. et al. Accumulation of various N-acylethanolamines including N-arachidonylethanolamine (anandamide) in cadmium chloride-administered rat testis // *Arch. Biochem. Biophys.* 1998, 354, № 2, 303 – 310.
24. Mikosha A., Kovzun O., Zhukov A. et al. Effect of dopamine and long-chain N-acylethanolamines on steroidogenesis in rat adrenal gland in vitro // *Med. Sci. Res.* 1998, № 2, 85-88.
25. Aherne A.M., Vaughan C.J., Carey R.M. et al. Localization of dopamine D_{1A} receptor protein and messenger ribonucleic acid in rat adrenal cortex // *Endocrinology*. 1997, 138, № 3, 1282- 1288.
26. De Maria J.E., Nagy G.M., Lerant A.A. Dopamine transporters participate in the physiological regulation of prolactin // *Endocrinology*. 2000, 141, № 1, 366-374.
27. Sautin Yu.Yu., Chelnakova I.S., Tronko N.D., Mikosha A.S. Trophic effect and modulation of ACTH-dependent stimulation of steroidogenesis by prolactin in guinea pig adrenal cortex // *Endocr. Regul.* 1992, 26, 35-39.

28. Wu K.D., Chen Y.M., Chuen S.C. et al. Expression and localization of human dopamine D₂ and D₄ receptor mRNA in the adrenal gland, aldosterone-producing adenoma, and pheochromocytoma // *J. Clin. Metab.* 2001, 86, № 9, 4460-4467.
29. Slipetz D.M., Oneill G.P., Favreau L. et al. Activation of the human peripheral cannabinoid receptor results in inhibition of adenylyl cyclase // *Mol. Pharmacol.* 1995, 48, № 2, 352 – 361.
30. Gulaya N.M., Melnik A.A., Balkov D.I. et al. The effect of long-chain N-acylethanolamines on some membrane-associated functions of neuroblastoma C1300 N18 cells // *Biochim. Biophys. Acta.* 1993, 1152, 280-288.
31. Шуба І.М., Жуков О.Д. Вивчення впливу N-стеароїлетаноламіну на перекисне окиснення ліпідів надниркових залоз і печінки щурів за умов стресу // *Ендокринологія.* 2001, 6, № 2, 185-190.
32. Lewinski A., Sewerynek E., Webb S. et al. Stimulatory effect of prolactin on the mitotic activity of the adrenal cortex in snell mice with hereditary dwarfism // *Res. Exp. Med.* 1988, 188, 87-94.
33. Саутин Ю.Ю., Тронько Н.Д., Микоша А.С. Модулирование пролактином изменений уровня сАМР и сGMP, вызываемых кортикотропином, в клетках коры надпочечников // *Рук. Деп. в ВИНТИ* 12.05.89 №3152-В89.
34. Саутин Ю.Ю., Тронько Н.Д., Ковзун Е.И., Микоша А.С. Анаболическое действие пролактина на метаболизм фосфатидилхолина в адренкортикоцитах морских свинок // *Укр. биохим. ж.* 1991, 63, № 5, 73-78.
35. Ковзун О.І., Мікоша О.С. // Участь пролактину в реалізації дії естрадіолу на кору надниркових залоз щурів // *Ендокринологія.* 1996, 1, № 1, 116-118.
36. Berdyshev E.V., Schmid P.C., Dong Z. et al. Stress-induced generation of N-acylethanolamines in mouse epidermal JB6 P⁺ cells // *Biochem. J.* 2000, 346, 369-374.

Ендокринологія 2002, Т.7, № 1, с. 113-117

ВПЛИВ МАТЕРИНСЬКОГО СТРЕСУ ЗА УМОВ ГЕСТАЦІЙНОЇ ІНСУЛІНОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ГЛЮКОЗИ ТА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У НАЩАДКІВ ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР

Н.С.Красова

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

Поряд з високим ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу у жінок, котрі мали транзиторну інтолерантність до вуглеводів під час вагітності [1], а також значним відсотком порушень вуглеводного обміну у їх дітей [2], велику увагу під час дослідження метаболізму хворих на цукровий діабет та їх нащадків приділяють підвищеному оксидативному стресу, зумовленому збільшеною пероксидацією ліпідів [3], неферментативним глікозилюванням та автоокисненням глюкози [4], а також зменшенням антиоксидантних резервів організму [5, 6]. Це дозволяє обґрунтувати високу частоту метаболічних та серцево-судинних ускладнень у нащадків матерів з гестаційним діабетом у дорослому віці. На цей час не викликає сумніву, що тяжкий стрес призводить до зниження толе-

28. Wu K.D., Chen Y.M., Chuen S.C. et al. Expression and localization of human dopamine D₂ and D₄ receptor mRNA in the adrenal gland, aldosterone-producing adenoma, and pheochromocytoma // *J. Clin. Metab.* 2001, 86, № 9, 4460-4467.
29. Slipetz D.M., Oneill G.P., Favreau L. et al. Activation of the human peripheral cannabinoid receptor results in inhibition of adenylyl cyclase // *Mol. Pharmacol.* 1995, 48, № 2, 352 – 361.
30. Gulaya N.M., Melnik A.A., Balkov D.I. et al. The effect of long-chain N-acylethanolamines on some membrane-associated functions of neuroblastoma C1300 N18 cells // *Biochim. Biophys. Acta.* 1993, 1152, 280-288.
31. Шуба І.М., Жуков О.Д. Вивчення впливу N-стеароїлетаноламіну на перекисне окиснення ліпідів надниркових залоз і печінки щурів за умов стресу // *Ендокринологія.* 2001, 6, № 2, 185-190.
32. Lewinski A., Sewerynek E., Webb S. et al. Stimulatory effect of prolactin on the mitotic activity of the adrenal cortex in snell mice with hereditary dwarfism // *Res. Exp. Med.* 1988, 188, 87-94.
33. Саутин Ю.Ю., Тронько Н.Д., Микоша А.С. Модулирование пролактином изменений уровня сАМР и сGMP, вызываемых кортикотропином, в клетках коры надпочечников // *Рук. Деп. в ВИНТИ* 12.05.89 №3152-В89.
34. Саутин Ю.Ю., Тронько Н.Д., Ковзун Е.И., Микоша А.С. Анаболическое действие пролактина на метаболизм фосфатидилхолина в адренкортикоцитах морских свинок // *Укр. биохим. ж.* 1991, 63, № 5, 73-78.
35. Ковзун О.І., Мікоша О.С. // Участь пролактину в реалізації дії естрадіолу на кору надниркових залоз щурів // *Ендокринологія.* 1996, 1, № 1, 116-118.
36. Berdyshev E.V., Schmid P.C., Dong Z. et al. Stress-induced generation of N-acylethanolamines in mouse epidermal JB6 P⁺ cells // *Biochem. J.* 2000, 346, 369-374.

Ендокринологія 2002, Т.7, № 1, с. 113-117

ВПЛИВ МАТЕРИНСЬКОГО СТРЕСУ ЗА УМОВ ГЕСТАЦІЙНОЇ ІНСУЛІНОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ГЛЮКОЗИ ТА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У НАЩАДКІВ ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР

Н.С.Красова

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

Поряд з високим ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу у жінок, котрі мали транзиторну інтолерантність до вуглеводів під час вагітності [1], а також значним відсотком порушень вуглеводного обміну у їх дітей [2], велику увагу під час дослідження метаболізму хворих на цукровий діабет та їх нащадків приділяють підвищеному оксидативному стресу, зумовленому збільшеною пероксидацією ліпідів [3], неферментативним глікозилюванням та автоокисненням глюкози [4], а також зменшенням антиоксидантних резервів організму [5, 6]. Це дозволяє обґрунтувати високу частоту метаболічних та серцево-судинних ускладнень у нащадків матерів з гестаційним діабетом у дорослому віці. На цей час не викликає сумніву, що тяжкий стрес призводить до зниження толе-

рантності до глюкози у нормальних осіб та підсилює метаболічні ушкодження у хворих на цукровий діабет [7]. Незважаючи на досить тривалі дослідження щодо проблеми гестаційного цукрового діабету, вивчення дії психологічного стресу на метаболічні показники вагітних із гестаційним діабетом та, головним чином, на формування і подальший розвиток їх дитини, знаходиться на початковій стадії. Є експериментальні роботи стосовно дії стресу в період вагітності на метаболізм нащадків здорових матерів [8], але невідомо, як діє материнський стрес на плід за умов інсулінової недостатності вагітної. На доповнення до вищезначеного, не визначена специфіка реагування на стрес організму із недостатньою інсуліновою забезпеченістю.

Метою цього дослідження було верифікувати можливий вплив материнського "соціального" стресу (МСС) за умов гестаційної інсулінової недостатності (ГІН) на глюкозний гомеостаз та перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) у щурів-нащадків лінії Вістар обох статей в період пубертату.

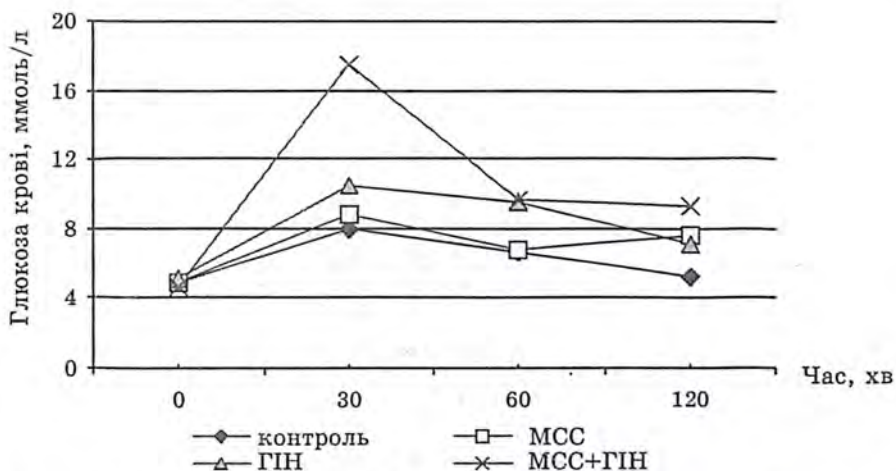
Матеріали та методи

Дослідження проведене на нестатевозрілих (40-50 діб) щурах лінії Вістар ($n=48$) з масою тіла 100-130 г, що були нащадками матерів ($n=50$) з експериментальним гестаційним діабетом та/або стресом під час вагітності. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при відповідному освітленні та годуванні *ad libitum*.

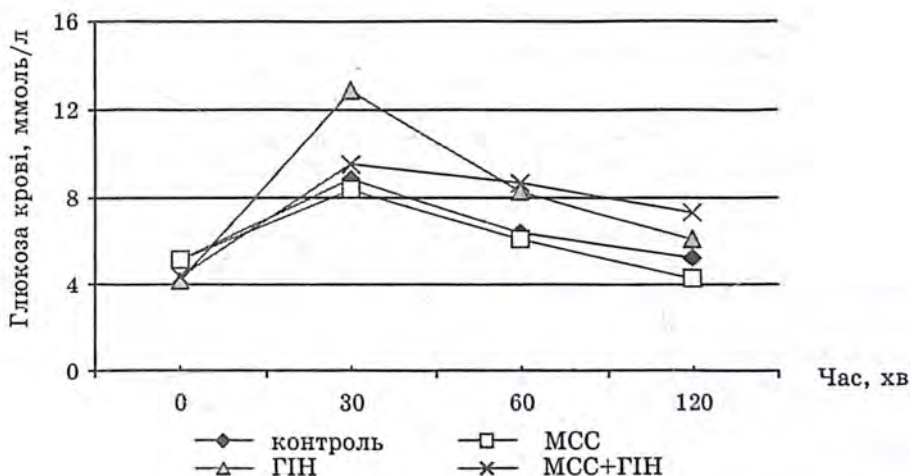
Модель МСС була відтворена шляхом щоденної зміни угруповання щурів ($n=25$), в якому вагітна самиця перебувала протягом 6-годинного світлового періоду з другого по восьмий день вагітності. На ніч вагітну самицю відсаджували в окрему клітку [9]. Модель ГІН була відтворена шляхом одноразової внутрішньочеревної ін'єкції вагітним самицям субдіабетогенної дози стрептозоточину ("Sigma", 45 мг/кг маси тіла, на 0,1 М цитратному буфері, рН 4,5) на другий день вагітності. Із експериментальних тварин були сформовані наступні групи: МСС, ГІН, МСС+ГІН та контроль (К). Нащадки вищезазначених самиць були розподілені за аналогічною схемою. Оцінку глюкозного гомеостазу піддослідних тварин здійснювали за показниками глікемії – базальної, а також під час внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ; 3 г/кг маси тіла; 0, 30, 60 та 120 хв). Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою аналізатора "Ексан-Г" (Литва). Площину під глікемічною кривою під час навантажувального тесту з глюкозою розраховували за допомогою комп'ютерної програми "Mathlab". Стан ПОЛ та антиоксидантного захисту (АОЗ) характеризували за показниками первинних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів (ДК) [10], кінцевого продукту ПОЛ – малонного діальдегіду (МДА) [11], визначеного за вмістом речовин, що реагують із тіобарбітуровою кислотою, відновленого глутатіону (GSH) [12] та активністю каталази (АК) [13] в гомогенатах печінки. Вміст білка визначали за Lowry [14]. Отримані дані піддані статистичній обробці параметричними методами (статистичні програми пакету Excel, версія 7.0) із застосуванням *t* критерію Стьюдента та визначенням показника вірогідності різниці (*P*).

Результати та їх обговорення

Під час досліджень виявлено, що ізольоване моделювання МСС викликало порушення глікемічного патерну тільки у нащадків-самців: вміст глюкози в крові не повернувся за 120 хв до базального рівня ($7,6\pm 0,36$ проти $4,9\pm 0,57$ ммоль/л, $P<0,01$ порівняно з $5,3\pm 0,33$ проти $4,9\pm 0,26$ ммоль/л у К) при збереженні статистично незмінним показника площини під глікемічною кривою під час проведення навантажувального тесту з глюкозою ($874,8\pm 44,63$ ммоль/л \cdot хв⁻¹ проти $772,5\pm 38,81$ ммоль/л \cdot хв⁻¹ у К). На відміну від стресу, ГІН спричиняла інтолерантність до глюкози у нащадків обох статей: площа під кривою в тесті у самців та самиць складала відповідно $1034,4\pm 82,73$ та $1006,8\pm 74,94$ ммоль/л \cdot хв⁻¹ порівняно з $772,5\pm 38,81$ та $786,2\pm 36,24$ ммоль/л \cdot хв⁻¹ у К ($P<0,05$). Комбінована дія стресу та гестаційного діабету також викликала значні порушення глюкозної толерантності у нащадків першого покоління обох статей (мал. 1, 2). Так, глікемія не поверталась до базального рівня через 120 хв після навантаження глюкозою і складала у самців $9,3\pm 2,09$ проти $4,7\pm 0,60$ ммоль/л ($P<0,05$)



Мал. 1. Динаміка глікемії в ході ВЧТТГ у самців-нащадків, народжених матерями з гестаційною інсуліновою недостатністю та / або стресом під час вагітності; n=6, $\bar{X} \pm S\bar{X}$.



Мал. 2. Динаміка глікемії в ході ВЧТТГ у самиць-нащадків, народжених матерями з гестаційною інсуліновою недостатністю та/або стресом під час вагітності; n=6, $\bar{X} \pm S\bar{X}$.

та у самиць – $7,3 \pm 0,81$ проти $4,4 \pm 0,24$ ммоль/л ($P < 0,05$), відповідно (у контрольних самиць – $5,2 \pm 0,45$ проти $5,2 \pm 0,37$ ммоль/л). Слід зазначити, що MCC посилював індуковане ГІН порушення глюкозної толерантності у нащадків-самців: площа під кривою складала $1310,4 \pm 95,32$ проти $1034,4 \pm 82,73$ ммоль/л · хв⁻¹ ($P < 0,02$) у MCC+ГІН та ГІН, відповідно. Відсутність аналогічних змін у самиць може бути пов'язане з їх вищими адаптаційними можливостями.

Біохімічні дані, що одержані при дослідженні параметрів ПОЛ та АОЗ у щурів-нащадків в період пубертату, свідчать про відсутність впливу гестаційного діабету на високу інтенсивність ПОЛ у цьому віці (див. табл.) [15]; в той же час материнський стрес підвищував у самиць рівень початкових продуктів ліпідної пероксидації – ДК (на 80%, $P < 0,01$) та вміст GSH (на 30%, $P < 0,05$). Поєднаний вплив MCC та ГІН підвищував у самців ПОЛ (ДК на 36%, $P < 0,01$;

Таблиця. Показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у щурів-нащадків матерів з гестаційним діабетом та/або стресом у першому триместрі вагітності; 1 – самці, 2 – самиці; n=6, X±Sx

Показник		Група			
		К	МСС	ГІН	МСС+ГІН
ДК, мкмоль/г	1	48,41± 1,36	53,41± 6,14	44,47± 4,54	66,02± 8,57 ^{a,6}
	2	42,73± 9,18	77,05± 8,13 ^a	54,05± 2,78	71,93± 8,16 ^{a,6}
МДА, мкмоль/г	1	308,74± 33,35	243,59± 21,37	258,12± 30,90	461,90± 38,82 ^{a,6}
	2	288,89± 32,88	226,92± 39,18	252,14± 48,34	377,56± 37,80 ^{a,6}
Відновлений глутатіон, ммоль/г	1	1,52± 0,10	1,52± 0,14	1,02± 0,07 ^a	1,24± 0,04 ^{a,6}
	2	0,93± 0,11	1,21± 0,12	0,94± 0,12	1,58± 0,36 ^{a,6}
Активність каталази, нмоль/г білка · хв ⁻¹	1	6,67± 0,83	6,13± 0,33	7,17± 0,42	7,07± 0,14
	2	10,93± 1,10	10,52± 1,21	9,91± 0,62	11,63± 0,14

Примітка: ^a – P<0,01 порівняно з групою “контроль”, ⁶ – порівняно з групою “ГІН”.

МДА на 50%, P<0,001), а у самиць – як ПОЛ (ДК на 68%, P<0,01; МДА на 31%, P<0,01), так і АОЗ (рівень GSH збільшувався на 70%, P<0,01). Слід також наголосити, що рівень МДА у самців групи МСС+ГІН був вірогідно вищим, ніж у самиць, що співпадає із зростанням активності АОЗ у останніх (див. табл.). При аналізі зв'язку між дослідженими метаболічними показниками кореляція інтенсифікації ПОЛ зі ступенем глюкозної інтолерантності виявлена тільки у самців (r=0,854, P<0,05), у самиць подібної кореляції не визначено, що може бути пов'язано з існуванням додаткових до глюкозної інтолерантності патогенетичних механізмів підвищення оксидативної у нащадків стресованих матерів з гестаційним діабетом.

Висновки

1. Стресування матерів у першому триместрі вагітності посилює спричинену гестаційним дефіцитом інсуліну інтолерантність до глюкози у нащадків-самців в період пубертату та не змінює останньої у самиць.

2. Стресування матерів на тлі хімічно індукованого гестаційного діабету призводить до підвищення ліпідної пероксидації у щурів-нащадків обох статей, більш виразну у самців.

