

*Академія медичних наук України
Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка*

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

2001

Том 6, №1

Науково-практичний журнал

Заснований у 1996 р.

Київ

© Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка, 2001

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

Редакційна колегія:

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

Редакційна рада:

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

Адреса редакції:

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

Address of the Editorial Board:

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

Спонсором видання є фірма



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

Свідцтво про державну реєстрацію – КВ № 4314 від 20.06.2000

Здано до набору 17.04.2001. Підп. до друку 28.05.2001. Формат 70 x 108/16. Офсетний друк.
Ум.-друк. арк. 11,5. Тираж 250.

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

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження

Ефективність комбінованої терапії тироксином і тріаканою (тиратриколом) у хворих на диференційований рак щитоподібної залози після тиреоїдектомії <i>А.В.Ковальчук, В.В.Корначов</i>	4
Порівняльна оцінка радіоїодтерапії хворих на диференційований рак щитоподібної залози із різних регіонів України, у тому числі постраждалих від аварії на ЧАЕС <i>Е.Д.Чеботарьова, В.В.Шишкіна, Д.О.Джуужа, Б.Ф.Синюта, А.К.Чебан, В.В.Трацевський, Д.Л.Саган</i>	12
Вплив зовнішнього опромінення на значення T_{ef} із залишкової тканини щитоподібної залози під час радіоїодтерапії хворих на диференційований рак щитоподібної залози <i>О.В.Козак, Б.Ф.Синюта</i>	19
Клінічна ефективність Амарилу в лікуванні хворих на цукровий діабет типу 2 <i>В.В.Корначов, А.В.Ковальчук, Т.І.Корначова, І.О.Мосендз</i>	24
Роль порушень вегетативної регуляції ритму серця та коронарного кровообігу у зниженні толерантності до фізичних навантажень у хворих на цукровий діабет <i>С.Т.Зубкова, С.Я.Варгачий</i>	31
Перекисное окисление липидов и состояние системы антиоксидантной защиты при инсулинзависимом сахарном диабете у детей и подростков <i>Д.А.Кашкалда, Н.В.Филипова, Л.Д.Никитина, Л.П.Левчук, С.А.Чумак, Е.А.Будрейко</i>	37
Вплив поєднання вітамінів Е та С на пероксидацію ліпопротеїнів у жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу з дисліпідемією <i>М.Ю.Горшунська</i>	44
Вікзалежна патологія: хвороба Паркінсона та цукровий діабет 2 типу <i>Т.І.Яворська, І.М.Карабань</i>	50
Вплив унітіолу на поліоловий шлях обміну глюкози при експериментальному діабеті <i>С.М.Ткач, Т.М.Кучмеровська, А.С.Єфімов, Г.В.Донченко, М.О.Кучмеровський</i>	55
Участь компонентів ангіотензинової системи в розвитку стрес-реакції <i>Л.М.Калинська, В.Я.Кононенко</i>	60
Морфологічні зміни органів репродуктивної системи у шурів за умов сумісного застосування флутаміду і агоністів гонадоліберину у мінімальних дозах <i>Л.І.Полякова, Л.В.Чайковська, О.Г.Резніков</i>	67
Дисбаланс статевих гормонів у пубертаті як фактор патогенезу деяких форм ендокринного безпліддя <i>Л.Б.Літвінова</i>	74
<u>Дискусійна стаття</u>	
Лікування хворих на вперше виявленій інсулінозалежний цукровий діабет гемопоетичними клітинами ембріональної печінки <i>О.І.Смикодуб</i>	80

Огляди

Использование компьютерных систем и информационных технологий в практической
диабетологии 89
Н.Д.Тронько, Н.Д.Халангот

Ендотеліальна дисфункція при цукровому діабеті 2 типу 95
Л.А.Могильницька, Б.М.Маньковський

Короткі повідомлення

Частота різних видів трофічних уражень нижніх кінцівок у хворих на цукровий
діабет з північного регіону України 107
С.В.Земляньська, Л.А.Бенедичук, Т.В.Ярова, А.Т.Гірлішина

Вплив ультрафіолетового опромінення аутокрові на стан мікроциркуляції ока у
хворих на цукровий діабет із діабетичною ретинопатією і хронічним післонефритом 111
О.І.Данилова, Ю.В.Ткачук, К.М.Тронько

Показники базального рівня глюкози у крові ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС
при спостереженні протягом 11-12 років після аварії 114
Н.О.Зуєва, О.М.Коваленко, А.С.Єфімов

Механізми змін периферичної гемодинаміки у підлітків, хворих на цукровий діабет
I типу 117
В.А.Музь, С.Т.Зубкова

Ерекtilьна дисфункція у чоловіків, хворих на цукровий діабет 121
С.В.Луцицький, О.В.Качура

Для практичного лікаря

Класифікація захворювань щитоподібної залози 124
В.А.Олійник

Современная классификация сахарного диабета 128
Н.Д.Тронько, А.С.Ефимов, Б.Н.Маньковский

Некрологи

Пам'яті Володимира Федоровича Чеботарьова 133

Пам'яті Бориса Олексійовича Зелінського 134

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ТИРОКСИНОМ І ТРІАКАНОЮ (ТИРАТРИКОЛОМ) У ХВОРИХ НА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ТИРЕОЇДЕКТОМІЇ

А. В. Ковальчук, В. В. Корпачов

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

Досліджували ефективність супресивної терапії комбінацією L-T₄ і триакани (тиратриколу) у 25-ти хворих, які перенесли тиреоїдектомію з приводу диференційованої карциноми щитоподібної залози. Визначались базальні рівні ТТГ, вільних T₃ і T₄ до та через 2-3 міс лікування вказаними препаратами. Хворі на комбінованій терапії були розділені на дві групи. Перша група пацієнтів на початку дослідження приймала L-тироксин в дозі 186,54±15,92 мкг/добу (2,71±0,25 мкг/кг/добу), яка потім була зменшена в середньому на 27% із-за наявності у них симптомів екзогенного тиреотоксикозу. До другої групи увійшли пацієнти з субклінічним гіпотиреозом, які погано переносили супресивну дозу L-T₄ внаслідок виникнення у них серцебиття, відчуття тиску за грудиною, задихи чи безсоння. Тому ці пацієнти отримували L-тироксин в середній дозі 142,5±9,9 мкг/добу (2,04±0,18 мкг/кг/добу). Хворим обох груп додатково призначався препарат триакана (тиратрикол) в дозах 700-1400 мкг/добу. В контрольній групі (n=6) тиреоїдектомовані пацієнти з таким же захворюванням приймали супресивну монотерапію левотироксином в середній дозі 189,28±18,78 мкг/добу (2,62±0,22 мкг/кг/добу). Ефективність лікування оцінювалась за допомогою гіперчутливого ТТГ-дослідження. Через 2-3 міс застосування комбінованої супресивної терапії рівень ТТГ в обох групах мав вірогідне зниження: в першій – з 1,8±0,48 мМО/л до 0,06±0,03 мМО/л (P<0,01), в другій групі – з 16,75±2,96 мМО/л до 0,25±0,13 мМО/л (P<0,01). Порівняно з попередньою монотерапією L-тироксином комбінована взаємодія з триаканою призвела до більш вираженого пригнічення секреції ТТГ – в середньому 0,04±0,02 мМО/л у 17 з 26-ти пацієнтів. У решті 8-ми хворих рівень ТТГ знизився нижче нижньої межі норми. У 1-го хворого результатом комбінованої терапії виявилось зниження ТТГ до 1,39 мМО/л. Клінічна толерантність до комбінованої супресивної терапії (L-T₄ + триакана) є вищою порівняно з монотерапією супресивними дозами левотироксину. Висловлюється міркування, що застосування комбінації L-тироксину і триакани проявляє значно сильніший супресивний ефект в досягненні належного рівня секреції ТТГ (< 0,1 мМО/л) й поліпшує клінічну толерантність до вказаного методу лікування порівняно з монотерапією супресивними дозами левотироксину.

Ключові слова: ТТГ, супресивна терапія, тироксин, триакана, тиратрикол, рак щитоподібної залози, тиреоїдектомія.

В останні роки відмічається тенденція до росту захворюваності на злоякісні пухлини щитоподібної залози (ЩЗ), й лікування новоутворень становить одну з актуальних проблем клінічної ендокринології. Тиреотропний гормон (ТТГ) є потужним стимулятором проліферативних процесів у ЩЗ, що за певних умов сприяє злоякісній трансформації клітин. Навіть у фізіологічних концентраціях ТТГ модулює вплив на тирцити інших мітогенних чинників росту, таких як інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР1), епідермальний фактор росту (ЕФР), цим самим викликаючи сенсibiliзацію тиреоїдного епітелію до вказаних чинників. За умов йодного дефіциту значно посилюється стимуляція тирцитів тиреотропним гормоном, сприяючи збільшенню співвідношення диференційованих форм раку в бік фолікулярного [1].

Серед карцином ЩЗ найчастіше зустрічаються диференційовані форми: папілярна та фолікулярна. Однією з особливостей диференційованих форм раку є зменшення ризику рецидиву та метастазів при зниженні стимуляції з боку тиреотропного гормону, що дозволяє в таких випадках застосовувати гормонотерапію. Остання пригнічує посилення тиреотропної функції гіпофіза, яке неминуче виникає після тиреоїдектомії й, таким чином, попереджує поновлення пухлинного процесу й появу рецидивів чи метастазів [2]. Необхідність супресії секреції ТТГ зумовлена тим, що у відповідь на стимулюючу дію тиреотропного гормону в клітинах диференційованого раку збільшується активність аденілатциклази, що, у свою чергу, обумовляє посилення проліферації тироцитів.