Література

- Horton E. S. NIDDM – the devastating disease // *Diabetes Res. Clin. Practice.* 1995, 28, Supl., S3 - S11.
- Plagemann A., Harder T., Kohlhoff R. et al. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes // *Diabetologia.* 1997, 40, N 9, 1094 - 1100.
- Baynes J. W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes // *Diabetes.* 1991, 40, N 4, 405 - 412.
- Wolff S. P., Dean R. T. Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of “autoxidative glycosylation” in diabetes // *Biochem. J.* 1987, 245, 243 - 250.
- Franconi F., Anicmini R., Ciuti M. et al. Relation between plasma and platelet

- concentration of malonyl-dialdehyde and ascorbic / dehydroascorbic acid in patients insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetologia*. 1996, 39, Suppl. 1, A141.
6. Ceriello A., dello Russo P., Amstad P. et al. High glucose induces antioxidant enzymes in human endothelial cells in culture. Evidence linking hyperglycemia and oxidative stress // *Diabetes*. 1996, 45, N 4, 471 - 477.
 7. Peyrot M. F., McMurry J. F. Stress buffering and glycemic control // *Diabetes Care*. 1992, 7, N 7, 842 - 846.
 8. Горбач Т.В., Губина-Вакулик Г.И., Яковцова А.Ф. Влияние материнского стресса на биохимические и морфологические особенности органов потомства // *Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии: Матер. науч. конф. (Санкт-Петербург, 15 - 17 окт. 1998)*, т. 2. СПб, 1998, 386 - 389.
 9. Pratt N. C., Lisk R. D. Effect of social stress during early pregnancy on litter, size and sex ratio in golden hamster // *J. Reprod. Fert.* 1989, 87, 763-769.
 10. Плацер З., Видлакова М., Купила Л. Определение диеновых конъюгатов в биологических объектах // *Чехослов. мед. обзор*. 1970, 16, № 1, 30 - 40.
 11. *Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича. М.: Медицина, 1977, 73 - 78.*
 12. Путилина Ф.Е. Методы биологических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И.Прохоровой. Л.: Изд-во ЛГУ, 1982, 271 с.
 13. Корольюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // *Лабор. дело*. 1988, № 1, 16-17.
 14. Lowry O., Rosebrough N., Farr A., Randall R. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* 1951, 193, N 1, 265 - 275.
 15. Яковлева Л.В., Карбушева И.В. Динамика возрастных изменений активности ПОЛ и АОС в печени интактных крыс и в условиях тетрахлорметанового гепатита // *Научное наследие акад. И.Н.Буланкина и его развитие в современной биохимии: Матер. науч. конф. (Харьков, 16 - 17 янв. 2001)*. Харьков, 2001, 172-174.

Ендокринологія 2002, Т.7, № 1, с. 117-121

ІМУНІТЕТ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ З РІЗНОЮ ТРИВАЛІСТЮ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

Т.М.Малиновська

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

Інсулінзалежний цукровий діабет (ЦД-1) є одним з найбільш розповсюджених ендокринних захворювань в дитячому віці [1]. Останні дані літератури щодо частоти виникнення ЦД-1 у дітей викликають велику тривогу. Прогнозується, що до 2010 року частота захворюваності в світі досягне 30 осіб на 100 000 населення на рік, а у Фінляндії, можливо, – 50 на 100 000 [2]. Загальна кількість хворих на ЦД-1 та ЦД-2 в світі підвищиться до 200 млн [3, 4]. В останні роки спостерігається ріст цієї патології і в Україні. Щорічно реєструється близько 800 хворих з вперше виявленим ЦД-1 віком від 0 до 14 років. Захворюваність на ЦД-1 серед дітей в Україні складає 9,3 на 100 000 дитячого населення [5, 6].

Зараз ЦД-1 визначають як хронічне аутоімунне багатофакторне захворювання [7-9]. Найзручнішим і прийнятним способом оцінки імунного статусу у людини є дослідження показників крові, зокрема, кількісного та функціонального вивчення різних субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові (ПК). В більшості

- concentration of malonyl-dialdehyde and ascorbic / dehydroascorbic acid in patients insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetologia*. 1996, 39, Suppl. 1, A141.
6. Ceriello A., dello Russo P., Amstad P. et al. High glucose induces antioxidant enzymes in human endothelial cells in culture. Evidence linking hyperglycemia and oxidative stress // *Diabetes*. 1996, 45, N 4, 471 - 477.
 7. Peyrot M. F., McMurry J. F. Stress buffering and glycemic control // *Diabetes Care*. 1992, 7, N 7, 842 - 846.
 8. Горбач Т.В., Губина-Вакулик Г.И., Яковцова А.Ф. Влияние материнского стресса на биохимические и морфологические особенности органов потомства // *Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии: Матер. науч. конф. (Санкт-Петербург, 15 - 17 окт. 1998)*, т. 2. СПб, 1998, 386 - 389.
 9. Pratt N. C., Lisk R. D. Effect of social stress during early pregnancy on litter, size and sex ratio in golden hamster // *J. Reprod. Fert.* 1989, 87, 763-769.
 10. Плацер З., Видлакова М., Купила Л. Определение диеновых конъюгатов в биологических объектах // *Чехослов. мед. обзор*. 1970, 16, № 1, 30 - 40.
 11. *Современные методы в биохимии* / Под ред. В.Н.Ореховича. М.: Медицина, 1977, 73 - 78.
 12. Путилина Ф.Е. Методы биологических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И.Прохоровой. Л.: Изд-во ЛГУ, 1982, 271 с.
 13. Корольюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // *Лабор. дело*. 1988, № 1, 16-17.
 14. Lowry O., Rosebrough N., Farr A., Randall R. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* 1951, 193, N 1, 265 - 275.
 15. Яковлева Л.В., Карбушева И.В. Динамика возрастных изменений активности ПОЛ и АОС в печени интактных крыс и в условиях тетрахлорметанового гепатита // *Научное наследие акад. И.Н.Буланкина и его развитие в современной биохимии: Матер. науч. конф. (Харьков, 16 - 17 янв. 2001)*. Харьков, 2001, 172-174.

Ендокринологія 2002, Т.7, № 1, с. 117-121

ІМУНІТЕТ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ З РІЗНОЮ ТРИВАЛІСТЮ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

Т.М.Малиновська

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

Інсулінзалежний цукровий діабет (ЦД-1) є одним з найбільш розповсюджених ендокринних захворювань в дитячому віці [1]. Останні дані літератури щодо частоти виникнення ЦД-1 у дітей викликають велику тривогу. Прогнозується, що до 2010 року частота захворюваності в світі досягне 30 осіб на 100 000 населення на рік, а у Фінляндії, можливо, – 50 на 100 000 [2]. Загальна кількість хворих на ЦД-1 та ЦД-2 в світі підвищиться до 200 млн [3, 4]. В останні роки спостерігається ріст цієї патології і в Україні. Щорічно реєструється близько 800 хворих з вперше виявленим ЦД-1 віком від 0 до 14 років. Захворюваність на ЦД-1 серед дітей в Україні складає 9,3 на 100 000 дитячого населення [5, 6].

Зараз ЦД-1 визначають як хронічне аутоімунне багатофакторне захворювання [7-9]. Найзручнішим і прийнятним способом оцінки імунного статусу у людини є дослідження показників крові, зокрема, кількісного та функціонального вивчення різних субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові (ПК). В більшості

робіт, присвячених дослідженням імунофенотипу лімфоцитів ПК, відсутні дані щодо ступеня руйнування бета-клітин острівців Лангерганса, що не дозволяє об'єктивно визначити фазу розвитку діабетичного процесу. Критерієм оцінки ендогенної секреції інсуліну є визначення вмісту С-пептиду у сироватці крові, дані літератури з цього питання дуже обмежені й неоднозначні [10-12].

Метою дослідження було вивчення показників клітинного імунітету у дітей та підлітків з різною тривалістю ЦД-1.

Матеріали і методи

Обстежено 62 дітей та підлітків віком від 8 до 15 років, хворих на ЦД-1 (26 хлопчиків та 36 дівчат). Середній вік хворих дітей був $11,1 \pm 0,21$ роки. Контрольну групу склали 30 практично здорових дітей такого ж віку. За тривалістю захворювання пацієнти поділені на 2 групи: хворі з вперше виявленим ЦД-1 (39 дітей) та хворі на ЦД-1 з тривалістю захворювання більше 5 років (23 дитини). Діагноз ЦД-1 ставився згідно з критеріями ВОЗ (1999) на підставі клінічних ознак.

Аналіз анамнестичних даних показав, що маніфестації ЦД-1 у 8% хворих передували перенесені вірусні інфекції (грип), у 4% – вітряна віспа, у 4% – вірусний гепатит А, у 8% – стрес; інші 76% пацієнтів захворіли без явної причини. Обтяжена спадковість за цукровим діабетом відмечена у 32% хворих. Всі діти отримували людські інсуліни: хумулін R і H ("Lylli"), протофан і актропід ("Novo-Nordisk") в дозі від 0,09 до 1,1 ОД/кг за інтенсифікованою схемою, відповідно до стану компенсації та віку.

Комплекс обстеження складався з традиційного клінічного огляду та спеціальних імунологічних досліджень: визначення кількості лімфоцитів різного імунофенотипу у периферичній крові методом проточної цитометрії за допомогою лазерного цитофлуориметра FACStar plus ("Becton Dickinson", США). Для мічення поверхневих антигенів лімфоцитів використовували моноклональні антитіла проти: CD3 – загальний антиген Т-лімфоцитів, CD4 – антиген, характерний для Т-індукторів/хелперів, CD8 – антиген супресорів/кілерів, CD20 – антиген В-лімфоцитів та CD56 – антиген природних клітин-кілерів (ПКК). Рівень С-пептиду в сироватці крові визначали радіоімунним методом. Отримані цифрові дані обробляли статистично на персональному комп'ютері з використанням критерію t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень було встановлено, що в групі дітей з вперше виявленим ЦД-1 відносний та абсолютний вміст CD3⁺- та CD4⁺-клітин статистично вірогідно знижений у порівнянні з групою здорових дітей того ж віку (табл. 1). Дана тенденція відмечена й щодо CD56⁺-клітин. Відносно вмісту CD8⁺- та CD20⁺-клітин суттєвих змін не відмічалось. У цих дітей вміст С-пептиду у сироватці крові був вірогідно зниженим по відношенню до контролю (табл.1). Через 3 міс після початку лікування інсуліном у цих дітей середній вміст показників Т- та ПКК-імунітету, а також вміст С-пептиду суттєво не змінювався (табл. 1). У хворих з тривалістю ЦД-1 більш ніж 5 років (табл. 1), показники Т- та ПКК-імунітету стають ще нижчими, а вміст С-пептиду у сироватці крові – мінімальним ($0,09 \pm 0,02$ нг/л), що вказує на різке зниження або відсутність продукції ендогенного інсуліну у хворих на ЦД-1. Більш наочно дані зміни представлені на мал.

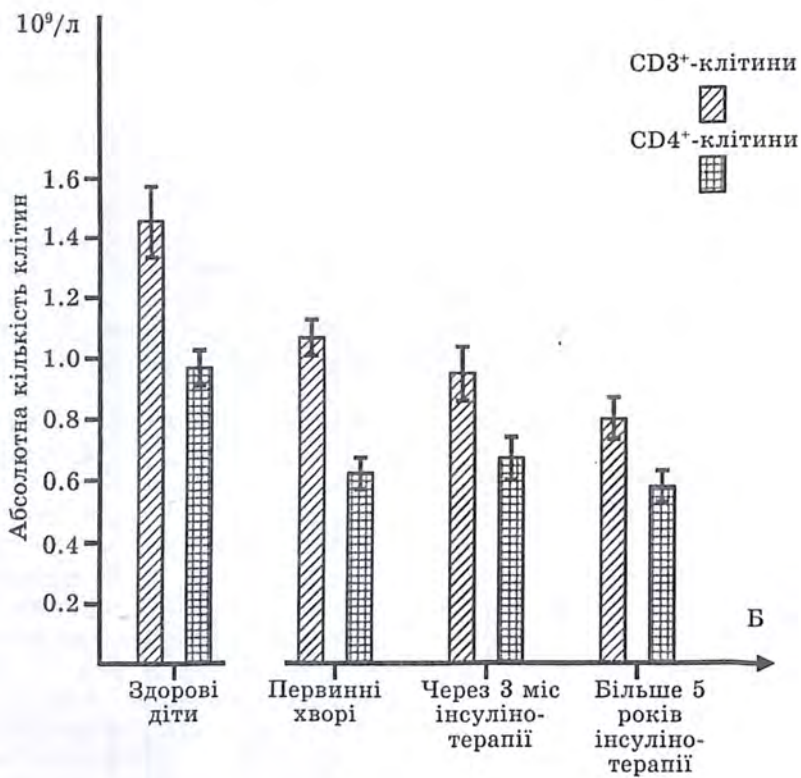
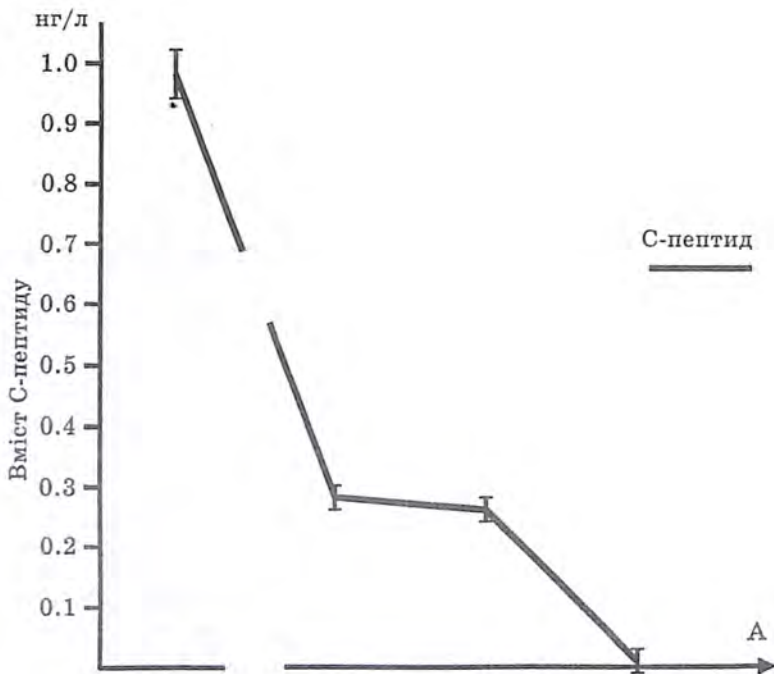
Зважаючи на індивідуальні варіації у часі появи клінічних ознак діабету, ми проаналізували вміст лімфоцитів різного імунофенотипу в залежності від швидкості маніфестації діабету. Всі хворі були поділені на 2 групи: 1 – діти, у яких ЦД-1 виявлено зразу (час від перших клінічних ознак до початку лікування був дуже коротким – не більш 1 міс); 2 – діти, у яких цей час тривав 3 та більше міс (табл.2). Як бачимо з табл.2, у дітей, що захворіли одразу, відмічається найбільше зниження показників імунітету, особливо CD3⁺-, CD4⁺- та CD20⁺-клітин. Середній вміст С-пептиду у хворих 1 групи також був нижчим у порівнянні з 2 групою (табл. 2).

Отже, отримані нами результати співпадають з останніми даними літератури [13, 14] про те, що у дітей цукровий діабет розвивається дуже швидко,

Таблиця 1. Відносний (%) та абсолютний (10^9 /л) вміст лімфоцитів різного імунологічного фенотипу в ПК та С-пептиду у сироватці крові у здорових дітей та хворих на ЦД-1 в залежності від тривалості захворювання (M \pm m)

Показники	Здорові діти (n=30)	Тривалість ЦД-1		
		До лікування (n=39)	3 міс лікування (n=39)	Більше 5 років (n=23)
CD3 ⁺ -клітини, % 10 ⁹ /л	66,0 \pm 1,5 1,45 \pm 0,12	57,29 \pm 1,74* 1,11 \pm 0,08*	52,86 \pm 2,41* 0,94 \pm 0,09*	48,7 \pm 1,17*+ 0,79 \pm 0,07*+
CD4 ⁺ -клітини, % 10 ⁹ /л	43,1 \pm 1,6 0,96 \pm 0,06	34,02 \pm 1,66* 0,61 \pm 0,04*	34,35 \pm 1,81* 0,66 \pm 0,06*	30,51 \pm 0,86* 0,57 \pm 0,05*
CD8 ⁺ -клітини, % 10 ⁹ /л	22,7 \pm 1,0 0,44 \pm 0,03	21,11 \pm 1,16 0,41 \pm 0,04	18,58 \pm 0,86*+ 0,37 \pm 0,03	20,42 \pm 0,96 0,34 \pm 0,02
CD20 ⁺ -клітини, % 10 ⁹ /л	10,9 \pm 0,9 0,21 \pm 0,02	8,76 \pm 0,86 0,18 \pm 0,03	8,06 \pm 0,24* 0,13 \pm 0,02*	10,23 \pm 0,38 0,17 \pm 0,02
CD56 ⁺ -клітини, % 10 ⁹ /л	12,8 \pm 1,3 0,28 \pm 0,02	9,26 \pm 0,65* 0,18 \pm 0,02*	10,51 \pm 0,71 0,19 \pm 0,02*	7,01 \pm 0,41*+ 0,11 \pm 0,01*+
С-пептид, нг/л	0,98 \pm 0,04	0,28 \pm 0,02 *	0,26 \pm 0,02*	0,09 \pm 0,02*+

Примітка: * – P < 0,05 по відношенню до здорових дітей, + – P < 0,05 по відношенню до початку лікування.



Мал. Взаємовідношення С-пептиду (А) та показників Т-клітинних ланок імунітету (Б) у хворих на ЦД-1 з різною тривалістю захворювання.

Таблиця 2. Відносний (%) вміст лімфоцитів різного імунологічного фенотипу в ПК здорових дітей та хворих на ЦД-1 в залежності від швидкості розвитку клінічних проявів захворювання ($M \pm m$)

Показники	Здорові діти (n = 30)	Хворі з швидким розвитком ЦД-1 (n = 26)	Хворі з повільним розвитком ЦД-1 (n = 36)
CD3 ⁺ -клітини, %	66,0±1,5	48,1±1,73 *	54,05±1,87 *
CD4 ⁺ -клітини, %	43,1±1,6	34,2±1,55 *	39,04±1,65
CD8 ⁺ -клітини, %	22,7±1,0	19,95±1,38	20,14±1,32
CD20 ⁺ -клітини, %	10,9±0,9	7,6±0,86 *	9,46±1,21
CD56 ⁺ -клітини, %	12,8±1,3	10,56±1,93	9,14±1,15 *
С-пептид, нг/л	0,98±0,04	0,28±0,03 *	0,33±0,03 *

Примітка: * – $P < 0,05$ по відношенню до здорових дітей.

гостро. Наші дані показують, що у хворих на ЦД-1 мають місце суттєві порушення Т- та ПКК-ланок імунітету, які деякою мірою залежать від швидкості розвитку клінічних проявів хвороби і поглиблюються при зростанні тривалості захворювання.

Література

1. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Рыжкова С.Г. Эпидемиология инсулин-зависимого сахарного диабета // Пробл.эндокринолог. 1998, 44, №2, 47-51.
2. Tuomilehto J., Karvonen M., Pitkaniemi J. et al. The finnish childhood type 1 diabetes registry group // Diabetologia. 1999, 42, 655-660.
3. Onkamo P., Vaananen S., Karvonen M., Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes the analysis of the data on published incidence trends // Diabetologia. 1999, 42, №2, 1395-1403.
4. Zimmet P.Z. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care // Diabetologia. 1999, 42, 499-518.
5. Тронько М.Д., Єфімов А.С., Кравченко В.І., Паньків В.І. Епідеміологія цукрового діабету. К., 1996. 152 с.
6. Єфімов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диabetология. К: Здоров'я, 1998. 320 с.
7. Schranz D.B., Lernmark A. Immunology in diabetes: an update // Diabetes. Metab. Res. 1998, 14, №1, 3-29.
8. Linberg B., Ivarsson S-A., Landin-Olsson M. et al. Islet-autoantibodies in cord blood from children to developed type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus before 15 years of age // Diabetologia. 1999, 42, 181-187.
9. Toivonen A.M., Kulmala P., Savola K. et al. Soluble adhesion molecules in preclinical type 1 diabetes – a longitudinal study // Diabetologia. 2001, 44, Suppl.1, A74.
10. Buschard K, Dejgaard A, Madsbad S, Ropke C. Different percentages of CD8⁺ lymphocytes in long-term type 1 diabetics with and without residual beta cell function // Diabetes Res. 1989, 12, №3, 105-108.
11. Binimelis J., Codina M., Oriola J. et al. Activated T-lymphocytes in newly diagnosed type 1 diabetic patients: relationship to residual beta cell function // J. Autoimmun. 1990, 3, №5, 579-585.
12. Bodalski J., Zmyslovska A., Abel M. et al. Autoantibodies and C-peptide level in children with newly diagnosed type 1 diabetes // Diabetologia. 2001, 44, Suppl.1, A.154.
13. Imagawa A., Hanafusa T., Mijagawa J., Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterised by rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies // New End. J. Med. 2000, 342, №5, 301-307.
14. Lernmark A. Rapid-onset type 1 with pancreatic exocrine dysfunction // New Engl. J. Med. 2000, 342, №5, 344-345.

РАННЯ ДІАГНОСТИКА МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН ТА ЧИННИКІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО- СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ

М.С.Осетрова

Дніпропетровська державна медична академія, 49044 Дніпропетровськ, Україна

Ожиріння спостерігається в Україні у 25-30% населення і є актуальною проблемою сучасної медицини, соціальне значення якої визначається наслідками та ускладненнями захворювання. За даними великих епідеміологічних досліджень, підвищення маси тіла є одним з доведених чинників ризику інсулінорезистентності, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу [1-6]. Метою дослідження стало виявлення чинників ризику серцево-судинних ускладнень та рання діагностика метаболічних змін у хворих з надмірною масою тіла.

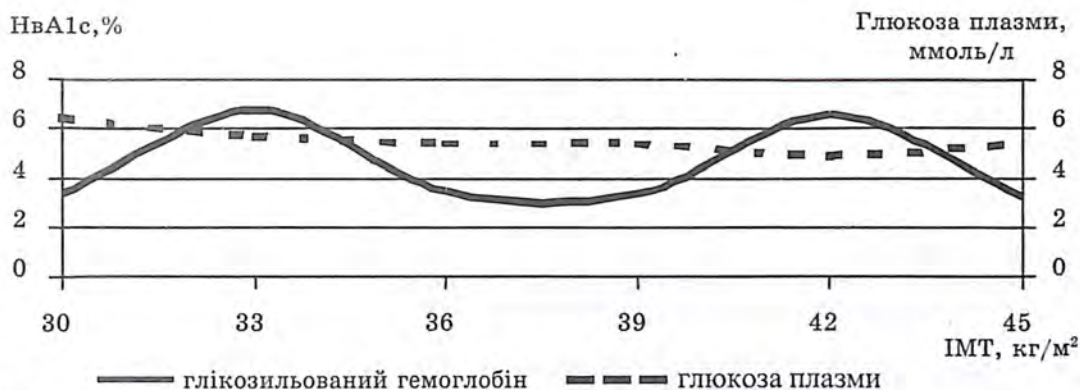
Матеріали та методи

В дослідження включені 42 пацієнти, що знаходились на стаціонарному лікуванні чи на обліку у поліклінічному відділенні лікарні з діагнозом "ожиріння", та пацієнти, в яких при диспансерному обстеженні діагностовано підвищення маси тіла (індекс маси тіла 30-42 кг/м²). До контрольної групи увійшли 15 практично здорових людей. Всім обстеженим проводили загальний клінічний огляд, антропометрію, ультразвукове дослідження підшкірної жирової основи, добове моніторування артеріального тиску (добовий рекордер артеріального тиску "TONOPORT HELIGE" 5), визначали глікемію натще, проводили тест толерантності до глюкози за методикою ВООЗ з навантаженням 75 г глюкози, визначали ліпідний спектр крові (тригліцериди, холестерин, ліпопротеїди високої щільності – ЛПВЩ, ліпопротеїди дуже низької щільності – ЛПДНЩ, ліпопротеїди низької щільності – ЛПНЩ, коефіцієнт атерогенності) за допомогою напівавтоматичного біоаналізатора "BIOMESCH" кінетичним методом, визначали рівень глікозилюваного гемоглобіну методом іонообмінної хроматографії.

Результати

За даними дослідження ліпідного спектру крові збільшення індексу маси тіла (ІМТ) сприяє підвищенню атерогенних властивостей плазми крові та зниженню антиатерогенного потенціалу організму. Зміни у ліпідному спектрі крові – типові для стану інсулінорезистентності (гіпертригліцеридемія у поєднанні з низьким рівнем ЛПВЩ). За даними дослідження вуглеводного обміну виявлено переважання плоского типу кривої глюкози, у 11,9% пацієнтів діагностований вперше виявлений цукровий діабет 2 типу з таким рівнем змін у ліпідному спектрі крові та показниках артеріального тиску, які потребують негайної фармакологічної корекції. Тенденцію до зниження глікемії натще при збільшенні індексу маси тіла у пацієнтів без діабету та синусоїдальний тип кривої глікозилюваного гемоглобіну (мал.1) можна пояснити персистуючою гіперінсулінемією з періодичними проявами переважання інсулінорезистентності над компенсаторно підвищеним рівнем інсуліну.

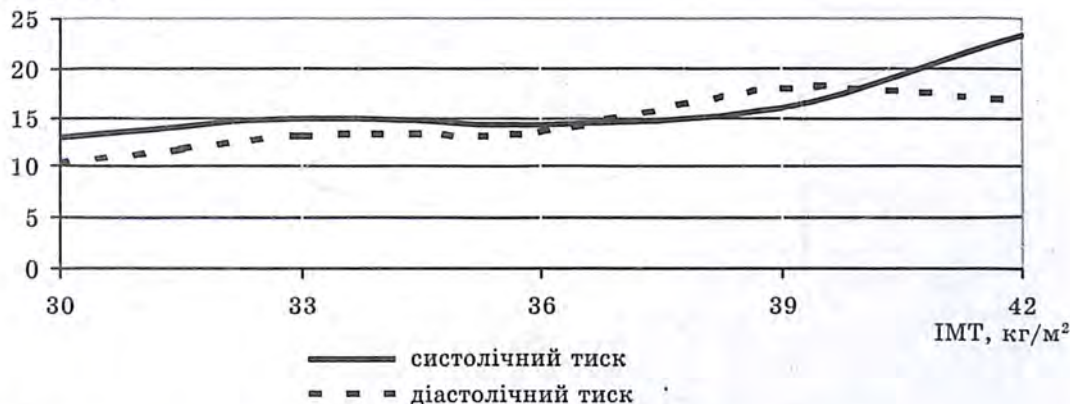
При первинному вимірюванні підвищення артеріального тиску (АТ) спостерігалось у 34 хворих (80,95%). Моніторування АТ у 10 осіб з нормотонією, за даними первинного вимірювання, продемонструвало, що навіть у тих хворих, в яких не визначаються підвищені цифри АТ, у 30% спостерігається порушення нормального добового ритму АТ за типом "non-dipper" (недостатнє зниження АТ в нічний час). Це, як відомо, підвищує ураження органів-



Мал.1. Показники глікемії натще та глікозильованого гемоглобіну в залежності від індексу маси тіла.

мішеней (гіпертрофія міокарда лівого шлуночка) та збільшує кількість ускладнень артеріальної гіпертензії (інфарктів та інсультів). Також, за даними добового моніторингування АТ, спостерігалась тенденція до підвищення середньодобових цифр як систолічного, так і діастолічного АТ, підвищення індексу навантаження за систолічним (на 84 ± 14 % у 100 % випадків) та діастолічним (30 ± 9 % у 33,3% випадків) АТ при збільшенні індексу маси тіла. Показники варіабельності АТ протягом доби були підвищені у 71,43% випадків, що є незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (мал. 2).

Варіабельність АТ,
мм рт. ст.



Мал.2. Зміни варіабельності АТ в залежності від індексу маси тіла.

Висновок

Особи з індексом маси тіла більше 30 kg/m^2 повинні бути об'єктом підвищеної уваги лікарів як при стаціонарному, так і при поліклінічному обстеженні для своєчасної діагностики чинників ризику розвитку цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних ускладнень. Це дасть можливість проводити ефективну профілактику таких взаємообтяжуючих станів, як інсуліннезалежний цукровий діабет та артеріальна гіпертензія.

Література

1. DeFronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease // *Diabetes Care*. 1991, 14, 173-194.
2. Despers J.P., Lamarshe B. Hyperinsulinaemia as an independent risk factor for ischemic heart disease // *New Engl. J. Med.* 1996, 334, 952-957.
3. Shinozaki K., Suzuki M., Ikebucki M. Insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia as an independent risk factor for vasospastic // *Ang. Circular*. 1995, 92, 1749-1757.
4. Ward K.D., Sparrow D., Landsberg L. Influence of insulin, sympathetic nervous activity, and obesity on blood pressure: the Normative Aging Study // *J. Hypertension*. 1996, 14, 301-308.
5. Wingard D.L., Barnett-Connor E., Ferrara A. Is insulin really a heart disease risk factor? // *Diabetes Care*. 1995, 18, 1299-1304.
6. Zimmet P.Z., McCarty D.J., de Courten M.P. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome // *J. Diabetes Complications*. 1997, 11, N 2, 60-68.

Ендокринологія 2002, Т.7, № 1, с. 124-128

СТАН ВІНЦЕВИХ СУДИН, ЛІПІДНОГО ОБМІНУ І РІВЕНЬ ФІБРИНОГЕНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Л.К.Соколова

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

В багатьох країнах світу за останні десятиріччя спостерігається постійне зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД), поширеність якого коливається від 2 до 5%. Кількість хворих на діабет в Україні щорічно зростає на 5-7% і на початок 1999 року в Україні зареєстровано майже 1 мільйон хворих [1]. З іншого боку, основною причиною смертності в Україні є захворювання серцево-судинної системи. Більш того, в країні не простежується тенденція до зниження смертності від серцево-судинних захворювань, зокрема від ІХС, як це відбувається в останнє десятиріччя в країнах Заходу, де інтенсивно впроваджується профілактика захворювань, які пов'язані з атеросклерозом. За останні три роки в Україні захворюваність на хвороби системи кровообігу збільшилася на 39% і майже на 7% зросла смертність від них [2]. За даними ВООЗ, більш ніж 75% хворих з інсуліннезалежним цукровим діабетом помирають внаслідок судинних катастроф [3]. Ураження серця і судин діагностовано у 50-80% хворих на ЦД, а при тривалому його перебігу – у 100%. Ризик померти від інфаркту міокарда або іншої судинної катастрофи у хворих на ЦД чоловіків в 4-5 разів, а у жінок – в 5-7 разів більший, ніж у інших людей. Беручи до уваги тенденцію до старіння населення, яка простежується сьогодні в Україні, проблема ІХС і ЦД набуває ще більшу актуальність. Пошуку причин, які зумовлюють частіший розвиток і гірший прогноз ІХС у хворих на ЦД присвячена значна кількість наукових досліджень, однак дотепер багато питань так і залишаються нез'ясованими. Виходячи з вищезгаданого, метою нашого дослід-

Література

1. DeFronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease // *Diabetes Care*. 1991, 14, 173-194.
2. Despers J.P., Lamarshe B. Hyperinsulinaemia as an independent risk factor for ischemic heart disease // *New Engl. J. Med.* 1996, 334, 952-957.
3. Shinozaki K., Suzuki M., Ikebucki M. Insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia as an independent risk factor for vasospastic // *Ang. Circular*. 1995, 92, 1749-1757.
4. Ward K.D., Sparrow D., Landsberg L. Influence of insulin, sympathetic nervous activity, and obesity on blood pressure: the Normative Aging Study // *J. Hypertension*. 1996, 14, 301-308.
5. Wingard D.L., Barnett-Connor E., Ferrara A. Is insulin really a heart disease risk factor? // *Diabetes Care*. 1995, 18, 1299-1304.
6. Zimmet P.Z., McCarty D.J., de Courten M.P. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome // *J. Diabetes Complications*. 1997, 11, N 2, 60-68.

Ендокринологія 2002, Т.7, № 1, с. 124-128

СТАН ВІНЦЕВИХ СУДИН, ЛІПІДНОГО ОБМІНУ І РІВЕНЬ ФІБРИНОГЕНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Л.К.Соколова

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

В багатьох країнах світу за останні десятиріччя спостерігається постійне зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД), поширеність якого коливається від 2 до 5%. Кількість хворих на діабет в Україні щорічно зростає на 5-7% і на початок 1999 року в Україні зареєстровано майже 1 мільйон хворих [1]. З іншого боку, основною причиною смертності в Україні є захворювання серцево-судинної системи. Більш того, в країні не простежується тенденція до зниження смертності від серцево-судинних захворювань, зокрема від ІХС, як це відбувається в останнє десятиріччя в країнах Заходу, де інтенсивно впроваджується профілактика захворювань, які пов'язані з атеросклерозом. За останні три роки в Україні захворюваність на хвороби системи кровообігу збільшилася на 39% і майже на 7% зросла смертність від них [2]. За даними ВООЗ, більш ніж 75% хворих з інсуліннезалежним цукровим діабетом помирають внаслідок судинних катастроф [3]. Ураження серця і судин діагностовано у 50-80% хворих на ЦД, а при тривалому його перебігу – у 100%. Ризик померти від інфаркту міокарда або іншої судинної катастрофи у хворих на ЦД чоловіків в 4-5 разів, а у жінок – в 5-7 разів більший, ніж у інших людей. Беручи до уваги тенденцію до старіння населення, яка простежується сьогодні в Україні, проблема ІХС і ЦД набуває ще більшу актуальність. Пошуку причин, які зумовлюють частіший розвиток і гірший прогноз ІХС у хворих на ЦД присвячена значна кількість наукових досліджень, однак дотепер багато питань так і залишаються нез'ясованими. Виходячи з вищезгаданого, метою нашого дослід-

дження було вивчення основних факторів, що впливають на перебіг ІХС у хворих на ЦД.

Матеріали і методи

Обстежено 160 хворих на ІХС, з яких 62 пацієнти з ЦД 2 типу, 98 хворих без ЦД, з середнім віком $53,3 \pm 1,4$ і $52,6 \pm 0,9$ років, тривалістю клінічно вираженої ІХС – $10,0 \pm 1,8$ і $9,5 \pm 0,6$ років, відповідно ($P > 0,05$).

Для визначення стану коронарних судин хворим проводилася багатопроєкційна селективна коронароентрикулографія за М. Judkins [4]. При аналізі коронарограм оцінювали переважаючий тип кровопостачання серця, кількість уражених артерій, локалізацію стенозів, їх кількість, ступінь стенозування, наявність і особливості колатерального кровообігу у міокарді.

Для оцінки показників ліпідного обміну у плазмі крові хворих визначали вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС-ЛПВГ). Вміст холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС-ЛПНГ) розраховували за формулою Фривольда. Рівень фібриногену у плазмі крові хворих визначали ваговим методом [5]. Статистичну обробку даних проводили методами варіаційної і описової статистики за t-критерієм Стьюдента, при порівняльному аналізі відносних величин використовували критерій Fisher і χ^2 . Різницю вважали вірогідною при $P < 0,05$. Дані приведені як $M \pm m$.

Результати дослідження

Інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі та ознаки рубцевих змін на ЕКГ виявлені у 73,3% хворих на ЦД, при цьому у 54,5% хворих цієї групи спостерігався розвиток повторного інфаркту через $3 \pm 0,3$ року після першого ІМ. У групі хворих без діабету ІМ зареєстрований у 65,5%, розвиток повторного інфаркту відмічено у 33,3% хворих.

Встановлено, що у хворих на ЦД спостерігається одночасне ураження декількох коронарних артерій. Число уражених артерій у групі хворих на ЦД становило $2,7 \pm 0,2$ у порівнянні з $1,6 \pm 0,08$ у групі пацієнтів без ЦД ($P < 0,01$). Ураження трьох і більше коронарних артерій спостерігалось у 66,7% хворих на діабет і у 30,6% хворих без ЦД ($P < 0,05$). Звуження коронарних судин також виявлені значно частіше у групі хворих на ЦД – $3,4 \pm 0,3$ у порівнянні з кількістю стенозів коронарних артерій у хворих без діабету – $1,9 \pm 0,09$ ($P < 0,01$). У 17,3% хворих на діабет нами виявлені повні оклюзії двох і більше коронарних артерій. У групі хворих на ЦД нами було виявлено вірогідне збільшення кількості стенозів, що характеризуються звуженням просвіту артерії менше ніж 50% діаметру судини. У загальній кількості уражень коронарних артерій такі стенози склали 31,3% у групі хворих на ЦД, тоді як у групі хворих без діабету вони виявлені у 12,8% ($P < 0,05$). Таким чином, дрібні стенози зустрічалися у групі хворих на діабет в 2,4 рази частіше, ніж у групі хворих на ІХС без діабету. Виявлено збільшення числа повністю оклюзованих сегментів у групі хворих на ЦД порівняно з групою пацієнтів, які не хворіють на ЦД, відповідно – 39,4% і 27,3% оклюзій ($P < 0,05$). У хворих, які страждають від ІХС без діабету, встановлено, що у загальному спектрі уражень коронарних судин значну кількість склали звуження величиною від 76 до 90% діаметру судини. Такі стенози у групі пацієнтів, які не хворіють на діабет, виявлені нами у 3,8 рази частіше, ніж у групі пацієнтів з цукровим діабетом ($P < 0,05$).

Відомо, що розвиток колатерального кровообігу впливає на перебіг гострого ІМ. Ми оцінили поширеність та вираженість ангіографічно видимого колатерального кровообігу у хворих на ІХС, які страждають і не страждають від ЦД. Колатеральний кровообіг, який визначався ангіографічно, спостерігався у 10,3% хворих на ЦД, тоді як у групі пацієнтів з ІХС без діабету він був виявлений у 41,5% випадків ($P < 0,05$). У пацієнтів з ІХС без ЦД наявність коронарного колатерального кровообігу залежала від кількості уражених вінце-

вих судин. При ураженні однієї артерії колатеральний кровообіг виявляли у 19,2% випадків, при численному ураженні вінцевих артерій – у 63,3%. У хворих, які страждали від ЦД, така залежність не встановлена. Ступінь вираженості колатеральної циркуляції був значно нижчий у хворих на діабет у порівнянні з його вираженістю у пацієнтів з ІХС, які не страждали від діабету, відповідно – $0,14 \pm 0,1$ і $1,1 \pm 0,1$ ($P < 0,01$).

Відомо, що гострі ускладнення ІХС зв'язані, з одного боку, з атеросклеротичним ураженням вінцевих судин, а з іншого – з розвитком вторинних тромбозів. Тому ми вважали за доцільне вивчити порушення ліпідного обміну і системи гемостазу у хворих на ЦД для виявлення характерних особливостей, що сприяють прогресуванню ІХС у такої категорії хворих. З цією метою нами вивчалися фракції ліпідів і ліпопротеїдів плазми крові, а також рівень фібриногену у хворих на ЦД з різним клінічним перебігом ІХС (табл.) У хворих з вищим функціональним класом (ФК) стенокардії напруги знайдено підвищений рівень ТГ, знижений вміст ХС-ЛПВГ, а також підвищений рівень фібриногену у плазмі крові, порівняно з аналогічними показниками у хворих на діабет із стенокардією напруги II-III ФК. Вміст ЗХС та ХС-ЛПНГ суттєво не відрізнялися у хворих на стенокардію II-III і IV ФК та стенокардію спокою.