У наукових публікаціях неодноразово наводились дані клінічних досліджень, що доводили вирішальне значення супресії ТТГ на тривалість періоду виживання хворих, оперованих з приводу диференційованого раку ЩЗ. Так, S.Jaffiol et al. [3] підтвердили, що у випадках підвищення ТТГ > 1 мМО/л цей термін значно коротший, ніж у хворих із концентрацією тиреотропного гормону < 0,1 мМО/л. Тобто, пригнічення секреції ТТГ покращує прогноз диференційованого раку ЩЗ.

Таким чином, метою супресивної терапії є зниження концентрації ТТГ до рівня, меншого 0,1 мМО/л. Для цього використовуються значно більші від фізіологічних дози L-тироксину, як правило, в межах 2,2-2,5 мкг/кг/добу [4]. Закономірно, що надлишок тиреоїдних гормонів в організмі спричиняє низку побічних реакцій й погіршує терпимість хворих до цієї терапії внаслідок розвитку екзогенного тиреотоксикозу.

Чимало публікацій присвячено несприятливому впливу на серцево-судинну систему супресивної терапії тироксином. Так, G.Mercuro et al. [5] встановили, що у 19 пацієнтів з тривалим терміном прийому L-тироксину (добова доза в межах 1,8-4 мкг/кг/добу) спостерігалися суттєві зміни деяких кардіальних параметрів, що розвинулись внаслідок субклінічного тиреотоксикозу. Зокрема, було виявлено потовщення міжшлуночкової перегородки та задньої стінки лівого шлуночка серця, а також збільшення кінцево-діастолічного об'єму й підвищення індексу маси лівого шлуночка. Вказані зміни мали вірогідну різницю з такими ж показниками у еутиреоїдних пацієнтів.

Інші автори також відмічають вірогідне збільшення частоти серцевих скорочень, виникнення передсердних екстрасистол, стимуляцію помірної міокардіальної гіпертрофії та збільшення ризику ішемічної хвороби серця у пацієнтів, що лікуються супресивними дозами L-Т₄ [6, 7].

Проведення електрокардіографічного обстеження протягом доби, так званої електрокардіографії Холтера, демонструє вищу частоту (порівняно з групою контролю) серцевих скорочень (86 ± 10 проти 72 ± 6 уд/хв, $P < 0,001$) з виникненням суправентрикулярних екстрасистол також і в нічні години у пацієнтів, що приймали супресивну терапію левотироксином після тиреоїдектомії з приводу диференційованого раку ЩЗ [8].

Необхідність тривалої, часто довічної супресивної терапії зумовлює пошук альтернативних методів лікування. Одним із таких супресантів є 3,5,3'-трийодтирооцтова кислота, або тріак (міжнародна назва – тиратрикол). Використовується препарат під комерційною назвою “Тріакана”, виробництва Laphal Laboratories (Франція).

Експериментальними дослідженнями доведено, що, будучи метаболітом тиреоїдних гормонів, тріак є більш потужним, ніж трийодтиронін (Т₃) чи тироксин (Т₄) у подавленні секреції ТТГ [9]. Очевидно, це пов'язано з тим, що тріак специфічно зв'язується з ядерними рецепторами Т₃, являючись конкурентом останнього [10, 11]. Разом з тим, тріак менше сприяє посиленню периферійних метаболічних реакцій тиреоїдних гормонів, що доведено незмінністю

витрати енергії під час сну та базальної швидкості метаболізму при його застосуванні [12].

Дуже важливим є значно менший вплив тріаку на серцево-судинну систему порівняно з трийодтироніном чи левотироксином. В експериментальних дослідженнях встановлена різниця між впливом T_3 і тріаку на активність серцевої монодейодази типу I (5D1) ($T_3 >$ тріаку). Ця різниця ставала більш очевидною при збільшенні дози препаратів. Цікавим є незначний ефект тріаку на збільшення маси серця порівняно з T_3 і T_4 [13].

Застосування комбінованої терапії тріаку з тироксином дає можливість зменшити добову дозу L-тироксину із значним поліпшенням супресії ТТГ і клінічної толерантності [3].