Таблиця. Фракції ліпідів і ліпопротеїдів плазми крові та рівень фібриногену у хворих на цукровий діабет з angiографічно підтвердженою ІХС ($M \pm m$)

Стенокардія напруги	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПНГ, ммоль/л	ХС ЛПВГ, ммоль/л	Фібриноген, мг/дл
II-III ФК (n=16)	$5,9 \pm 0,3$	$2,02 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$	$1,22 \pm 0,1$	$347,9 \pm 21,6$
IV ФК (n=14)	$5,4 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,2^*$	$3,7 \pm 0,2$	$0,95 \pm 0,04^*$	$462,0 \pm 29,2^*$

Примітка: * – $P < 0,05$.

Обговорення результатів

Розглянемо основні моменти, що на наш погляд можуть впливати на перебіг ІХС у хворих на ЦД. Першим, і очевидно визначальним, є виявлене нами значне число дрібних гемодинамічно незначущих стенозів. Їх наявність є потенційно небезпечною для розвитку гострих коронарних синдромів. Ймовірність нестабільності або розриву однієї з більшості дрібних бляшок перевищує ризик нестабільності декількох діляниць із значним стенозом [6]. Angiографічні дослідження підтверджують, що коронарні ускладнення найчастіше відбуваються у підгрупі насичених ліпідами бляшок, які є м'якими або помірними, тобто стеноз не перевищує 50% діаметру судини [7]. Після розриву бляшки в цій ділянці судини зростає агрегація тромбоцитів, що обумовлює подальше погіршення коронарного кровообігу і може призвести до тромботичної оклюзії коронарної артерії. Більш того, активізовані тромбоцити в місці розриву бляшки виділяють вазоактивні речовини, що спричиняє підвищення вазомоторного тонуусу і спазм судини [8]. Враховуючи той факт, що у осіб з ЦД порушена функція ендотелію і є висока ймовірність виділення вазоконстрикторних речовин, ризик розвитку коронарспазму і тромботичної оклюзії є ще більш підвищеним. У більшості хворих на ЦД дрібні атеросклеротичні пошкодження існують поряд з гемодинамічно значущими стенозами і оклюзіями коронарних артерій, отже, уповільнення плину крові зумовлене попереднім стенозом, сприяє адгезії тромбоцитів і тромбоутворенню. Таким чином, виявлені нами особливості атеросклеротичного ураження коронарних судин на тлі ендотеліальної дисфункції у хворих на ЦД, мабуть, є одним з можливих пояснень частішого розвитку порушень коронарної гемодинаміки

у цих хворих, що клінічно проявляється нестабільною стенокардією або інфарктом міокарда.

При аналізі коронарограм пацієнтів ми враховували поширеність та вираженість колатерального кровообігу у хворих на ЦД. За нашими даними, колатеральний кровообіг спостерігався у незначного числа хворих на ЦД, тоді як у групі хворих на ІХС без ЦД цей показник був вищим в 4 рази. З одного боку, незначна вираженість колатерального кровообігу у хворих на ЦД зумовлена наявністю у них специфічної діабетичної мікроангіопатії. Крім того, важливим чинником розвитку колатеральної циркуляції є також міокардіальна ішемія, яка призводить до змін клітинного метаболізму судинної стінки за умов гіпоксії і виділенню ендотелієм судиннорозширюючих речовин. Можливо, у хворих на ЦД цей механізм утворення колатералей порушений, бо доведено, що у хворих на діабет знижена продукція оксиду азоту, що є потужним природним ендотеліальним чинником розслаблення судин [9]. З даних літератури відомо, що вираженість колатеральної циркуляції, не впливаючи на частоту виникнення гострих ускладнень ІХС, є чинником, який визначає розмір інфарктної зони [8]. Отже, відсутність ангіографічно адекватного колатерального кровообігу, виявлена в нашому дослідженні, поряд з прогресуючим розвитком атеросклерозу можуть впливати на перебіг і прогноз ІХС у хворих на ЦД.

Виявлені нами порушення ліпідного обміну та високий рівень фібриногену в плазмі крові хворих на ЦД є одними з найголовніших причин, які впливають на прогресування ІХС. Як свідчать наші дослідження, основним порушенням є гіпертригліцеридемія, яка є ланкою, що зв'язує між собою з одного боку – швидко прогресуючий атеросклероз судин, з іншого – коагуляційні властивості крові, пригнічуючи фібриноліз і стимулюючи коагуляцію. До нинішнього часу безперечним є факт, що призначення гіполіпемічної терапії хворим на ЦД дозволяє значною мірою відвернути розвиток гострих коронарних синдромів, таких, як нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда, раптова коронарна смерть [10]. Як вже підкреслено, гострі коронарні ускладнення виникають на тлі нестабільності атеросклеротичної бляшки, за якою підвищений ризик її розриву з виходом вмісту тромбогенного ліпідного ядра. На сьогодні доведено, що є зв'язок між вмістом ліпідів в коронарних бляшках і їх тенденцією до розриву. Відомо, що накопичування ліпідів послаблює коронарні атеросклеротичні бляшки внаслідок розшарування фіброзного покриття, підвищуючи завдяки цьому ймовірність його розриву. При призначенні гіполіпемічної терапії позитивний ефект зв'язаний саме зі стабілізацією бляшки, що зумовлено зменшенням числа ліпідів в ядрі, зменшенням числа пінистих клітин і некротичної зони в центрі бляшки, а також підвищенням щільності клітин і вмісту колагену у фіброзній капсулі [11]. Одним з шляхів, що ведуть до даних змін, є тривале зниження рівня атерогених ліпідів плазми крові, збільшення вмісту ЛПВГ. Таким чином, прогноз ІХС у хворих на ЦД залежить від багатьох складових частин, абсолютний ризик розвитку гострих судинних катастроф у хворих на ЦД значно вищий, ніж у хворих без діабету.

Література

1. Тронько М.Д., Ефімов А.С., Кравченко В.І., Паньків В.І. Епідеміологія цукрового діабету. К., 1996. 152 с.
2. Возіанов О. Ф. Академія медичних наук України у 1999 р.: підсумки роботи і перспективи розвитку // Журнал АМН України. 2000, 6, №3, 431-451.
3. WHO Technical Report Series № 844: Prevention of diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group. 1994. 101p.
4. Judkins M. Selective coronary cinearteriography // Radiology. 1967, 89, 815-824.
5. Покровский И. А. Биохимические методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1969, с. 38.

6. Braunwald E., Jones R. H., Marks D. B. et al. Diagnosing and managing unstable angina // *Circulation*. 1994, 90, 613-622.
7. Brown G. B. Lipid lowering and plaque regression // *Circulation*. 1993, 57, 1781-1791.
8. Fuster V., Lewis A. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology // *Circulation*. 1994, 90, 2126-2146.
9. Chan N. N., Vallance P., Colhoun M. Nitric oxide and vascular responses in type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2000, 43, №2, 137-148.
10. Pyorala K., Pedersen T. R., Kjekshus J., Thorgeirsson G. The Scandinavian Simvcoronary artery disease // *Current Opinion in Cardiology*. 1996, 11, №4, 418-427.

ЧАСТОТА РІЗНИХ ВИДІВ ТРОФІЧНИХ УРАЖЕНЬ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З ПІВНІЧНОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

С.В.Болгарська, Є.В.Таран

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

Хворі на цукровий діабет (ЦД) 1 та 2 типу, які приходили на прийом до районних ендокринологів міст Києва, Житомира та Баришівки, були оглянуті з метою виявлення частоти різних видів трофічних уражень. За період з 1999 по 2001 рік було обстежено 1022 хворих на ЦД, з них 1 типу було 307 (30%), 2 типу – 715 (70%).

Серед обстежених пацієнтів трофічні ураження нижніх кінцівок зустрічалися у 186 (18,2%) хворих, з яких у 93 (50,1%) були нейропатичні виразки, у 88 (47,3%) – нейроішемічні, у 5 (2,7%) – ішемічні. Трофічні ураження нижніх кінцівок з перевагою нейроішемічних частіше зустрічалися у хворих на ЦД 2 типу ($P < 0,05$). Так, у хворих на ЦД 1 типу було зареєстровано 65,1% нейропатичних виразок, 30,2% – нейроішемічних та 4,7% – ішемічних, а у хворих на ЦД 2 типу – 45,5% нейропатичних, 52,4% – нейроішемічних та 2,1% – ішемічних виразок нижніх кінцівок. Частота трофічних уражень нижніх кінцівок зростала із збільшенням віку хворих ($P < 0,001$) та тривалості ЦД ($P < 0,01$). У хворих на ЦД 1 та 2 типу у віці до 50 років частота трофічних уражень нижніх кінцівок складала відповідно 12% та 14,4%, а у віковій групі понад 60 років – 25% та 21,6%. Частота виразок в залежності від тривалості ЦД у двох вказаних вікових групах становила: до 10 років – 3,4% та 13,2%; від 10 до 20 років – 18,9% та 24,2%; більше 20 років – 22,1% та 27,6%, відповідно. Середній рівень глікемії під час обстеження у хворих на ЦД з трофічними виразками та без них дорівнював відповідно $10 \pm 0,2$ та $10,6 \pm 0,1$ ммоль/л. Отже, частота трофічних уражень нижніх кінцівок у обстежених хворих на ЦД, є високою (18,2%). Ризик розвитку даного виду ускладнень збільшується із зростанням віку хворих, тривалості та декомпенсації ЦД.

6. Braunwald E., Jones R. H., Marks D. B. et al. Diagnosing and managing unstable angina // *Circulation*. 1994, 90, 613-622.
7. Brown G. B. Lipid lowering and plaque regression // *Circulation*. 1993, 57, 1781-1791.
8. Fuster V., Lewis A. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology // *Circulation*. 1994, 90, 2126-2146.
9. Chan N. N., Vallance P., Colhoun M. Nitric oxide and vascular responses in type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2000, 43, №2, 137-148.
10. Pyorala K., Pedersen T. R., Kjekshus J., Thorgeirsson G. The Scandinavian Simvcoronary artery disease // *Current Opinion in Cardiology*. 1996, 11, №4, 418-427.

ЧАСТОТА РІЗНИХ ВИДІВ ТРОФІЧНИХ УРАЖЕНЬ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З ПІВНІЧНОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

С.В.Болгарська, Є.В.Таран

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

Хворі на цукровий діабет (ЦД) 1 та 2 типу, які приходили на прийом до районних ендокринологів міст Києва, Житомира та Баришівки, були оглянуті з метою виявлення частоти різних видів трофічних уражень. За період з 1999 по 2001 рік було обстежено 1022 хворих на ЦД, з них 1 типу було 307 (30%), 2 типу – 715 (70%).

Серед обстежених пацієнтів трофічні ураження нижніх кінцівок зустрічалися у 186 (18,2%) хворих, з яких у 93 (50,1%) були нейропатичні виразки, у 88 (47,3%) – нейроішемічні, у 5 (2,7%) – ішемічні. Трофічні ураження нижніх кінцівок з перевагою нейроішемічних частіше зустрічалися у хворих на ЦД 2 типу ($P < 0,05$). Так, у хворих на ЦД 1 типу було зареєстровано 65,1% нейропатичних виразок, 30,2% – нейроішемічних та 4,7% – ішемічних, а у хворих на ЦД 2 типу – 45,5% нейропатичних, 52,4% – нейроішемічних та 2,1% – ішемічних виразок нижніх кінцівок. Частота трофічних уражень нижніх кінцівок зростала із збільшенням віку хворих ($P < 0,001$) та тривалості ЦД ($P < 0,01$). У хворих на ЦД 1 та 2 типу у віці до 50 років частота трофічних уражень нижніх кінцівок складала відповідно 12% та 14,4%, а у віковій групі понад 60 років – 25% та 21,6%. Частота виразок в залежності від тривалості ЦД у двох вказаних вікових групах становила: до 10 років – 3,4% та 13,2%; від 10 до 20 років – 18,9% та 24,2%; більше 20 років – 22,1% та 27,6%, відповідно. Середній рівень глікемії під час обстеження у хворих на ЦД з трофічними виразками та без них дорівнював відповідно $10 \pm 0,2$ та $10,6 \pm 0,1$ ммоль/л. Отже, частота трофічних уражень нижніх кінцівок у обстежених хворих на ЦД, є високою (18,2%). Ризик розвитку даного виду ускладнень збільшується із зростанням віку хворих, тривалості та декомпенсації ЦД.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ТЕРНЕРА

Е.В.Бондаренко

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

Цель исследования – изучить распространенность остеопороза и остеопенического синдрома среди женщин с синдромом Тернера (СТ), особенности антропометрических показателей и их связь с плотностью костной ткани (ПКТ), а также выяснить влияние заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на структурно-функциональное состояние костной ткани (СФСКТ) у этого контингента больных.

Обследовали 32 женщины с СТ в возрасте 16-39 лет, у которых изучали антропометрические характеристики – рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ), а также плотность костной ткани с помощью ультразвукового денситометра “Achilles+”. В результате проведенных исследований установлено, что рост и масса тела у больных были достоверно ниже, а ИМТ не отличался от этих показателей у женщин соответствующего возраста Украинской популяции; у 31% обследованных выявлен остеопороз, у 50% – остеопенический синдром, у 19% – нормальные показатели ПКТ. Таким образом, остеопенический синдром или остеопороз наблюдаются у 81% женщин с СТ. Для женщин, которые не принимали ЗГТ, характерны достоверно более низкие показатели СФСКТ по сравнению с женщинами, находящимися на ЗГТ. В 83% случаев у них отмечался остеопороз, в 17% – остеопенический синдром. В группе женщин, принимавших ЗГТ, нормальные показатели ПКТ отмечены в 23% случаев, остеопенический синдром – у 58%, остеопороз – у 19% обследованных. Следовательно, ЗГТ предотвращает потерю костной ткани, а ее отсутствие у женщин с СТ способствует развитию остеопороза или остеопенического синдрома на фоне дефицита эндогенных эстрогенов.

ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА И СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Ю.В.Булдыгина

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

С целью изучения эффективности лазерной терапии у пациентов с гипертрофической формой аутоиммунного тиреоидита (ГФАТ) и субклиническим гипотиреозом наблюдали 20 пациенток в возрасте от 40 до 49 лет с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет. Лечение осуществлялось аппаратом “Адепт” с длинами волн 0,634, 0,85 и 1,3 мкм и мощностью от 2 до 70 мВт. Воздействовали на щитовидную железу (ЩЗ), кровь, биологически активные точки (БАТ).

В результате лазерной терапии были выявлены изменения со стороны размеров ЩЗ и ее консистенции: размер правой доли, в среднем, уменьшился с $27,59 \pm 2,77 \text{ см}^3$ до $13,63 \pm 1,94 \text{ см}^3$ ($P < 0,05$), левой доли – с $25,06 \pm 1,80 \text{ см}^3$ до $13,04 \pm 1,99 \text{ см}^3$ ($P < 0,05$). При анализе содержания гормонов в крови зафиксировано снижение уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) с $7,53 \pm 0,76$ до $1,90 \pm 0,24 \text{ мМО/л}$ ($P < 0,05$). Через 6 мес после лечения уровень ТТГ не возрастал. Параллельно было отмечено увеличение содержания общего и свободного тироксина. Наиболее выраженными были изменения со стороны количества антител к тиреоглобулину (АТТГ). В результате 3-х курсов лазерной терапии количество АТТГ в сыворотке крови пациентов снизилось с $1391 \pm 226,36 \text{ ед/мл}$ до $114,45 \pm 32,3 \text{ ед/мл}$ ($P < 0,001$). Таким образом, влияние гелий-неонового и полупроводникового лазерного излучения способствует снижению количества АТТГ, уменьшению размеров ЩЗ и снижению уровня ТТГ у пациентов с ГФАТ и субклиническим гипотиреозом.

ПАТОГЕНЕЗ ЗНИЖЕННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА НАПРЯМКИ ЇЇ ПОЛІПШЕННЯ

С.Я.Варгатий

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

Визначення толерантності до фізичних навантажень (ТФН) та їх дозування лишається актуальною проблемою клінічної діабетології, незважаючи на багаторічний світовий досвід їх застосування. З метою виявлення причин зниження ТФН у хворих на цукровий діабет (ЦД) та розробки підходів до її поліпшення обстежено 70 пацієнтів у віці від 17 до 69 років у стані компенсації вуглеводного обміну. Вивчалися гемодинамічне, респіраторне, вегетативне та кисневе забезпечення при велоергометричному обстеженні за допомогою вітчизняного спіроелоергометра з програмним забезпеченням "ANALYZER-15" (КБ "Ергометр", Київ).

Встановлено, що у патогенезі зниження ТФН провідну роль відіграє приєднання до існуючих вегетативних порушень серцевої регуляції змін коронарного резерву та розвиток ІХС на тлі респіраторної недостатності різного ступеня вираженості. Вищезгадані порушення призводять до зниження піку вжитку кисню (анаеробного порогу), який переважним чином визначає рівень ТФН та відповідну тактику лікування хворих на ЦД.

Запропоновано диференційовано класифікувати рівень ТФН за відсотком належного максимального вжитку кисню: <50% – низький (виявлений у 21,4% обстежених), 50-70% – середній (42,8%), >70% – високий (35,8%). Це надає можливість дозувати інтенсивність фізичних навантажень за допомогою велоергометрії (за відсутності декомпенсації ЦД) і зумовлює обов'язковість дослідження ТФН при ЦД перед призначенням як активної кінезотерапії (біг, плавання), так і пасивної (Юмейхо-терапія, електростимуляція м'язів тощо) та контролю їх застосування. При низькому рівні ТФН показані фізичні навантаження низької інтенсивності, при середньому – помірної, при високому – високої.

ВПЛИВ ДИСБАЛАНСУ МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКУ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ДИФУЗНОГО НЕТОКСИЧНОГО ЗОБА У ДІТЕЙ

А.О.Вацеба

Буковинська медична академія, 76000 Чернівці

Під спостереженням перебувало 75 дітей віком 8-10 років з дифузним нетоксичним зобом і порушеннями дисбіоценозу кишечника. До першої групи увійшло 40 дітей, яким поряд з терапією препаратом "Йодид-100" здійснювалася корекція дисбактеріозу кишечника препаратом "Біфіформ" (по 2 капсули щоденно впродовж 15 днів). Другу групу сформували 35 дітей, яким також проводилося аналогічне лікування "Йодидом-100", але без корекції стану мікробіоценозу кишечника. При первинному обстеженні мікробіоценозу кишечника серед дітей першої групи у 57,5% виявлено зниження кількості представників облигатної мікрофлори, у 47,5% – надмірний ріст умовно-патогенних бактерій, у 7,5% – ріст патогенних мікроорганізмів. У дітей другої групи ці показники становили відповідно 54,3%, 45,7%, 5,7%. У процесі корекції дисбактеріозу у 67,5% дітей першої групи відзначалися нормалізація або поліпшення співвідношення представників мікрофлори кишечника, що супроводжувалося збільшенням числа облигатних, зниженням кількості умовно-патогенних і зникненням патогенних мікроорганізмів. Через 3 міс від початку лікування дітей першої групи у 42,5% спостерігали зменшення об'єму щитоподібної залози (ЩЗ) і у 2,5% – тенденцію до збільшення її. При цьому підсумкові величини об'єму ЩЗ склали $4,1 \pm 0,3$ мл (відмінності порівняно з початковими значеннями вірогідні, $P < 0,05$). У той же час лише у 11,4% дітей другої групи відзначено зменшення розмірів ЩЗ, а у 8,6% – їх подальше збільшення. Об'єм ЩЗ знаходився у межах $4,7 \pm 0,5$ мл.

Таким чином, за умов усунення порушень мікробіоценозу кишечника і здійснення лікування дифузного нетоксичного зоба йодидом калію, у 42,5% випадків відзначається зменшення об'єму ЩЗ.

ВМІСТ ПАРАТГОРМОНУ І РІВЕНЬ ЗАГАЛЬНОГО ТА ІОНІЗОВАНОГО КАЛЬЦІУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ З ПАТОЛОГІЄЮ РОСТУ

О.А.Вишневська

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

Під наглядом було 15 дітей (10 хлопців та 5 дівчат) віком від 8 до 16 років (середній вік $12,2 \pm 0,12$) з відставанням у зрості. Контрольну групу склали 10 здорових дітей відповідного віку. У 6 пацієнтів діагностовано гіпофізарний нанізм, у 5 – церебральний нанізм та у 4 – субнанізм соматично-конституційного генезу. У хворих з гіпофізарним та церебральним нанізмом виявлено зниження базального рівня гормону росту ($0,51 \pm 0,02$ нг/мл і $0,8 \pm 0,027$ нг/мл порівняно з контрольною групою – $5,6 \pm 0,2$ нг/мл, $P < 0,05$), а також значне зниження його секреції під час сну ($1,24 \pm 0,03$ нг/мл і $1,86 \pm 0,04$ нг/мл порівняно з контрольною групою – $15,7 \pm 0,28$ нг/мл, $P < 0,05$). В групі пацієнтів з нанізмом соматично-конституційного генезу рівень гормону росту був вищим ($1,8 \pm 0,04$ нг/мл – базальний рівень, $7,2 \pm 0,12$ нг/мл – секреція гормону росту під час сну, $P < 0,05$) порівняно з групами пацієнтів з гіпофізарним та церебральним нанізмом, проте нижчим ніж у контрольній групі ($P < 0,05$). Рівень паратгормону у всіх пацієнтів у середньому був нижчим, проте індивідуальні коливання його знаходились у межах показників норми ($16,38 \pm 0,01$ нг/мл порівняно з контрольною групою – $36,34 \pm 9,2$ нг/мл, $P < 0,05$). Індивідуальні показники загального кальцію сироватки крові у всіх хворих не виходили за межу нижньої границі норми, показники кальцію іонізованого були знижені ($0,84 \pm 0,03$ ммоль/л у порівнянні з контрольною групою – $1,04 \pm 0,01$ ммоль/л, $P < 0,05$). Таким чином, отримані результати можуть свідчити про порушення кальцієвого метаболізму у дітей з дефіцитом гормону росту, що може спричинити зниження мінеральної щільності трубчатих кісток та хребта, а також зниження пікової кісткової маси у пубертатному віці. Враховуючи ці дані, при обстеженні дітей з патологією росту треба визначати не тільки секрецію соматотропного гормону гіпофіза, а й показники кальцієвого обміну.

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Г.Воскобойник

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

В основном вызывает трудности интраоперационная диагностика инкапсулированных опухолей ЩЖ солидного или фолликулярного строения, так как ядерные характеристики клеток в результате криогенного воздействия на ткань новообразования искажены, а выявление сосудистой инвазии на замороженных срезах представляет ряд сложностей. В такой ситуации врачом-патоморфологом ставится предварительный диагноз “фолликулярная неоплазия”. Именно в таких случаях наиболее целесообразно проведение цитологических исследований интраоперационных мазков и отпечатков.

Предложенная нами модифицированная окраска мазков и отпечатков гематоксилин-эозином позволяет быстро получить информативные препараты, сопоставимые с гистологическими, и без искажения ядерных характеристик клеток.

За 2 года нами выполнено более 300 интраоперационных цитологических исследований различных новообразований ЩЖ и выявлено 8 случаев инкапсулированной папиллярной карциномы ЩЖ, когда по гистологическим экспресс-препаратам был поставлен предварительный диагноз “фолликулярная неоплазия”. Из них в 5 случаях по интраоперационным мазкам цитологически выявлена папиллярная карцинома, а в 3 – высказано подозрение на наличие папиллярной карциномы. Все 8 опухолей на стационарных гистологических препаратах представляли собой фолликулярный вариант инкапсулированной папиллярной карциномы ЩЖ.

Таким образом, даже единичные случаи уточнения предварительного диагноза “фолликулярная неоплазия” с помощью интраоперационных мазков и отпечатков свидетельствуют о целесообразности применения предложенной нами методики параллельно с гистологическим интраоперационным экспресс-методом диагностики.

СПОНТАННА ЕВОЛЮЦІЯ ТА ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

В.М.Гаврилюк

Буковинська державна медична академія, 56000 Чернівці

Спонтанна еволюція субклінічного гіпотиреозу спостерігалася у 145 жінок впродовж 10-річного періоду: у 32,4% хворих розвинувся явний гіпотиреоз, у 53,8% – стан щитоподібної залози не змінився, ще у 13,8% – функція залози нормалізувалася. Чим вищий початковий рівень ТТГ в крові, тим більший ризик розвитку явного гіпотиреозу. Ймовірність розвитку явного гіпотиреозу впродовж 10 років при початковому рівні ТТГ 12 мОД/л становила 27% у хворих з відсутністю антитіл до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази, у той же час при наявності таких антитіл відповідний показник зростав до 57%. При здійсненні лікування сформовано дві групи хворих на субклінічний гіпотиреоз. Перша група хворих (n=32) одержувала L-тироксин у добовій дозі 50 мкг, другій групі хворих (n=28) було призначено комбіноване лікування: L-тироксин (добова доза 50 мкг) у поєднанні з мікрохвильовою резонансною терапією. При визначенні ТТГ спостерігалася вірогідне зниження показників в обидвох групах хворих (у першій групі – від $7,31 \pm 0,62$ до $4,98 \pm 0,43$ мОД/л; у другій групі – від $7,48 \pm 0,45$ до $5,13 \pm 0,4$ мОД/л). Однак у хворих другої групи після проведення фізіотерапевтичного лікування доза L-тироксину була зменшена до 12,5-25 мкг/добу, спостерігалася вірогідне зниження рівня холестерину (від $6,39 \pm 0,17$ до $5,46 \pm 0,14$ ммоль/л), а також помічена позитивна динаміка електрокардіографічних показників.

Отже, незважаючи на відсутність клінічних проявів і відносно задовільний стан хворих субклінічним гіпотиреозом, рекомендується проведення замісної терапії препаратами гормонів щитоподібної залози. Вважаємо, що при рівні ТТГ понад 10 мОД/л абсолютно показана замісна терапія L-тироксином.

ФЕМОСТОН В ЛЕЧЕННІ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Н.В.Григорьева

Інститут геронтології АМН України, 04114 Київ

Фемостон – комбінований естроген-гестагенний препарат для замісної гормональної терапії в постменопаузі. Експериментальне дослідження показало, що введення Фемостона крысам з двосторонньої овариэктомією в течение 6 нед. предотвращает потерю костной массы у крыс, улучшая биомеханические и биохимические показатели кости.

Целью настоящего исследования было изучение структурно-функционального состояния костной ткани и выраженности вертебрального болевого синдрома у женщин в постменопаузальном периоде жизни (длительность постменопаузы – 3-5 лет) при лечении Фемостоном. Изучалась выраженность климактерических симптомов (с помощью анкеты Куппермана), выраженность вертебрального болевого синдрома (с помощью опросника Мелзака и вербально-аналоговой шкалы), структурно-функциональное состояние костной ткани (с помощью ультразвукового денситометра “Achilles+”). Клиническое исследование эффективности Фемостона у женщин после проведенной 6-месячной терапии свидетельствует о достоверном уменьшении выраженности климактерических симптомов согласно анкете Куппермана и снижении интенсивности вертебрального болевого синдрома (уменьшение суммы рангов и суммы дескрипторов, снижение уровня интенсивности боли). Кроме того, установлено улучшение показателей структурно-функционального состояния костной ткани (увеличение индекса плотности костной ткани, $P < 0,05$).

ДООПЕРАЦІЙНА ДІАГНОСТИКА РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ДОПОМОГОЮ ПУХЛИННОГО МАРКЕРУ СА 19-9

Б.В.Гуда

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

Мета роботи – вивчити можливість використання визначення концентрації антигена СА 19-9 в аспіраті із пухлин щитоподібної залози (ЩЗ) для ранньої доопераційної діагностики злоякісних новоутворень ЩЗ. Дослідження вмісту СА 19-9 здійснювалось радіоімунологічним методом за допомогою стандартних наборів фірми CIS bio International (Франція). Біоматеріал для дослідження отримували методом тонкогolkової аспіраційної пункційної біопсії. Обстеження 41 хворого віком від 7 до 70 років виявило у 24 із них вузлової форми зоба, у 3 – аденоми, у 14 – диференційовані форми раку (папілярна та фолікулярна), які були верифіковані патогістологічним дослідженням після операції.

При доброякісних захворюваннях ЩЗ СА 19-9 був виявлений в аспіратах з вузлової та позавузлової тканини у всіх 27 хворих. Його рівень становив $10,1 \pm 2,2$ од/г у випадках вузлових форм зоба та $11,9 \pm 1,5$ од/г – у випадках аденом. Вміст антигену в аспіраті із позавузлової тканини становив $9,8 \pm 0,1$ од/г, тобто істотна різниця була відсутня ($P > 0,05$). Вміст антигену в тканині злоякісних пухлин був значно більшим у всіх 14 хворих і сягав в середньому $252,0 \pm 171,5$ од/г при індивідуальних коливаннях від 80,5 до 423,5 од/г. Цей рівень вірогідно ($P < 0,001$) перевищував аналогічний показник хворих з доброякісними вузлами та нормальною тканиною ЩЗ.

Встановлене значне підвищення концентрації пухлинного маркера СА 19-9 в екстрактах із аспіратів злоякісних пухлин ЩЗ у порівнянні з нормою і вмістом у доброякісних вузлах може бути використане в доопераційній діагностиці раку ЩЗ, особливо при малоінформативній пункційній біопсії.

УЧАСТЬ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У РЕГУЛЯЦІЇ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ЛЮДИНИ

Г.О.Гутаревич, С.О.Щербак

Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця, 02147 Київ

До останнього часу з поля зору дослідників випадали питання участі мікроелементів в регуляції вуглеводного обміну, що створювало умови до неадекватної корекції її. Есенціальні мікроелементи – цинк, хром, марганець, селен беруть безпосередню участь в регуляції обміну і за умов їх дефіциту виникає декілька розбалансованих ситуацій, корекція яких потребує введення до організму цих мікроелементів.

Цинк відіграє неабияку роль у біосинтезі інсуліну. Проінсулін після його утворення швидко перетворюється в цинкмісткий гексамер. Цинк збільшує розчинність проінсуліну та попереджає розчинення інсуліну, не змінюючи характеру дії трипсину на перетворення проінсуліну та деградацію інсуліну. Дефіцит цинку може виникати з багатьох причин, але за цукрового діабету гіперглікемія призводить до збільшення екскреції цинку із організму. Прояви цинкдефіцитних станів залежать від глибини дефіциту цього мікроелементу та мають різнобічні клінічні ознаки. За клінічно значущі слід вважати: порушення імунітету (насамперед клітинного, що спричинює тривале загоювання ран), часті застудні захворювання, явища порушення статевої функції. Дефіцит цинку також сприяє розвитку оксидативного стресу та руйнації клітин.

Хром, в свою чергу, впливає на якість зв'язку інсуліну з рецепторами та потенціює дію інсуліну на вуглеводний обмін. Дефіцит хрому призводить до розвитку ускладнень цукрового діабету з боку нервової системи, у тому числі до периферійної нейропатії. Існують дані про зв'язок між розвитком цукрового діабету та вмістом в організмі селену, виявлено зв'язок між рівнем глікованого гемоглобіну та екскрецією селену з сечею. Недостатність в організмі марганцю може призводити до порушення вуглеводного обміну за типом інсулінонезалежного цукрового діабету. Ці передумови свідчать про необхідність контролю за вмістом вказаних мікроелементів у хворих на цукровий діабет та його корекції за умов виявлення мікроелементозів.

ПРОСПЕКТИВНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ НА ГІПОПАРАТИРЕОЗ

А.А.Дерев'яно

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

На стаціонарному лікуванні в дитячому відділенні Інституту ендокринології та обміну речовин знаходилося 28 пацієнтів у віці 5 - 16 років з діагнозом гіпопаратиреоз. У підгрупі пацієнтів, які спостерігалися в динаміці (18 осіб), вдалося простежити закономірності перебігу захворювання в залежності від ступеня компенсації рівня кальціємії.

Найтяжчий прояв захворювання – тетанічні судоми – у хворих проявлявся досить рідко. При обстеженні виявлялися характерні зміни з боку центральної нервової системи – підвищення сухожилкових рефлексів, відсутність альфа-хвиль і поява бета-ритму на енцефалограмі. У 10 хворих хронічний перебіг гіпопаратиреозу призвів до низки трофічних змін ектодермальних утворень – нігтів, волосся, шкіри. Найчастішим ускладненням гіпопаратиреозу є центральна або підкапсулярна катаракта. У 12 з 18 пацієнтів спостерігалася двостороння катаракта.

Вивчення стану кісткової системи у 8 хворих за допомогою кількісної ультразвукової денситометрії показало, що у одного з хворих показник Т був більшим 1 стандартного відхилення, а у 7 – був у межах норми. Виявлені зміни психологічного статусу у 6 хворих коливалися від значної затримки психічного розвитку до порушення вербальної пам'яті і зниження темпу сенсо-моторних реакцій.

Сприятливих показників фізичного і генітального розвитку вдалося досягнути у пацієнтів при ранньому призначенні патогенетичного лікування, але у пацієнтів з псевдогіпопаратиреозом зріст залишався затриманим. Позитивний ефект компенсації захворювання на частоту виникнення судом, перебіг деяких ускладнень гіпопаратиреозу свідчить про необхідність ретельного спостереження за хворими і важливість досягнення максимально можливої компенсації кальцієво-фосфорного обміну.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАПИЛЛЯРНЫХ КАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ

Л.Ю.Зурнаджи

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

За період 1996-2000 гг. досліджено 280 папілярних карцином (ПК) щитовидної залози, удалених у больних, вік яких на момент аварії на ЧАЕС не перевищував 18 років. З них 108 – у дітей до 15 років (за віком на момент операції), 59 – у підлітків 15-18 років і 113 – у молодих дорослих 19-32 років.

За гистологічним строєнням ПК були розділені на папілярний, фолликулярний, солідний, змішаний і диффузно-склерозуючий варіанти. Особого уваги заслуговують ПК змішаного строєння. За порівнянням з 1986-1995 гг. відсоток вмісту змішаного варіанта ПК зріс до 11,3% до 40,8% у дітей, до 26,7% до 49,1% – у підлітків і до 21,7 до 47,0% – у молодих дорослих. Змінилося також співвідношення гистологічних компонентів при цьому варіанті: крім солідно-фолликулярних ділянок (які залишилися домінуючими у дітей), у підлітків і особливо у молодих дорослих суттєвий відсоток склали папілярно-солідні і папілярно-солідно-фолликулярні комбінації. Підвищився за досліджуєму період відсоток типових папілярних карцином, зокрема, у дітей з 8,8% до 14,8%.

Таким чином, за мірою збільшення часу, що пройшло після аварії на ЧАЕС, у дітей, облучених в дитячому і підлітковому віці, зростає структурна гетерогенність ПК щитовидної залози за рахунок збільшення вмісту змішаних гистологічних форм, серед яких у підлітків і молодих дорослих переважають опухолі з наявністю папілярного і солідного компонентів.

ВПЛИВ КИСЛОМОЛОЧНОГО ПРОДУКТУ “НАРІНЕ” НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАН ТВАРИН ПРИ ІНКОРПОРОВАНОМУ ОПРОМІНЕННІ

Т.С.Іванівська, О.Ю.Захараш, А.В.Клепко, Л.М.Куява
Науковий центр радіаційної медицини АМН України, 04050 Київ

Метою даної роботи було вивчення радіозахисних та мембраностабілізуючих властивостей кисломолочного продукту “Наріне”. Дослідження проведені на статевозрілих щурах-самцях, яким до щоденного раціону додавали цезій-137 з розрахунку 600 Бк/тварину упродовж 1 міс. На тлі згодовування тварин їжею з додаванням ^{137}Cs досліджували вплив кисломолочного продукту “Наріне”, до складу якого входить штам мікроорганізму *Lactobacillus acidophilus* 317/402. Він продукує значну кількість нешкідливих для організму людини антимікробних речовин, які пригнічують розвиток і ріст грамспозитивних і грамнегативних бактерій, в тому числі всіх без винятку бактерій-збудників дизентерії, дисбактеріозів та ін. У тварин, яким на тлі опромінення додавали “Наріне”, відмічали вірогідне зниження вмісту малонового діальдегіду у плазмі крові (з $1367,77 \pm 88,05$ мкмоль/л до $642,85 \pm 69,62$ мкмоль/л, $P < 0,05$), збільшення тривалості гемолізу еритроцитів (з 210 с до 420 с) та вірогідне зменшення концентрації глюкози в плазмі натще з $7,08 \pm 0,574$ ммоль/л до $5,62 \pm 0,390$ ммоль/л, $P < 0,05$ (контроль – $5,44 \pm 0,211$ ммоль/л). Вміст гормонів (тиреотропний гормон, вільний тироксин, трийодтиронін, інсулін) при додаванні “Наріне” на тлі радіоактивного цезію коливався в межах контрольних значень.

Таким чином, кисломолочний продукт “Наріне” має радіозахисні та мембраностабілізуючі властивості і сприяє нормалізації концентрації глюкози в крові.

ПОКАЗНИКИ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ З ДИФУЗНИМ НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ

Г.М.Ілик
Івано-Франківська медична академія, 76000 Івано-Франківськ

Результати досліджень показників фізичного розвитку 675 дітей і підлітків, які постійно проживають у Верховинському районі Івано-Франківської області за умов йодної недостатності, показали, що середні антропометричні показники зросту та маси тіла дітей з дифузним нетоксичним зобом (перша група) і без збільшення щитоподібної залози (друга група) відрізняються тільки за зростом, за масою тіла суттєвої різниці немає. Серед дітей з дифузним нетоксичним зобом (ДНЗ) частіше спостерігаються діти з довжиною тіла нижче середньої та низьким зростом, у дітей з нормальними розмірами щитоподібної залози – з вищим за середній та високим зростом. Встановлено, що дівчата першої групи віком до 13 років були вищими та мали більшу масу тіла, ніж їх однолітки з другої групи ($P < 0,05$), після 13 років – були нижчими, без суттєвої різниці за масою тіла. Така ж закономірність відзначена і між дівчатами першої групи та хлопцями першої групи (до 13 років дівчата були вищими з перевагою середніх показників маси тіла, після 13 років – нижчими, без різниці за масою тіла). Хлопці першої групи у всіх вікових групах були нижчими, ніж хлопці другої групи. Хлопці другої групи більшості вікових груп були вищими дівчат другої групи і мали більшу масу тіла. Одержані результати переконливо свідчать про негативний вплив ендемічного зоба на показники фізичного розвитку дітей, що проживають за умов йодної недостатності.