Матеріали та методи

Обстежений 31 пацієнт віком від 25 до 64 років (26 жінок, 5 чоловіків) після операції з приводу диференційованих форм раку ЩЗ. Із них у 9 пацієнтів проведена гемитиреоїдектомія з боку ушкодження (видалення повністю однієї долі ЩЗ та перешийка) із збереженням невеликого фрагмента тканини протилежної долі, у 1-го – субтотальна тиреоїдектомія і у 21 хворого – тотальна тиреоїдектомія з наступною радіойодтерапією. Усі хворі на момент початку дослідження приймали L-тироксин з метою замісної і супресивної терапії.

Пацієнти були розділені на такі групи: I – контрольна група, куди увійшли 6 пацієнтів, що приймали супресивну дозу L-тироксину, в середньому – $189,28 \pm 18,78$ мкг/добу ($2,62 \pm 0,22$ мкг/кг/добу). II група складалась з 14 хворих, що приймали L-тироксин в середній дозі $186,54 \pm 15,92$ мкг/добу ($2,71 \pm 0,25$ мкг/кг/добу). Це давало можливість 4-м з них утримувати рівень ТТГ в пригніченому стані, а іншим – в межах нормальних величин. В III групу увійшли пацієнти (11 осіб), які погано переносили супресивну дозу L- T_4 внаслідок виникнення у них серцебиття, відчуття тиску за грудиною, задишки чи безсоння. Тому ці пацієнти приймали левотироксин в менших дозах, порівняно з контрольною групою, в середньому – $142,5 \pm 9,9$ мкг/добу ($2,04 \pm 0,18$ мкг/кг/добу), $P < 0,05$, й відповідно, мали підвищений рівень ТТГ. Пацієнти II і III груп після первинного визначення рівня ТТГ, вільного T_3 і вільного T_4 надалі приймали супресивну терапію у вигляді комбінації L-тироксину і тріакани. Тривалість лікування складала близько 3-х міс у хворих II групи, із зменшенням дози L-тироксину при додаванні тріакани. Пацієнти III групи приймали комбіновану терапію протягом 2-х міс.

У групах до та після лікування визначали вміст тиреотропного гормону за допомогою гіперчутливого ТТГ-дослідження, що базується на принципі хемілюмінесцентного імунологічного аналізу з використанням парамагнітних часток за допомогою імуноаналізатора ACCESS (норма – $0,34$ - $5,60$ мМО/л, межа чутливості – $0,003$ мМО/л) фірми "Sanofi Diagnostic Pasteur", Франція. Концентрацію вільного T_3 визначали за допомогою хемілюмінесцентного імунологічного аналізу з використанням імуноаналізатора ACCESS тієї ж фірми (норма – $3,67$ - $10,43$ пмоль/л), вільний T_4 – радіоімунологічним способом, використовуючи набори фірми "Immunotech", Чехія (норма – $11,5$ - $23,0$ пмоль/л). До клінічного обстеження входили інструментальні методи дослідження: кукси ЩЗ – за допомогою ехографа TOSHIBA SSA-240A з лінійним датчиком $7,5$ МГц, серцево-судинної системи – за допомогою електрокардіографічного дослідження.

Обробку отриманих результатів проводили за методикою варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

При монотерапії левотироксином показники концентрації тиреоїдних гормонів в I (контрольній) групі перетнули верхню межу норми, що свідчить про наявність у цих хворих екзогенного тиреотоксикозу. В II і III групах на початок дослідження рівні вільних фракцій тиреоїдних гормонів знаходились в межах нормальних величин. На тлі призначення комбінованої терапії поряд із пригніченням ТТГ вірогідно збільшилась концентрація вільного T_3 в II і III групах й практично не відрізнялась від тих же показників контрольної групи. Зазначене підвищення рівнів вільного T_3 у сироватці крові зумовлене перехресною взаємодією з тиратриколом у відповідних імунологічних реакціях. В II групі рівень вільного T_4 вірогідно знизився на тлі застосування комбінованої терапії внаслідок зменшення початкової дози L-тироксину й практично не змінився в III групі (табл.).

Таблиця. Гормональний статус хворих, які перенесли тиреоїдектомію з приводу диференційованої карциноми щитоподібної залози, до та після лікування комбінацією L-тироксину і триакани (тиратриколу)

Гормональні показники	I група, n=6 (L-T ₄)	II група, n=14		III група, n=11	
		До лікування (L-T ₄)	Після лікування (L-T ₄ +триакана)	До лікування (L-T ₄)	Після лікування (L-T ₄ +триакана)
ТТГ, ммО/л	0,04±0,02	1,81±0,48 P<0,05	0,06±0,03 P ₁ >0,1 P ₂ <0,01	16,75±2,96 P ₃ <0,01	0,25±0,13 P ₄ >0,1 P ₅ <0,001 P ₆ >0,1
Вільний Т ₃ , пмоль/л	10,87±1,23	7,65±0,65 P<0,05	10,59±0,72 P ₁ >0,1 P ₂ <0,01	6,53±0,83 P ₃ <0,01	10,32±0,78 P ₄ >0,1 P ₅ <0,01 P ₆ >0,1
Вільний Т ₄ , пмоль/л	28,64±2,83	23,38±1,9 P>0,1	17,47±0,6 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01	16,61±1,07 P ₃ <0,001	17,24±1,04 P ₄ <0,001 P ₅ >0,1 P ₆ >0,1

Примітка. P – вірогідність різниці показників між I та II групами до лікування, P₁ – після лікування, P₂ – вірогідність різниці показників до та після лікування в II групі, P₃ – вірогідність різниці показників між I та III групами до лікування, P₄ – після лікування; P₅ – вірогідність різниці показників до та після лікування в III групі; P₆ – вірогідність різниці показників між II та III групами після лікування.

У пацієнтів II групи рівень ТТГ на початок дослідження становив у середньому 1,81±0,48 ммО/л. Проте прийом L-тироксину у вищезазначених дозах пацієнтами цієї групи викликав у них погіршення самопочуття внаслідок виникнення збудливості, тремору, надмірного потовиділення, відчуття серцебиття, посилення слабкості і у 4-х пацієнтів – втрати маси тіла. Тому надалі в II групі доза L-тироксину була зменшена в середньому на 27% й знизилась до 136,54±7,81 мкг/добу (2,04±0,12 мкг/кг/добу), що вірогідно нижче як за попередню, так і порівняно з контрольною групою (P<0,05).

Враховуючи, що після зменшення дози левотироксину рівень ТТГ неминує підвищується, для збереження й посилення супресивного ефекту хворим II групи додатково був призначений препарат триакана в середній дозі 1050±56,04 мкг/добу (15,41±0,83 мкг/кг/добу). Застосування комбінованої супресивної терапії у пацієнтів II групи дало можливість досягти потрібного рівня ТТГ – 0,06±0,03 ммО/л, що мало вірогідну різницю з рівнем ТТГ при попередньому лікуванні тільки тироксином (P<0,01).

Слід зауважити, що в II групі серед 14 хворих тільки у 4-х пацієнтів на початку дослідження виявлялося повне пригнічення ТТГ (0,04±0,03 ммО/л) під час прийому L-тироксину. Після застосування комбінованої терапії в цій групі (на тлі зменшення дози L-тироксину) кількість пацієнтів із пригніченням ТТГ (< 0,1 ммО/л) зростає з 4 до 12 осіб, а у 2 хворих концентрація ТТГ знизилась нижче рівня нижньої межі норми.

Пацієнти III групи знаходились в стані субклінічного гіпотиреозу, так як поряд із підвищенням рівня ТТГ концентрація вільних фракцій тиреоїдних гормонів у них коливалась в межах нормальних величин. Тому надалі у цих хворих доза L-тироксину практично не змінювалась, а додатково призначався препарат триакана з розрахунку в середньому 1015±81,67 мкг/добу (14,54±1,07 мкг/кг/добу). Через 2 міс застосування комбінованої терапії концентрація ТТГ у III групі знизилась до рівня 0,25±0,13 ммО/л й не мала вірогідної різниці з контрольною групою. До того ж, в III групі після лікування серед 11-ти пацієнтів було 5 хворих з пригніченням ТТГ до належного рівня (< 0,1 ммО/л).

Звертає на себе увагу, що практично однакова доза тріакани в II і III групах сприяла досягненню необхідного пригнічення секреції ТТГ в II групі (на тлі зменшення дози L-тироксину) і у 5 пацієнтів III групи з субклінічним гіпотиреозом на початок дослідження.

Таким чином, комбінована терапія (L-тироксин + тріакана) дала можливість серед 25-ти пацієнтів обстежуваних груп збільшити питому вагу хворих з пригніченням секреції ТТГ ($< 0,1$ мМО/л) з 4 до 17 осіб.

Це узгоджується з висновком С. Mechelany et al. [14], що додавання тріаку до фізіологічної дози L-T₄, порівняно із супресивною дозою, призводило до більш значного пригнічення секреції ТТГ у 50% пацієнтів. Значне посилення супресії ТТГ отримано в дослідженнях, проведених Н. W. Mueller-Gaertner et al. [15], які показали, що при комбінованій терапії L-тироксином ($2,6 \pm 0,7$ мкг/кг/добу) + 500 мкг тріаку у 78% пацієнтів, яким був проведений тест стимуляції секреції ТТГ тироліберином, рівень ТТГ був нижчим від 0,04 мМО/л, порівняно з 17% тих же осіб, які приймали тільки T₄.