ВПЛИВ ФІЗИЧНОГО СТРЕСУ ТА ДОСТРЕСОРНОГО ВВЕДЕННЯ МЕЛАТОНІНУ НА ВМІСТ НОРАДРЕНАЛІНУ ТА ДОФАМІНУ У ГІПОФІЗИ ЩУРІВ

О.В.Калініченко

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

Досліджено вплив фізичного стресу різної тривалості та достресорного введення мелатоніну на концентрацію норадреналіну (НА) і дофаміну (ДА) у гіпофізі та 11-оксикортикостероїдів (11-ОКС) у плазмі крові щурів.

Примусове плавання впродовж 5 хв не призводило до змін концентрації НА і ДА у гіпофізі та 11-ОКС у плазмі крові, тоді як плавання впродовж 15 хв зменшувало рівень моноамінів у залозі та підвищувало на 53 % вміст 11-ОКС у плазмі крові. Виходячи з цього, для подальших дослідів як модель фізичного стресу було обрано примусове плавання впродовж 15 хв.

Одноразове введення мелатоніну у дозі 1 мг/кг маси тіла не впливало на вміст НА і ДА у гіпофізі та 11-ОКС у плазмі крові. Стресування за умов одноразового введення мелатоніну на 57% збільшувало концентрацію 11-ОКС у плазмі крові та не змінювало вміст НА та ДА у гіпофізі. Таким чином, одноразове введення мелатоніну не впливало на відповідь коркового шару надниркових залоз, але попереджувало катехоламінергічну реакцію на стрес у гіпофізі щурів. Багаторазове введення мелатоніну впродовж 4 діб не змінювало рівень 11-ОКС у плазмі крові та зменшувало вміст ДА у гіпофізі. Стресування щурів за умов багаторазового введення мелатоніну призводило до зростання як рівня 11-ОКС у плазмі крові (на 40%), так і вмісту обох медіаторів у залозі. Отже, мелатонін, у разі багаторазового введення, не впливав на реакцію коркового шару надниркових залоз та змінював на протилежний напрямок катехоламінергічні відповіді на фізичний стрес у гіпофізі.

ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ

А.М.Кваченюк

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

Рак прищитоподібної залози (РПЩЗ) – відносно рідкісне захворювання. Частота патології, за даними літератури, коливається від 0,6% до 5%, 5-річна виживаність – в межах 20-50%. Проведений нами аналіз лікування 134 хворих первинним гіперпаратиреозом (ПГПТ) показав, що тривалість його при гіперплазії ПЩЗ у середньому становила $4,9 \pm 1,8$ роки, при солітарній аденомі – $3,6 \pm 0,3$ роки, на тлі РПЩЗ – $1,8 \pm 0,5$ років. РПЩЗ було діагностовано у 8 (6%) хворих ПГПТ. У половини з них (4 хворих) пальпувалася пухлина на щітї, тоді як при доброякісних аденомах цей симптом спостерігався лише у 10 (8,6%) з 116 хворих. У 7 пацієнтів з РПЩЗ були змішані форми гіперпаратиреозу: кістково-нирково-вісцеральна форма – у 3 хворих, кістково-вісцеральна – у 2, кістково-нирково-вісцерально-психічна – у 1, кістково-ниркова – у 1. У цих пацієнтів домінуючою була кісткова симптоматика (87,5% хворих). У одного хворого була ниркова форма ПГПТ. Об'єм оперативного втручання у 3 хворих включав паратиреоїдектомію з пухлиною, у 4 – додатково проводили іпсилатеральну гемітиреоїдектомію з резекцією претиреоїдних м'язів. У післяопераційному періоді нормалізація клініко-лабораторних показників спостерігалася у 4 хворих. Рецидив ПГПТ і РПЩЗ виник у 2 хворих. Один хворий поступив до клініки з тяжким нападом гіперпаратиреоїдного кризу. Він помер через кілька годин без операції. При автопсії знайдений розповсюджений тромбоз судин мозку, легенів, серця і значний метастатичний процес у легенях. У решті хворих даних за метастатичний процес не було. Ще один хворий помер від ниркової недостатності. Таким чином, РПЩЗ є найбільш маніфестною та швидкопрогресуючою формою ПГПТ. Найсприятливіший прогноз отриманий при первинній радикальній операції. Реоперації в значній частині випадків гарантують тривалу ремісію хвороби, але вони рідко є радикальними.

ЛІЗОСОМНА ЕНЗИМУРІЯ У ДІАГНОСТИЦІ ПЕРЕДКЛІНІЧНОЇ ТА ПІЗНІШИХ СТАДІЙ УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ З ДІАБЕТИЧНИМИ ЗМІНАМИ ОЧНОГО ДНА

Т.В.Кіндій

Київська міська лікарня № 1, Київський центр судинно-ендокринних захворювань органа зору, 02175 Київ

Мета роботи – вивчення діагностичної цінності визначення активностей лізосомних ензимів сечі N-ацетил-бета-Д-глюкозамінідази (НАГ) та бета-галактозидази (бета-Гал) як чутливих маркерів функціонального стану нирок, зокрема проксимального відділу нефрону, у хворих на цукровий діабет (ЦД) з діабетичними змінами на очному дні різного ступеня вираженості.

Обстежено 153 хворих на ЦД переважно 1 типу, з них у 37 пацієнтів діагностовано діабетичну нефропатію (ДН) із збереженою функцією нирок (1 група), у 10 хворих – ДН із проявами хронічної ниркової недостатності (2 група). Решта 106 хворих – пацієнти без клініко-лабораторних ознак ДН (3 група). Контроль – 20 практично здорових осіб (4 група). Встановлено, що у хворих 1 групи активність НАГ складала $55,00 \pm 6,45$ мкмоль/год · ммоль креатиніну, бета-Гал – $37,00 \pm 5,85$ мкмоль/год · ммоль креатиніну проти $215,52 \pm 13,17$ ($P < 0,001$) та $51,14 \pm 7,13$, відповідно, у хворих 2 групи та проти $13,36 \pm 1,68$ та $10,62 \pm 1,92$, відповідно, у контролі ($P < 0,001$). У 44 хворих 3 групи (42%) відмічалось вірогідне підвищення лізосомних ензимів сечі (група 3а): НАГ – $24,16 \pm 1,98$, бета-Гал – $19,63 \pm 2,47$ мкмоль/год · ммоль креатиніну ($P_{1-3a, 3a-4} < 0,01$), що свідчить про вірогідний ризик розвитку ДН у цієї категорії хворих. Показано, що рівні ензимурії позитивно корелюють зі ступенем вираженості змін на очному дні ($r=0,82$). Отже, визначення лізосомної ензимурії у хворих з діабетичними змінами очного дна дає можливість своєчасно виявляти як передклінічну (група 3а), так і чітко розрізняти більш пізні стадії ДН.

ЗМІНИ УЛЬТРАСТРУКТУРИ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА І АКТИВНОСТІ ЛУЖНОЇ ФОСФАТАЗИ В БУЛЬБАРНІЙ КОН'ЮНКТИВІ ЛЮДЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТА 2 ТИПУ

П.П.Клименко

Інститут геронтології АМН України, 04114 Київ

Метою роботи було вивчення вікових змін ультраструктури мікроциркуляторного русла (МЦР) бульбарної кон'юнктиви (БК) і активності лужної фосфатази (ЛФ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) різного віку. Вивчення цих змін здійснювали методом електронної мікроскопії із застосуванням морфометрії та ультрацитохімії (активність ЛФ) на біопсійному матеріалі людей п'яти вікових груп (від 30 до 79 років), хворих на ЦД 1 і 2 типу. Морфологічні зміни в МЦР БК при тривалості захворювання від п'яти років і більше і в старших вікових групах контролю свідчили про подібність структурних проявів старіння і порушень, що розвиваються при діабеті. При тривалому захворюванні ЦД в просвіті капілярів спостерігали накопичення білків плазми крові, гіперагрегацію еритроцитів, прилипання тромбоцитів до люмінальної поверхні ендотеліальних клітин (ЕК), падіння піноцитозної активності, фенестрацію плазмалемі, вакуолізацію і гомогенізацію цитоплазми ЕК, їх витончення, мікроклазматоз, злуцнення ЕК, потовщення, колагенізацію, плазморагічне просякнення, гіаліноз, а іноді оголення базальної мембрани внаслідок руйнування ЕК. Проявом адаптаційно-компенсаторної перебудови в ЕК було збільшення поверхні ядерних мембран, площі ядер, кількості елементів цитоскелету, гіпертрофія мітохондрій. Активність ЛФ в МЦР БК при ЦД падала незалежно від віку і типу ЦД. Зменшувалася кількість еритроцитів і ЕК з наявністю продукту реакції на плазмалемі. Отримані дані свідчать про раннє старіння стінки кровоносних капілярів у хворих на ЦД, про зв'язок між тривалістю захворювання і ступенем активності ЛФ, яку можна використовувати як діагностичний критерій ступеня функціональних порушень МЦР при ЦД.

ВМІСТ ФІБРИНОГЕНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА

Д.М.Коваль

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

Останнім часом з'явилися дані про участь запального процесу в патогенезі атеросклерозу. Одним з маркерів запалення є фібриноген. Виявлено, що у осіб з ожирінням підвищення рівня фібриногену спостерігається частіше, ніж у людей без ожиріння. Але в літературі немає даних про зміни вмісту фібриногену у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) з різною масою тіла. Метою дослідження було визначення вмісту фібриногену у сироватці крові хворих на ЦД-2 з ожирінням і без нього. Група контролю – практично здорові особи з різною масою тіла. Обстежено 28 хворих з ЦД-2 і ожирінням [вік (В) – $54,5 \pm 1,58$ років, тривалість захворювання (ТЗ) – $11,61 \pm 1,78$ років, індекс маси тіла (ІМТ) – $32,88 \pm 0,58$ кг/м², індекс абдомінального ожиріння (ІАО) – $0,97 \pm 0,02$], 9 осіб без ЦД-2 з ожирінням аліментарно-конституційного генезу (В – $54,86 \pm 2,68$ роки, ІМТ – $32,32 \pm 1,24$ кг/м², ІАО – $0,93 \pm 0,02$) та 23 особи без ожиріння: 15 – з ЦД-2 (В – $59,07 \pm 1,76$ років, ТЗ – $9,36 \pm 1,97$ років, ІМТ – $26,68 \pm 0,41$ кг/м², ІАО – $0,93 \pm 0,02$) і 8 – без ЦД-2 (В – $47,75 \pm 1,93$ років, ІМТ – $24,53 \pm 1,30$ кг/м², ІАО – $0,89 \pm 0,03$). Кількість фібриногену визначалась методом Рутберга. Статистичний аналіз виконувався за допомогою критерія t Стьюдента. Виявлено статистично вірогідне збільшення ($P < 0,05$) фібриногену у сироватці крові хворих на ЦД-2 з надлишковою та нормальною масою тіла (відповідно $4,70 \pm 0,20$ г/л і $4,75 \pm 0,29$ г/л) і нормальний рівень фібриногену у осіб без ЦД-2 з ожирінням і без нього (відповідно $3,48 \pm 0,39$ г/л і $3,21 \pm 0,94$ г/л). Таким чином, вміст фібриногену у сироватці крові підвищений у хворих на ЦД-2 у порівнянні з особами контрольної групи, а ожиріння не відіграє ролі в зміні рівня фібриногену у хворих на ЦД-2.

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ОРГАНІЧНИМ ГІПЕРІНСУЛІНІЗМОМ

Т.С.Костюк

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010 Львів

З 1987 по 1998 рік спостерігали 16 хворих з органічним гіперінсулінізмом (ОГІ) віком від 25 до 71 років (6 чоловіків та 10 жінок). Так як основними клінічними симптомами у хворих були нервово-психічні порушення – втрата свідомості натще або після фізичного навантаження, головний біль, пітливість, відчуття голоду, тремтіння тіла, серцебиття, сонливість, розлади зору, зниження пам'яті, вони довгий час (від 1 до 12 років) лікувались у психіатрів і невропатологів. Для підтвердження діагнозу гіперінсулінізму ми визначали у хворих рівень глюкози натще і протягом доби, проводили проби з голодуванням та цукровим навантаженням, визначали гормони крові (глюкагон, інсулін та С-пептид).

Після обстеження було встановлено, що найбільш інформативною пробою для хворих з ОГІ є проба з голодуванням. Під час проведення проби рівень глюкози знижувався до $1,8$ ммоль/л (норма $4,2 - 6,1$ ммоль/л), рівень інсуліну становив $21,6 \pm 4,1$ мкОД/мл (норма – $11,06 \pm 0,92$ мкОД/мл), рівень С-пептиду – $18,9 \pm 3,7$ пг/мл (норма – $4,84 \pm 3,70$ пг/мл). Для визначення локалізації пухлини проводили ультрасонографічне дослідження (УСД) та комп'ютерну томографію (КТ) підшлункової залози (ПЗ). У 9 хворих пухлина розташовувалась в ділянці хвоста ПЗ, у 3 – в тілі і головці ПЗ, у 2 – в головці ПЗ, у 1 – пухлина ПЗ була множинною і маленьких розмірів, і за допомогою УСД та КТ виявити її не вдалось.

Всіх 16 хворих було прооперовано. Енуклеацію пухлини з головки ПЗ виконано 4 пацієнтам, дистальну резекцію хвоста і тіла ПЗ – 4, резекцію хвоста ПЗ – 8. Гістологічним дослідженням пухлин ПЗ у 9 хворих була діагностована інсулінома, у 7 – карциноїд. Злоякісний процес спостерігався у 4 хворих. Післяопераційний період ускладнився у 3 хворих панкреатичною норичею, у 1 – псевдокистою, у 4 – гострим панкреатитом, у 4 – інсулінозалежним цукровим діабетом. Летальність складала $12,5\%$.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Е.М.Кривоносова

Харьковский государственный медицинский университет, 61022 Харьков

Для оценки функционального состояния желудка проводились зондовое, эндоскопическое, морфологическое (степень выраженности воспалительных и атрофических процессов, наличие геликобактерной инфекции) исследования, а также определение ПОЛ и системы АОЗ, иммунологической реактивности. Исследование проведено на 62 больных сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 20 до 48 лет.

Эндоскопическое обследование больных сахарным диабетом в комплексе с морфологическим исследованием слизистой оболочки желудка позволили выявить у 41 больного хронический поверхностный гастрит и у 21 больного – хронический атрофический гастрит. Практически у всех больных в биопсийном материале была обнаружена геликобактерная инфицированность. При исследовании секреторной и кислотообразующей функции желудка базальные показатели имели тенденцию к снижению, однако наблюдалось выраженное снижение секреторного “ответа” на стимуляцию гистамином. Показатели ПОЛ в сыворотке крови больных были повышены, одновременно наблюдалось снижение содержания каталазы, отражающей состояние АОЗ, что, видимо, связано с перенапряжением и истощением антиоксидантной защиты. При анализе параметров клеточного звена иммунитета выявлен достоверный дисбаланс между Т-лимфоцитами с хелперной и супрессорной активностью: имелось достоверное снижение процентного содержания Т- хелперов и повышение иммунорегуляторного индекса.

ВПЛИВ ЕЛЕКТРОПУНКТУРИ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ДІТЕЙ

Н.О.Кульчицька

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

Досліджено динаміку показників вуглеводного та ліпідного обмінів під впливом комплексного лікування із застосуванням електропунктури (8-10 сеансів на курс лікування через кожні 3-4 міс, всього 5 курсів) у 30 дітей і підлітків із цукровим діабетом 1 типу (І група) порівняно з 30 дітьми, які отримували тільки традиційне лікування (ІІ група).

Після першого курсу лікування у дітей І групи відмічено вірогідне підвищення вмісту С-пептиду ($P < 0,001$), зниження потреби в екзогенному інсуліні ($P < 0,05$), тенденцію до зниження рівня глікозильованого гемоглобіну, а також суттєве зниження рівнів загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності ($P < 0,001$), індексу атерогенності ($P < 0,001$). У хворих ІІ групи спостерігались схожі результати, але ступінь вірогідності змін цих показників на краще була меншою. У дітей І групи другий курс лікування призвів до статистично вагомого зниження $HbA1c$ та підвищення С-пептиду. Слід відмітити, що у них потреба в екзогенному інсуліні була значно нижча ($P < 0,01$), а рівень С-пептиду – вищий ($P < 0,05$), ніж у хворих, які отримували тільки традиційну терапію. Показники ліпідного обміну в обох групах залишалися в межах вікової норми.

Наступні курси лікування із застосуванням електропунктури вже не призводили до вірогідного зниження потреби в екзогенному інсуліні, змін вмісту $HbA1c$ і підвищення С-пептиду. Подальші спостереження за хворими І групи виявили тенденцію до погіршення вуглеводного і ліпідного обміну через 9-12 міс від початку лікування, однак ці зміни усувалися під впливом електропунктури. У дітей ІІ групи негативні зміни виявлялися вже через 6 місяців від початку лікування і в подальшому мали стійку тенденцію до поглиблення.

ЗАСТОСУВАННЯ ^{99m}Tc -МІБІ В ДІАГНОСТИЦІ ОСЕРЕДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Є.С.Куцаєва, С.М.Цимбалюк, О.В.Прапро, О.А.Тонковид
Київська міська клінічна лікарня № 16, Київський міський центр хірургії та реабілітації
хворих з патологією щитовидної залози, 01034 Київ

Технецій- 99m -метоксиізобутилзонітрил (МІБІ) – радіофармпрепарат (РФП), що накопичується в тканинах, клітини яких багаті на мітохондрії та мають рясне кровопостачання. Метою дослідження було оцінити діагностичні можливості сканування щитоподібної залози (ЩЗ) з технецієм- 99m -МІБІ при багатовузловому зобі (БЗ).

Обстежено 12 пацієнтів (жінки від 37 до 58 років) з БЗ, яким було виконано клінічний огляд, УЗД ЩЗ, сканування ^{99m}Tc -МІБІ, визначено гормональний стан. Хворі були прооперовані. Під час УЗД ЩЗ у хворих було виявлено від 3 до 20 вузлів діаметром від 0,5 до 4,5 см. Дослідження з МІБІ виконувались через 10 та 120 хв після внутрішньовенного введення РФП за допомогою емісійного томографа “E. Cam” (“Siemens”, Німеччина). За результатами дослідження з ^{99m}Tc -МІБІ виділено 2 групи пацієнтів. В першу групу увійшли хворі з фіксацією РФП в одному або декількох вузлових утвореннях 5 пацієнтів: 1 – фолікулярна аденома мікрофолікулярного типу, 2 – папілярний рак ЩЗ (в 1 випадку з метастатичним параорганим лімфовузлом), 2 – аденоматозні вузли з оксифільних клітин (мікрофолікулярної структури). Другу групу склали хворі, в яких поглинання ^{99m}Tc -МІБІ не виявлено, – 7 пацієнтів: 2 – колоїдно-паренхіматозні, 5 – колоїдно-паренхіматозні. Жоден з колоїдних або колоїдно-паренхіматозних дегенеративно змінених вузлів в обох групах не фіксував ^{99m}Tc -МІБІ. Сканування з ^{99m}Tc -МІБІ при БЗ засвідчило перспективність цього методу для виявлення вузлів з надмірним проліферативним потенціалом, що спостерігається у доброякісних та злоякісних пухлинах ЩЗ. Слід враховувати ймовірність накопичення ^{99m}Tc -МІБІ в осередках проліферативних процесів з онкоцитів як гіперпластичної, так і пухлинної природи.