Тільки у одного пацієнта з 25-ти встановлене, як ми вважаємо, недостатнє пригнічення секреції ТТГ (до 1,39 мМО/л) на тлі комбінованої терапії, можливо, внаслідок замалої терапевтичної дози тріакани. У 7-ми хворих, які приймали комбіновану терапію, концентрація тиреотропного гормону в сироватці крові була $< 0,34$ мМО/л (нижня межа норми).

Крім того, на підставі результатів наших досліджень ми можемо стверджувати, що при проведенні супресивної терапії у тиреоїдектомованих хворих додаткове застосування тріакани дозволяє зменшити надлишкову дозу L-тироксину в середньому на 27% й при цьому збільшити ступінь пригнічення ТТГ. Цей відсоток менший від даних, отриманих S.I.Sherman, P.W.Ladenson [16], ймовірно, за рахунок застосування меншої дози тріакани в наших дослідженнях.

Толерантність до препарату тріакана визначалась наступними клінічними критеріями: частота серцевих скорочень за даними ЕКГ, наявність чи відсутність надмірного потовиділення, тремору, втрати ваги, діареї, змін психічного стану.

З 14 пацієнтів II групи після додавання тріакани самопочуття покращилось у 10-х осіб внаслідок зменшення збудливості, тремору, серцебиття, поліпшення сну. У 2-х пацієнтів клінічна толерантність до комбінації L-T₄ і тріакани не змінилась порівняно з монотерапією L-T₄. Двох хворих турбувало посилення серцебиття, збудженість і надмірне виділення поту. В III групі хворих покращилась якість життя у всіх пацієнтів: з'явилась бадьорість, поліпшився сон, зменшилась слабкість. Ймовірно, це зумовлено тим, що крім значного зниження секреції ТТГ внаслідок комбінованої терапії, у цих пацієнтів поліпшився перебіг субклінічного гіпотиреозу. Адже відомо, що тиратрикол (тріакана) має 25-35% біологічної активності тироксину. Тільки у 1-ї пацієнтки спостерігалась алергічна реакція у вигляді рідкої висипки макулярного характеру, яка поступово зникла при зменшенні дози препарату. Комбінована терапія L-T₄ + тріакана не провокувала у хворих обох груп (II і III) ангінального болю чи аритмії. Серед 4 пацієнок II групи, у яких спостерігалась втрата ваги при попередньому прийомі супресивної дози L-тироксину, маса тіла стабілізувалась й проявляла тенденцію до її відновлення.

При аналізі ЕКГ серед хворих II групи не було виявлено суттєвих відмінностей як до ($80,19 \pm 4,27$ уд/хв), так і після ($75,63 \pm 2,23$ уд/хв) призначення комбінованої терапії, порівняно з контрольною групою ($83,33 \pm 4,43$ уд/хв). У пацієнтів III групи частота серцевих скорочень практично не змінилась на тлі застосування комбінованої терапії.

Наші дані співпадають з висновком Н. W. Mueller-Gaertner et al. [15], котрі вважають безпечним лікування L-T₄+тріак, оскільки застосування тріаку в

комбінації з супресивною дозою левотироксину не викликало яких-небудь змін в серцевому ритмі.

S.L.Sherman et al. [16], підсумовуючи отримані результати комбінованої взаємодії L-тироксину і тиратриколу у хворих, що перенесли тиреоїдектомію з приводу карциноми ЩЗ, не знаходять посилення периферійного тироміметичного впливу комбінованої терапії порівняно з монотерапією супресивними дозами левотироксину. Так, показники основного обміну, маси тіла, частоти серцевих скорочень не мали суттєвої різниці при одночасному застосуванні L-тироксину і тиратриколу. Подібної думки дотримуються С.Mechelany et al. [14], які вважають ефект обох методів лікування на периферії однаковим при порівняльному рівні супресії ТТГ.

Таким чином, комбінація L-тироксину і тріакани проявляє значно сильніший супресивний ефект в досягненні належного рівня секреції ТТГ ($< 0,1$ мМО/л) й поліпшує клінічну толерантність до вказаного методу лікування порівняно з монотерапією супресивними дозами левотироксину. Враховуючи необхідність довгочасної супресивної терапії, очевидною є перевага комбінованого впливу L-T₄ + тріакана у хворих диференційованим раком ЩЗ після тиреоїдектомії.

Висновки

1. Комбінація препарату тріакана (тиратрикол) з L-T₄ дає можливість знизити рівень секреції ТТГ $< 0,1$ мМО/л у 17 з 25-ти пацієнтів, які перенесли тиреоїдектомію з приводу диференційованого раку ЩЗ і не мали змоги досягти належної супресії при попередній монотерапії левотироксином.

2. Комбінована терапія (L-T₄ + тріакана) сприяє належному пригніченню секреції ТТГ при зменшенні супресивної дози L-тироксину в середньому на 27%.

3. Комбінована взаємодія левотироксину й тріакани (тиратриколу) ефективна у пацієнтів, які погано переносять супресивні дози L-T₄ або мають недостатньо пригнічений рівень ТТГ.

4. Клінічна толерантність до комбінованої терапії L-T₄ + тріакана вища порівняно з монотерапією супресивними дозами L-тироксину.

Література

1. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В. и др. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. 2000, 46, N 2, 22–30.
2. Воронцовский И.Б. Лечение рака щитовидной железы // Мед. радиология. 1990, 35, N 1, 53–57.
3. Jaffiol C., Daures J.P., Nsakala N. et al. Controle a long terme du traitement medical du cancer thyroïdien differenciel // Ann. d'Endocrinol. 1995, 56, N 2, 119–126.
4. Герасимов Г.А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы, зарубежный опыт и его использование в России // Пробл. эндокринологии. 1996, 42, N 1, 30–33.
5. Mercurio G., Panzuto M.G., Bina A. et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85, N 1, 159–164.
6. Bartalena L., Pinchera A. Effects of thyroxine excess on peripheral organs (Review) // Acta Med. Austriaca. 1994, 21, N 2, 60–65.
7. Biondi B., Fazio S., Carella C. et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993, 77, N 2, 334–338.
8. Khanna C.M., Dubey Y.S., Shankar R., Kaur G. Effects of long-term thyroid hormone suppressive treatment on the cardiac functions // Indian Heart J. 1997, 49, N 3, 289–292.
9. Everts M.E., Visser T.J., Moerlings E.P. et al. Uptake of triiodothyroacetic acid and its effect on thyrotropin secretion in cultured anterior pituitary cells // Endocrinology. 1994, 135, N 6, 2700–2707.
10. Blanco A., Mallot J., Rodriguez M., Montero A. Characterization of the nuclear receptors of triiodothyronine (T₃) by immunocytochemistry under electron microscopy // Biol. Struct. Morphogenesis. 1992, 4, N 1, 38–42.

11. Takeda T., Suzuki S., Liu R.T., DeGroot L.J. Triiodothyroacetic acid has unique potential for therapy of resistance to thyroid hormone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, **80**, N 7, 2033-2040.
12. Bracco D., Morin O., Schutz Y. et al. Comparison of the metabolism and endocrine effects of 3,5,3'-triiodothyroacetic acid and thyroxine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, **77**, N 1, 221-228.
13. Liang H., Juge-Aubry C.E., O'Connell M., Burger A.G. Organ-specific effect of 3,5,3'-triiodothyroacetic acid in rats // *Eur. J. Endocrinol.* 1997, **137**, N5, 537-544.
14. Mechelany C., Schlumberger C., Challeton C. et al. TRIAC (3,5,3'-triiodothyroacetic acid) has parallel effects at the pituitary and peripheral tissue levels in thyroid cancer patients treated with L-thyroxine // *Clin. Endocrinol.* 1991, **35**, 123-128.
15. Mueller-Gaertner H.W., Scunieder C. 3,5,3'-triiodothyroacetic acid minimises the pituitary thyrotropin secretion in patients on levo-thyroxine therapy after ablative therapy for differentiated thyroid carcinoma // *Clin. Endocrinol.* 1988, **28**, 345-351.
16. Sherman S.L., Ladenson P.W. Organ-specific effects of tiratricol: a thyroid hormone analog with hepatic, not pituitary, superagonist effects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, **75**, N 3, 901-905.

Эффективность комбинированной терапии тироксином и триаканой (тиратриколом) у больных дифференцированным раком щитовидной железы после тиреоидэктомии