НИЗЬКОЧАСТОТНА УЛЬТРАЗВУКОВА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

О.Е.Лаврінєнко
Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ

Метою дослідження було оцінити вплив низькочастотного ультразвуку на вміст С-пептиду та інсуліну у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу і підвищеною масою тіла (ІМТ більше 25 кг/м^2). Ультразвукове лікування проведено 24 пацієнтам, які знаходилися на дієті без застосування цукрознижувальних препаратів. Низькочастотна ультразвукова терапія здійснювалася за допомогою апарата “Барвінок” – УЗТН-22-44 в імпульсному режимі 44 кГц. Дія спрямовувалась на ділянку проєкції печінки хворих за нерухою методикою. Для посилення лікувального ефекту додатково впливали на сегментарні зони Th7-Th12 лабільною методикою. Курс лікування складав 10 сеансів. Аналіз результатів показав позитивну динаміку контрольованих показників. Рівень глікемії натще і постпрандіальної глікемії у хворих до лікування становив відповідно $10,5 \pm 0,6$ ммоль/л та $10,3 \pm 0,7$ ммоль/л, після лікування – $5,2 \pm 0,14$ ммоль/л ($P < 0,01$) і $5,9 \pm 0,2$ ммоль/л ($P < 0,05$). Рівні інсуліну і С-пептиду у сироватці венозної крові до лікування були підвищеними – $26,17 \pm 3,3$ мкОД/мл (норма – $2,1-2,2$ мкОД/мл) і $972,2 \pm 48$ пмоль/л (норма – $206-934$ пмоль/л), після лікування – $14,8 \pm 1,7$ мкОД/мл ($P < 0,01$) і 712 ± 47 пмоль/л ($P < 0,05$).

Отримані дані свідчать про підвищення ефективності дії інсуліну на тканини, що передбачає можливість зниження інсулінорезистентності у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу і підвищеною масою тіла.

ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА IN VIVO У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

О.Е.Липская

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

Поражение внутренних органов, в том числе головного мозга, часто выявляется у больных сахарным диабетом (СД). Применяемые ранее методы исследования не давали возможности исследовать состояние метаболизма в тканях головного мозга при жизни пациента атравматичным путем. Применение магниторезонансной спектроскопии (МРС) позволяет неинвазивно получить информацию о метаболитах головного мозга.

Методом ^1H -МРС (Magnetom Vision Plus) исследовано 18 больных СД 1 типа (средний возраст – $29,3 \pm 1,7$ года, длительность заболевания – $12,6 \pm 0,7$ лет, уровень гликозилированного гемоглобина – $8,4 \pm 0,3\%$) и 18 практически здоровых людей (в возрасте $32,6 \pm 1,2$ года). Пациентам предварительно проводилось МРТ-исследование. По ^1H -спектрам в тканях головного мозга определяли содержание таких метаболитов: N-ацетиласпаратат (NAA), креатин (Cre), холин (Cho), лактат (Lac). Для локализации исследуемого объема использованы T-взвешенные изображения в аксиальной проекции. У больных СД выявлено снижение уровня пика NAA в левой и правой гемисферах головного мозга [$39,6 \pm 4,7$ – у больных СД, $52,6 \pm 2,6$ – у лиц контрольной группы ($P < 0,05$), в левой гемисфере; $37,2 \pm 3,5$ и $50,9 \pm 3,0$, $P < 0,05$, соответственно, в правой гемисфере]. Снижение уровня холина выявлено у больных СД только в левой гемисфере ($17,3 \pm 1,9$ – у больных СД, $26,3 \pm 1,5$ – в контрольной группе, $P < 0,05$). В правой гемисфере показатели холина у больных СД достоверно не отличались от таковых в контрольной группе (соответственно $20,7 \pm 3,2$ и $27,6 \pm 2,5$, $P > 0,05$). Глюкоза и лактат чаще ($P < 0,05$) определялись у пациентов с СД по сравнению с группой контроля.

ЙОДНИЙ ДЕФИЦИТ ТА РОЗМІРИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ РІЗНИХ РЕГІОНІВ УКРАЇНИ

І.А.Лузанчук

Институт эндокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 04114 Київ

Вимірювання розмірів щитоподібної залози (ЩЗ) за допомогою ультразвукової діагностики здійснено у 14554 дітей шкільного віку з різних регіонів України.

У дітей 8-річного віку, що проживають в центральних, східних та південних областях, середній розмір ЩЗ був у хлопчиків $5,45 \pm 0,35$ см³, у дівчаток – $5,44 \pm 0,16$ см³. У дітей 9 років розмір залози був у хлопчиків $5,9 \pm 0,18$ см³ та у дівчаток – $5,8 \pm 0,12$ см³. Починаючи з 10-річного віку спостерігались більші розміри ЩЗ залози у дівчаток – $6,4 \pm 0,31$ см³, дещо менші у хлопчиків – $6,25 \pm 0,23$ см³, в 11 років – $6,74 \pm 1,31$ см³ у дівчаток та $6,45 \pm 1,13$ см³ у хлопчиків. У 16-річних підлітків об'єм залози становив $14,2 \pm 2,12$ см³ у хлопчиків і $11,8 \pm 2,71$ см³ – у дівчаток. У північних та західних регіонах у дітей відповідного віку спостерігались на 5-10% більші об'єми залози.

Міжнародним центром з контролю за йоддефіцитними розладами визначені найбільші розміри ЩЗ, перевищення яких свідчить за зоб. Згідно з цими критеріями, у центральному, східному, південному регіонах України зоб спостерігався у 7-15% дітей, що свідчило за наявність йодного дефіциту слабого ступеня, в північних та західних – у 30-60% дітей, що вказувало на виражений та помірний йодний дефіцит. Дослідження йоду в сечі підтвердило наявність йодної недостатності.

На основі проведених епідеміологічних досліджень можна зробити висновок, що на території України розміри ЩЗ у дітей збільшені відповідно до різного ступеня йодної недостатності: слабого – у центральному, східному і південному регіонах, вираженого та помірного – у північному і західному регіонах країни.

АНТИІНСУЛІНОВІ АНТИТІЛА У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЛЮДЕЙ НА ОСНОВІ ТВЕРДОФАЗНОГО ІМУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛІЗУ

С.В.Мельниченко

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

Мета даної роботи – створення ефективної імуноферментної тест-системи для визначення антитіл до інсуліну у сироватці (плазмі) крові. Метод базується на принципі твердофазного імуноферментного аналізу з використанням інсуліну людини та кон'югату моноклональних антитіл до IgG людини і пероксидази хрому. Робота виконана у співробітництві з АТЗТ НВК “Діапроф. Мед”.

Розробленим методом визначено вміст антитіл до інсуліну у сироватках крові 83 донорів, 88 хворих на цукровий діабет 1 типу (ЦД-1) та 80 хворих на ЦД 2 типу (ЦД-2). Встановлено, що 22,7% хворих на ЦД-1 і 6,25% хворих на ЦД-2 мають антитіла до інсуліну. В останній групі всі пацієнти, у яких було виявлено ці антитіла, лікувалися інсуліном. Серед контрольних сироваток 1,2% були позитивними. Опрацьована тест-система порівнювалась з подібною комерційною фірми “ORGenTec”. Для цього було відібрано 44 сироватки крові. За допомогою розробленої тест-системи з них виявлено 15 позитивних сироваток і 4, які можуть бути віднесені до низькотитражних. З цього ж числа сироваток при застосуванні набору “ORGenTec” 11 сироваток визначені як позитивні, а 9 мають граничні значення.

Таким чином, за результатами проведених досліджень зроблено висновок, що створена тест-система може бути використана для аналізу сироваток крові на вміст антитіл до інсуліну. В подальшому планується порівняння опрацьованого методу з комерційними наборами інших фірм, апробація в різних клінічних лабораторіях і впровадження його у виробництво.

ВМІСТ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ – NO₂ ТА NO₃, ІНДУЦИБЕЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З ОЖИРІННЯМ ТА НОРМАЛЬНОЮ МАСОЮ ТІЛА

Л.А.Могильницька

Хмельницька обласна клінічна лікарня, 29000 Хмельницький

Обстежено 38 осіб, з них 10 хворих на ЦД 2 типу з ожирінням [вік – 56,8±2,2 років, індекс маси тіла (ІМТ) – 35,3±0,8 кг/м², співвідношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) – 0,98±0,03], 9 хворих на ЦД 2 типу з нормальною масою тіла (вік – 52,1±1,64 роки, ІМТ – 24,2±0,8 кг/м², ОТ/ОС – 0,88±0,02), 9 осіб з ожирінням, що не страждають на ЦД (вік – 52,8±2,14 роки, ІМТ – 33,9±0,6 кг/м², ОТ/ОС – 0,89±0,02), та 10 осіб з нормальною масою тіла, що не страждають на ЦД (вік – 47,4±1,4 років, ІМТ – 24,0±0,6 кг/м², ОТ/ОС – 0,85±0,02). Рівень метаболітів оксиду азоту та iNOS визначався спектрофотометричним методом. Вірогідність відмінностей оцінювали за критерієм t Стьюдента для незалежних вибірок.

В результаті наших досліджень виявлено статистично вірогідне підвищення рівня метаболітів оксиду азоту та iNOS у хворих на ЦД у порівнянні з контрольною групою осіб, що не страждають цією хворобою, як у пацієнтів з ожирінням, так і з нормальною масою тіла. Рівень NO₂ склав 0,1±0,02 та 0,03±0,01 нмоль/мг білка (P<0,05), NO₃ – 7,8±0,8 та 4,7±1,1 нмоль/мг білка (P<0,05), iNOS – 23,2±3,3 та 11,2±1,7 пмоль/хв-мг білка (P<0,05) у осіб з ожирінням, хворих на ЦД та без діабету, відповідно. У осіб з нормальною масою тіла, хворих на ЦД та без діабету, виявлена різниця була меншою – рівень NO₂ склав 0,07±0,02 та 0,04±0,01 нмоль/мг білка (P=0,06), NO₃ – 8,6±2,2 та 4,6±1,2 нмоль/мг білка (P=0,07), iNOS – 18,4±3,04 та 12,9±1,6 пмоль/хв-мг білка, відповідно.

СТАН КІСТКОВО-СУГЛОБОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

В.Л.Орленко

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

Зміни кістково-суглобової системи є поширеними у хворих на цукровий діабет (ЦД). Але недостатність інформації про їх частоту, механізми розвитку зумовили вибір мети даного дослідження, якою було вивчення особливостей клінічних проявів та механізмів розвитку ускладнень з боку кістково-суглобової системи у хворих на ЦД 1 та 2 типу. Обстежено 160 хворих на ЦД, серед яких було 83 хворих на ЦД 1 типу та 77 хворих на ЦД 2 типу. Контрольні групи склали стандартизовані за віком та статтю здорові люди відносно хворих на ЦД 1 та 2 типів. Результати проведених досліджень показали, що найбільш поширеним ураженням суглобів у хворих на ЦД є синдром обмеження рухливості суглобів (ОРС), який виявлено у 45% хворих на ЦД 1 типу та у 37% хворих на ЦД 2 типу. ОРС найчастіше зустрічається у хворих на ЦД 1 типу при тривалості ЦД не менше 5 років за умов його стійкої декомпенсації. Характерною особливістю ураження суглобів у хворих на цукровий діабет є виникнення дегенеративно-дистрофічних змін, в першу чергу, в білясуглобових структурах (підшкірних м'яких тканинах, капсулі суглоба, міжостних м'язках кісток, сухожиллях, хрящах). Підтвердженням цього є підвищення рівня загальних глікозаміногліканів (одного з основних компонентів сполучної тканини) як у сироватці крові ($0,062 \pm 0,002$ г/л у хворих на ЦД 1 типу; $0,054 \pm 0,004$ г/л у хворих на ЦД 2 типу проти $0,039 \pm 0,006$ г/л у контрольній групі; $P < 0,001$, $P < 0,01$), так і в сечі ($251 \pm 22,0$ мкмоль/добу; 195 ± 14 мкмоль/добу; $55,4 \pm 6,2$ мкмоль/добу, відповідно, $P < 0,01$). За даними ультразвукової денситометрії, у хворих на ЦД виявлено системні зміни кісткової тканини, які проявляються порушенням еластичності та зменшенням щільності переважно трабекулярної її частини. Остеопенічний синдром, асоційований з цукровим діабетом, частіше діагностується у хворих на ЦД 1 типу. Його розвитку сприяє тривала декомпенсація захворювання з частими епізодами кетоацидозу, а також наявність нефропатії.

ЧАСТОТА ДИФУЗНОГО НЕТОКСИЧНОГО ЗОБА У ВАГІТНИХ ЗА УМОВ ЙОДНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Л.В.Попович

Буковинська медична академія, 76000 Чернівці

Мета нашого дослідження – встановлення частоти зоба у популяції вагітних жінок за умов йодної недостатності середнього ступеня, визначення рівня йодного забезпечення та об'єму щитоподібної залози під час вагітності. Дослідження здійснювалося у Верховинській центральній районній лікарні Івано-Франківської області. Об'єм щитоподібної залози, рівень йодурії встановлювали на початку і в кінці вагітності.

Загалом під спостереженням перебувало 105 жінок, які були розділені на 2 групи: група А – з показниками йодурії нижче 100 мкг/л (95 жінок), група Б – з показниками йодурії 100 мкг/л і вище (10 жінок). Вагітних з вузловими зобами, автоімунним тиреоїдитом, ознаками гіпо- чи гіпертиреозу до дослідження не включали. Встановлено, що рівень йодурії зменшувався впродовж вагітності лише у жінок групи Б (від $162,4 \pm 24,5$ мкг/л у першому триместрі до $129,0 \pm 27,1$ мкг/л у третьому триместрі). У групі А частота зоба зростала протягом вагітності від 31 до 49% у третьому триместрі. Об'єм щитоподібної залози був більшим у жінок групи А, в яких спостерігався нижчий рівень йодурії. Частота зоба серед вагітних зростала впродовж вагітності.

Отже, у третини жінок, що проживають за умов йодної недостатності, діагностується дифузний нетоксичний зоб у першому триместрі вагітності. Частота зоба у жінок з нормальними показниками йодурії у третьому триместрі вагітності нижча порівняно з жінками з йодною недостатністю. Зростання об'єму щитоподібної залози у вагітних з нестачею йоду істотно вище, ніж у жінок з нормальною йодурією. У жінок з нормальними показниками йодурії на початок вагітності відзначається її зниження впродовж вагітності.

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ КРІОХІРУРГІЇ ПРИ ОСЕРЕДКОВИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

І.В. Сай, О.Б. Олійник, Є.С. Кущаєва, П.Ю. Маляревський
Київська міська клінічна лікарня №16, Київський міський центр хірургії та реабілітації
хворих із патологією щитовидної залози, 01034 Київ

Для кріохірургічного втручання на щитовидній залозі (ЩЗ) нами використовувалась УКУ "Кріо-пульс". Оперативне втручання виконується під загальним наркозом. Виконуємо доступ до ЩЗ, виводимо в операційну рану пухлину та шляхом інтероопераційного гістологічного експрес-аналізу верифікуємо морфологічну структуру її. Здійснюємо кріодеструкцію пухлини: експозиція – 5 хв, температура – -180°C , робимо три кріо-аплікації. Видалену пухлину відправляємо для остаточного патоморфологічного висновку.

Морфологічні зміни в паренхімі ЩЗ: відмічено дископлексацію структур та ознаки деструкції ракових клітин у вигляді каріопікнозу, каріолізісу, каріорексису. Периваскулярний набряк, фіброїдний некроз судинних стінок з мікротромбозами васкулярного русла пухлини. Досягається гостра васкулярнотрофічна недостатність з максимальною девіталізацією пухлини ЩЗ.

Показання до застосування кріотехніки при оперативних втручаннях на ЩЗ: попередження дисемінації клітин пухлини; необхідність зруйнувати патологічний осередок у важкодоступних зонах органа; підвищення надійності втручань після радикальних операцій; неоперабельні раки з інфільтративним ростом; нагноєні кісти ЩЗ; мінімальнoinвазивні та ендоскопічні операції на ЩЗ при солітарних пухлинах. При неоперабельних раках ЩЗ кріохірургія є методом вибору, оскільки пухлину класично видалити неможливо.

ЕФЕКТИВНІСТЬ НАВЧАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ НЕВЕРБАЛЬНОГО КОЕФІЦІЕНТУ ІНТЕЛЕКТУ (NON-V.IQ)

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

Останнім часом навчанню хворих надається провідна роль у комплексному лікуванні цукрового діабету, головною метою якого є створення тривалої мотивації на стійку компенсацію захворювання. В процесі навчання психологічний чинник та диференційний підхід до груп пацієнтів займає особливе місце.

Метою нашої роботи є вивчення впливу non-v.IQ на ефективність навчання.

В дослідженні брали участь пацієнти з цукровим діабетом 1 типу. Хворі були розподілені на 4 групи. До I групи входили пацієнти з високим non-v.IQ, до II групи – з низьким, до III групи – пацієнти, які не були диференційовані за non-v.IQ, до IV групи – пацієнти, які не навчалися та не здійснювали самоконтроль. Середній вік хворих був однаковий. В I та II групах застосовували психологічні підходи до навчання. Тривалість курсу навчання для I та III групи становила 18 год, для II групи – 24 год. Стан компенсації оцінювався за допомогою рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) кожні 3 міс. Для осіб I, II і III групи через 6 міс був проведений другий курс занять. Протягом 9 міс спостережень відмічалася зниження HbA1c у хворих цих груп, але тільки у I групі вдалося досягти стану повної компенсації. У II групі засвідчено підвищення показника HbA1c навіть після 6 міс спостереження. Таким чином, сам процес навчання позитивно впливає на стан компенсації цукрового діабету, а розподіл груп за non-v.IQ із застосуванням індивідуальних психологічних підходів до пацієнтів дає можливість створення довгочасної мотивації на компенсацію захворювання.

ВПЛИВ ТРИВАЛОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

В.Н.Середюк

Івано-Франківська державна медична академія, 76000 Івано-Франківськ

Метою роботи було вивчення впливу тривалої антигіпертензивної терапії інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) еналаприлом на показники вуглеводного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), ускладнену хронічною серцевою недостатністю (ХСН), з метаболічним синдромом.

Обстежено 50 хворих на АГ II-III стадії з ХСН II-III ФК (NYHA) і метаболічним синдромом у віці 48-76 років. Контрольну групу референтних показників склали 10 практично здорових людей. Використовували радіоімунний метод для визначення рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ) в крові на початку і через 1 рік лікування еналаприлом ("Здоров'я", м. Харків) в дозі 10-20 мг/добу.

При проведенні тесту на толерантність до глюкози (ТТГ) у 23 (46,0%) хворих (I група) виявлено базальну і стимульовану гіперінсулінемію з рівнями ІРІ вищими за їх вміст в контрольній групі (відповідно у 2,7 та 3,1 рази, $P < 0,01$). У 27 (54,0%) хворих (II група) вміст ІРІ натще не відрізнявся від такого у контролі ($P > 0,05$), але після ТТГ зростав у 2,4 рази проти його значення у контролі ($P < 0,01$), що розцінювалось нами як прояв латентної інсулінорезистентності. Через 1 рік терапії еналаприлом у 9 (39,13%) хворих I групи спостерігалось зменшення вмісту ІРІ після ТТГ на $28,85 \pm 6,72\%$ ($P < 0,05$) порівняно із значенням до лікування. У 10 (37,03%) із 13 хворих II групи відмічено зменшення стимульованого вмісту ІРІ на $21,20 \pm 7,18\%$ у порівнянні із значенням показника до лікування ($P < 0,05$).

Отже, тривала блокада ренін-ангіотензинової системи інгібітором АПФ еналаприлом сприяє зменшенню ступеня інсулінорезистентності у хворих на АГ, ускладнену ХСН, з метаболічним синдромом.

МОДУЛЯЦІЯ ДІЇ АНДРОГЕННОГО СИГНАЛУ

Л.А.Сиротенко, Н.М.Бречка

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

З метою пошуку можливих шляхів модуляції дії екзогенних та ендогенних статевих гормонів вивчено особливості дії тестостерону пропіонату (ТП) за умов інгібування фосфодіестеразної активності (ФДЕ) та активації анаболічних процесів нестероїдними сполуками (НА). Для цього за стандартною методикою тестування андрогенів здійснене порівняльне вивчення дії ТП та інгібіторів ФДЕ і активаторів НА на андрогензалежні органи у гонадектомованих (ГЕК) самців щурів. В другій серії есперименту вивчені особливості дії інгібіторів ФДЕ та активаторів НА на соматостатевий розвиток щурів-самців. Для цього статевонезрілим тваринам протягом 20 діб вводили ряд сполук - інгібіторів ФДЕ та активаторів НА.

Встановлено, що в групах тварин з ГЕК інгібітори ФДЕ гальмують вплив ТП на андрогензалежні структури, у статевонезрілих щурів відзначена пригнічуюча дія таких інгібіторів на органи репродуктивної системи. Виявлений ефект може бути пов'язаний з тим, що за умовами експерименту відбувається значне підвищення рівня цАМФ як в організмі в цілому, так, зокрема, і в органах-мішенях для дії ТП. У тварин, що отримували активатори НА, також відмічалось обмеження гіперстимулюючої дії ТП у ГЕК щурів-самців. В групах, які були оброблені цими сполуками у пубертаті, значення показників росту і функції вентральної частини передміхурової залози та сім'яних пухирців були позитивні. Це може пояснюватись тим, що дані сполуки збільшують виділення гонадотропінів, а також пригнічуючи специфічну дію ТП посилюють його анаболічний ефект.

РІЗНОНАПРАВЛЕНИЙ ЕФЕКТ ГОРМОНІВ НАДНИРНИКІВ НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У МИШЕЙ РІЗНОГО ГЕНОТИПУ

Л.Н.Ситнік, І.М.Пішель, А.С.Родніченко, В.А.Драгунова, А.М.Устименко
Інститут геронтології АМН України, 04114 Київ

За останні роки отримано суперечні дані про роль гормонів наднирників в регуляції імунологічних функцій, а також впливу цих гормонів на кісткову тканину в нормі та за патології. Мета роботи – з'ясувати, чи існують генетичні особливості в реакції імунної системи та кісткової тканини на введення кортикостерону і дегідроепіандростерону (ДГЕА). Препарати вводили в дозі 100 мкг одноразово за 6 діб до забою молодих (3 міс) мишей-самців ліній BALB/c та C57Bl/6. Вивчали проліферативну активність спленоцитів під впливом мітогенів КонА та ЛПС, кількість CD4+ та CD8+ клітин у селезінці, гравіметричну щільність сухих стегнових кісток та кількість гранулоцитарно-макрофагальних клітин попередників (КУК-ГМ) у кістковому мозку.

Введення великих доз гормонів наднирників призвело до різноспрямованих змін показників імунологічних функцій у мишей різних генетичних ліній. При введенні ДГЕА відбулась зміна репертуару Т-клітин в обох ліній, але при цьому у мишей лінії C57Bl/6 співвідношення CD4+/CD8+-клітин селезінки вірогідно зменшилось, а у BALB/c – збільшилось. При введенні кортикостерону відбулось вірогідне підсилення проліферації спленоцитів *in vitro* під впливом КонА та ЛПС у мишей лінії BALB/c та пригнічення цих реакцій у C57Bl/6. Такі ж різнонаправлені зміни спостерігались при вивченні щільності стегнових кісток: у мишей лінії C57Bl/6 кортикостерон викликав вірогідне збільшення щільності кісткової тканини без зміни кількості КУК-ГМ та чисельності клітин кісткового мозку. У мишей лінії BALB/c даний ефект дії на щільність стегнових кісток був відсутній, однак було виявлено вірогідне зниження кількості КУК-ГМ в кістковому мозку. Отже, регуляція імунологічних функцій гормонами наднирників відрізняється у мишей з різним генотипом.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЕЯКУЛЯТУ ТА СЕКРЕТУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

І.І.Складанна

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

Мета дослідження – вивчення морфофункціональних та біохімічних показників еякуляту та секрету передміхурової залози у чоловіків віком 20-40 років, хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу (група 1, n = 15). Контрольну групу склали практично здорові чоловіки того ж віку (група 2, n = 10). Сперматологічні та біохімічні (фруктоза, лимонна кислота) характеристики визначалися загальноприйнятими методами.

У хворих на ЦД виявлено зменшення об'єму еякуляту, зниження концентрації сперматозоонів в 1 мл, кількості активнорухомих та живих сперматозоонів, збільшення числа патологічних форм, а також в'язкості еякуляту. Концентрація фруктози в еякуляті хворих на ЦД не відрізняється від показника контрольної групи. Рівень лимонної кислоти вірогідно знижений. У секреті передміхурової залози хворих збільшена кількість лейкоцитів, епітелія у скупченнях з лейкоцитами. Відмічаються дистрофічні зміни епітелія залози (I-II ступінь дистрофії), його проліферація, гіперхромія ядер. У секреті частини хворих (30%) виявлені скупчення сперматозоонів, що свідчить про наявність ретроградної еякуляції. Дані зміни у секреті передміхурової залози супроводжуються наявністю великої кількості флори змішаного типу (грибки, коки, палочки).

Отримані результати дозволяють зробити висновок про значні зміни в еякуляті та секреті передміхурової залози у чоловіків, хворих на ЦД 1 типу, і можуть свідчити про порушення проникненості мембран сперматозоонів та про порушення буферної системи секрету, який формується передміхуровою залозою.

ДОСЛІДЖЕННЯ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Л.А.Ткачук

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

Рівень ТТГ є основним показником неонатальної тиреоїдної системи. З 16-17 тиж гестації фетальна щитоподібна залоза повністю диференційована і активно функціонує. Але її активність безпосередньо залежить від надходження йоду з материнського організму та тиреоїдного балансу жінки під час вагітності. З тим, щоби підтримувати протекторні реакції при мінімальних запасах йоду у власній щитоподібній залозі, новонароджені потребують надмірної стимуляції тиреоїдних механізмів, що проявляється на неонатальному етапі розвитку суттєво підвищеними концентраціями ТТГ. Враховуючи те, що гіпертиреотропінемія у немовлят свідчить про недостатнє для оптимального формування головного мозку постачання тиреоїдних гормонів впродовж тривалого часу, ця проблема набуває надзвичайної актуальності. Проведено дослідження тиреотропного гормону у 1420 новонароджених в Київській області. ТТГ вимірювали за допомогою імунофлуоресцентного методу висушених на фільтрувальних смужках плям крові із п'яти дитини на 3-5 добу життя. В результаті проведеного обстеження виявилось, що рівень ТТГ вищий за 5 мМО/л мали 511 дітей (35,9%). З них рівень гормону в межах 20-50 мМО/л знайдено у 40 новонароджених (2,8%); виявлено три випадки підвищення рівня ТТГ понад 50 мМО/л. Концентрація ТТГ 20 мМО/л прийнята за порогове значення, перевищення її свідчить про дезадаптацію гіпофіз-тиреоїдної системи дитини. На етапі неонатального скринінгу складно провести диференціальну діагностику між транзиторним та вродженим гіпотиреозом, тому обов'язковим є другий етап скринінгу з повторним визначенням рівня ТТГ. Таким чином, отримані дані свідчать про наявність середнього ступеня тяжкості йодного дефіциту в Київській області, який негативно впливає на тиреоїдну систему новонароджених. Виникає необхідність проведення масової йодної профілактики серед населення та здійснення постійного скринінгу немовлят з метою виявлення та своєчасного лікування патології.

ПРИМЕНЕНИЕ СУЛОДЕКСИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Е.Н.Тронько

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

Тесная патогенетическая связь атеросклеротического процесса, гемореологических и микроциркуляторных расстройств в развитии диабетических ретинопатий обуславливают необходимость поиска средств широкого спектра действия. К таковым относятся гликозаминогликаны (ГАГ). Нами обследовано 26 больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с диабетической ретинопатией в возрасте от 40 до 60 лет с длительностью болезни свыше 10 лет. Из них 14 человек – контрольная группа. Больные получали сахароснижающие, липотропные препараты, витамины группы В, антиоксиданты. Пациенты основной группы (12 человек) дополнительно получали гликозаминогликан – сулодексид по 60 липосемических единиц (ЛЕ) парабульбарно и по 480 – внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней, затем терапия была продолжена перорально по 1 капсуле (250 ЛЕ) 2 раза в день в течение 50 дней. Окончательная оценка лечения проводилась через 2 мес. Установлено, что терапия сулодексидом приводила к снижению интенсивности поражения глазного дна: резорбции мелко- и крупнопятнистых геморрагий, уменьшению плазморрагий, т.е. глазное дно становилось более “сухим” с предсказуемым благоприятным прогнозом. При биомикроскопии бульбарной конъюнктивы отмечено постепенное нивелирование нарушений микроциркуляции, периваскулярной отечности, что подтверждалось количественной оценкой конъюнктивального индекса и его составляющих. Таким образом, включение сулодексид в комплексную терапию диабетической ретинопатии способствует позитивным изменениям как в офтальмологическом, так и в общем статусе больных сахарным диабетом.

СОДЕРЖАНИЕ ИНСУЛИНА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

А.В.Ушаков

Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского, 95006 Симферополь

Целью исследования явилось определение влияния базального (тощакового) уровня инсулина в крови на течение и исходы инфаркта миокарда (ИМ) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. В исследование включено 80 больных. Уровень эндогенного инсулина определяли натощак в сыворотке венозной крови радиоиммунологическим методом с использованием набора реактивов "Рио-ИНС-ПГ-¹²⁵I" (Минск) в течение первых суток от начала ИМ. С целью стандартизации оценки изучавшихся показателей в исследовании не включались больные, получавшие инсулин до начала исследования.

Всем больным проводилось стандартное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Больные были разделены на 3 группы: I – больные с низким уровнем инсулина ($12,4 \pm 4,8$ пмоль/л; $n=27$), II – больные со средним уровнем инсулина ($56,2 \pm 12,7$ пмоль/л; $n=27$) и III – больные с высоким уровнем инсулина ($149,4 \pm 34,8$ пмоль/л; $n=26$). В течение 28 дней от начала ИМ в группе I умерло 8, в группе II – 4 и в группе III – 5 больных. Группа с низким содержанием инсулина характеризовалась наиболее тяжёлым течением ИМ. У больных этой группы отмечалась наименьшая активность течения репаративных процессов в миокарде, что проявилось значительным замедлением динамики ЭКГ (возвращение к изолинии сегмента ST и формирование отрицательного зубца T), более выраженной сердечной недостаточностью (средний класс по Киллипу в течение всего периода наблюдения достоверно превышал показатели II и III групп). В группе I чаще отмечались разрывы миокарда (5 случаев; в группах II и III – 3 и 2, соответственно), эпизоды острой левожелудочковой недостаточности (кардиогенный шок, отёк лёгких, сердечная астма). К 28-му дню от начала ИМ в группе I имели место наиболее высокий функциональный класс сердечной недостаточности и наиболее низкая фракция выброса левого желудочка. Группы II и III по изучавшимся показателям достоверно не различались.

ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ^{99m}Tc-МІБІ ПРИ ПЕРВИННОМУ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗІ

С.М.Цимбалюк, Є.С.Кущаєва, О.Б.Олійник, П.Ю.Маляревський

Київська міська клінічна лікарня № 16, Київський міський центр хірургії та реабілітації хворих з патологією щитовидної залози, 01034 Київ

З 1989 р. для топічної діагностики патологічно змінених прищитоподібних залоз (ПЩЗ) з успіхом застосовується ^{99m}Tc-МІБІ (технецій-99m-метоксизобутилізонітрил), що замінив Tl-201. Механізм накопичення ^{99m}Tc-МІБІ пов'язаний з тропністю ізотопу до клітин з великою кількістю мітохондрій, що має місце в клітинах аденоми ПЩЗ. Чутливість методу у виявленні солітарної аденоми ПЩЗ сягає 80-100%. Метою дослідження було визначити можливість застосування сканування з ^{99m}Tc-МІБІ для діагностики первинного гіперпаратиреозу (ПГПТ).

Обстежені 2 жінки та 1 чоловік з ПГПТ віком від 27 до 58 років, яким виконано клінічний огляд, УЗД щитоподібної залози, органів черевної порожнини та нирок, рентгенографію хребта, сканування з ^{99m}Tc-пертехнетатом (для виключення патології щитоподібної залози) та з ^{99m}Tc-МІБІ за допомогою емісійного томографа "E. Cam" ("Siemens", Німеччина), визначено рівень паратгормону та кальцію в крові. У двох хворих відмічені клінічні прояви ПГПТ, у одної хворої – лише підвищений вміст паратгормону при нормальному рівні кальцію в крові. У двох хворих супутньою патологією був багатовузловий зоб. Рівень паратгормону був значно підвищений у всіх хворих. За результатами сканування з ^{99m}Tc-МІБІ у 3 пацієнтів визначена локалізація поодиноких аденом ПЩЗ, що підтверджено інтраопераційною ревізією. Морфологічно аденоми ПЩЗ були з головних клітин.

ЧАСТОТА И ЛОКАЛИЗАЦИЯ МЕТАСТАЗОВ В РЕГИОНАРНЫЕ КОЛЛЕКТОРЫ ЛИМФОПТОКА ПРИ ПАПИЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ

С.В.Чернышев

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

Проведен анализ 80 случаев папиллярного рака щитовидной железы, сопровождавшихся регионарным метастазированием (N_1 , N_2), у детей, оперированных в 1996-2000 гг. Наличие опухоли в верхней трети доли сочетается с частым метастазированием в верхнеяремные лимфатические узлы (100%), в средней трети или перешейке – в среднеяремные (71,4% и 66,7%, соответственно) и лимфоузлы центрального бассейна (85,7% и 100%), в нижней трети – в нижнеяремные (55,6%) и лимфатические узлы центрального бассейна (96,3%), при полном поражении доли – в лимфатические узлы всех коллекторов. В 76 (95%) случаях опухоль не имела капсулы, в 70 (87,0%) – отмечались признаки сосудистой инвазии, в 63 (78,7%) наблюдениях отмечено внутривенное распространение опухоли по пораженной доле, в 25 (31,2%) – по противоположной. При папиллярном варианте метастазы чаще определялись в лимфатических узлах средней группы яремного коллектора (66,6%) и в центральном бассейне (80,0%), при солидно-фоликулярном – в нижнем яремном (55,1%), среднем яремном (68,3%) коллекторах и центральном бассейне (83,6%), при диффузно-склерозирующем – в лимфатических узлах всех коллекторов.

ВИВЧЕННЯ ДІЇ ПРЕПАРАТІВ СЕЛЕЗІНКИ НА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ ОБМІНУ АДЕНОЗИНУ У ЛІМФОЇДНИХ І НЕЛІМФОЇДНИХ ОРГАНАХ ЩУРІВ

А.А.Шупрович

Институт эндокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ

Відомо, що обмін аденозину відіграє важливу роль в регуляції функціональної активності різних органів. Метою даної роботи було вивчення в експерименті на тваринах дії гуморальних факторів селезінки великої рогатої худоби – спленіну та безбілкового екстракту селезінки (БЕС) на активність ферментів обміну аденозину: аденозиндезамінази (АДА) та 5'-нуклеотидази (5'-НК) в лімфоїдних (тимус, селезінка) та нелімфоїдних (сім'яники, наднирники) органах інтактних щурів.

Отримані нами результати показали, що після двотижневого щоденного внутрішньом'язового введення щурам препаратів спленіну та БЕС спостерігається підвищення активності ферментів обміну аденозину – АДА та 5'-НК в гомогенатах тимусу та селезінки. Активність АДА в селезінці та тимусі під впливом БЕС зростає на 30,8% та 36,7%, відповідно, активність 5'-НК збільшується на 66,3% та 52,3%, відповідно; активність 5'-НК під впливом спленіну зростає на 102,8% та 55,5%, відповідно, а активність АДА підвищується на 26% і 15%, відповідно. Це вказує на активізацію обміну аденозину під дією досліджуваних препаратів в цих органах, а також на посилення процесів проліферації та диференціації лімфоцитів, що дуже важливо при імунodefіцитних станах. Під впливом БЕС активність АДА в наднирниках знижується на 26%, а активність 5'-НК не змінюється. Активність обох ферментів обміну аденозину в сім'яниках та наднирниках після введення спленіну не змінюється.

Отже, наші дані дають змогу передбачати, що вивчення показників, які характеризують стан обміну пуринів, може бути корисним у хворих на цукровий діабет, яким призначається спленін як імунomodulatory та гепатопротекторний засіб. Це допоможе розкрити нові аспекти механізму дії цього препарату на організм хворих.

Інформація про післядипломну освіту

Розклад циклів кафедри ендокринології Київської медичної академії післядипломної освіти на 2002 рік (2 півріччя)

1. Спеціалізація “Дитяча ендокринологія” (02.09.-29.11.2002)
2. Передатестаційний цикл “Ендокринологія” (02.12.-30.12.2002)

Для зарахування на цикл лікарям-курсантам необхідно при собі мати:

1. Путівку.
2. Для слухачів передатестаційного циклу – клопотання адміністрації закладу, в якому слід зазначити: посаду лікаря, загальний лікарський стаж, стаж за спеціальністю, стаж за субспеціальністю, наявність категорії та на яку категорію претендує. Клопотання має бути затверджене підписом головного лікаря і печаткою закладу.
3. Посвідчення про відрядження.
4. Паспорт.
5. Диплом про закінчення ВУЗу (оригінал і копія).
6. Посвідчення про спеціалізацію/інтернатуру (оригінал і копія).
7. Посвідчення про підвищення кваліфікації (оригінал і копія).
8. Свідоцтво про одруження, якщо диплом виданий на інше прізвище (оригінал і копія).
9. Медичний халат.
10. Довідка про флуорографічне обстеження.

На передатестаційний цикл приймаються лікарі, котрі мають посвідчення про закінчення інтернатури, посвідчення про присвоєння звання лікаря спеціаліста-ендокринолога і мають стаж з ендокринології не менше 5 років. Лікарі, які мають стаж з ендокринології 5 років, мають право складати атестаційний іспит на присвоєння другої кваліфікаційної категорії. Лікарі, які мають стаж з ендокринології 7 років, мають право складати атестаційний іспит на присвоєння першої кваліфікаційної категорії. Лікарі, які мають стаж з ендокринології 10 років, мають право складати атестаційний іспит на присвоєння вищої кваліфікаційної категорії.

Тривалість передатестаційного циклу 1 місяць. Після закінчення передатестаційного циклу лікар-курсант отримує свідоцтво про підвищення кваліфікації з ендокринології та сертифікат про присвоєння відповідної кваліфікаційної категорії.

На цикл спеціалізації приймаються лікарі, котрі мають посвідчення про закінчення інтернатури і мають стаж з ендокринології не менше 3 років.

Тривалість циклу спеціалізації 3 місяці. Після закінчення циклу спеціалізації лікар-курсант отримує свідоцтво про підвищення кваліфікації з ендокринології та сертифікат на присвоєння звання лікар спеціаліст-ендокринолог.

Для своєчасного отримання путівки необхідно заздалегідь направити клопотання на ім'я ректора КМАПО з проханням виділити путівку на відповідний цикл. Клопотання надсилати за адресою: 04114 Київ, вул.Вишгородська, 69, Інститут ендокринології та обміну речовин (кафедра ендокринології) або 04112 Київ, вул Дорогожицька, 9, Київська медична академія післядипломної освіти (відділ комплектації).

Співробітники кафедри звертаються до Вас з проханням дати завчасно заявка на навчальні цикли 2003 року, які будуть враховані при плануванні циклів у 2003 році.