А.В.Ковальчук, В.В.Корпачев

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

Проводилось исследование эффективности супрессивной терапии комбинацией L-T₄ и триаканы (тиратрикола) у 25-и больных, перенесших тиреоидэктомию по поводу дифференцированной карциномы щитовидной железы. Определялись исходные базальные уровни ТТГ, свободных Т₃ и Т₄ до и спустя 2-3 мес лечения указанной терапией. Больные, впоследствии получающие комбинированную терапию, были разделены на две группы. Первая группа пациентов в начале исследования принимала L-тироксин в дозе 186,54±15,92 мкг/сут (2,71±0,25 мкг/кг/сут), которая затем была уменьшена в среднем на 27% из-за наличия у них симптомов экзогенного тиреотоксикоза. Вторую группу составили пациенты, страдающие субклиническим гипотиреозом, которые плохо переносили супрессивную дозу L-тироксина вследствие возникновения у них сердцебиения, ощущения давления за грудной, одышки или бессонницы. Поэтому эти пациенты принимали L-тироксин в средней дозе 142,5±9,9 мкг/сут (2,04±0,18 мкг/кг/сут). Большим обеих групп дополнительно назначался препарат триакана (тиратрикол) в дозах 700-1400 мкг/сут. В контрольной группе (n=6) тиреоидэктомизированные пациенты с таким же заболеванием принимали супрессивную монотерапию левотироксином в средней дозе 189,28±18,78 мкг/сут (2,62±0,22 мкг/кг/сут). Эффективность лечения оценивалась с помощью гиперчувствительного ТТГ-исследования. Через 2-3 мес применения комбинированной супрессивной терапии уровень ТТГ в обеих группах достоверно снизился: в первой – с 1,81±0,48 мМЕ/л до 0,06±0,03 мМЕ/л (P<0,01), во второй группе – с 16,75±2,96 мМЕ/л до 0,25±0,13 мМЕ/л (P<0,01). В сравнении с предшествующей супрессивной терапией L-тироксином комбинированное взаимодействие с триаканой приводило к выраженному угнетению секреции ТТГ – в среднем 0,04±0,02 мМЕ/л у 17 из 26-ти пациентов. У остальных 8-ми уровень ТТГ снизился ниже нижней границы нормы. У 1-го больного результатом комбинированной терапии явилось снижение секреции ТТГ до 1,39 мМЕ/л. Клиническая толерантность комбинированной супрессивной терапии (L-T₄+триакана) выше в сравнении с монотерапией супрессивными дозами левотироксина. Высказывается мнение, что применение комбинации L-тироксина и триаканы оказывает более выраженный супрессивный эффект в достижении надлежащего уровня секреции ТТГ (< 0,1 мМЕ/л) и улучшает клиническую толерантность к указанному методу лечения в сравнении с монотерапией супрессивными дозами левотироксина.

Ключевые слова: ТТГ, супрессивная терапия, тироксин, триакана, тиратрикол, рак щитовидной железы, тиреоидэктомия.

Effect of the combined therapy with L-thyroxine and triacana (tiratricol) in the patients with differentiated thyroid carcinoma after thyroidectomy

A.V.Kovalchuk, V.V.Korpachev

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

The efficiency of combined suppressive L-T₄ and triacana (tiratricol) therapy in 25 patients who underwent thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma was studied. The initial basal levels of TSH, free T₃ and T₄ were determined after 2-3 months of the above mentioned therapy. The patients who later on received combined therapy were divided into two groups.

Patients in the first group (n=15) took L-thyroxine in a dose of $186,54 \pm 15,92$ mg/day ($2,71 \pm 0,25$ mg/kg/day) in the beginning of research, which later was reduced by 27% and, in addition, triacana was prescribed. Patients in the second group (n=11) tolerated suppressive L-T₄ dose badly because of exogenous subclinical hyperthyroidism. In this connection the patients received L-thyroxine in a dose of $142,50 \pm 9,90$ mg/day ($2,04 \pm 0,18$ mg/kg/day). Additionally, to the patients of both groups the preparation triacana (tiratricol) in an average dose of $15,75 \pm 0,84$ mg/kg/day (700-1400 mg/day) was given. In the control group thyroidectomized patients with the same disease were treated by suppressive L-T₄ monotherapy in an average dose of $189,28 \pm 18,78$ mg/day ($2,62 \pm 0,22$ mg/kg/day). The biological efficiency of treatment was evaluated by hypersensitive TSH test. After 2-3 months of combined suppressive therapy the level of TSH in both groups decreased significantly (the first group: from $1,81 \pm 0,48$ mMU/l to $0,06 \pm 0,03$ mMU/l, $P < 0,01$; the second group: from $16,75 \pm 2,96$ mMU/l to $0,25 \pm 0,13$ mMU/l, $P < 0,01$). In comparison with previous L-thyroxine monotherapy the effect of triacana additionally to a physiological dose of L-T₄ resulted in a suppression of TSH secretion to $0,04 \pm 0,02$ mMU/l in 17 of 26 patients. In the rest 8 patients TSH level decreased below the lower normal range. In one patient TSH level reduced to 1,39 mMU/l. The clinical tolerance of combined suppressive therapy (L-thyroxine + triacana) is higher in comparison with suppressive doses of L-thyroxine therapy. Presumably, the application of L-thyroxine in combination with triacana combination has a more expressed suppressive effect for the achievement of a proper TSH secretion level ($< 0,1$ mMU/l) and improves clinical tolerance to the indicated treatment in comparison with L-thyroxine suppressive monotherapy.

Key words: TSH, suppressive therapy, L-thyroxine, triacana, tiratricol, differentiated thyroid carcinoma, thyroidectomy.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА РАДІОЙОДТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ІЗ РІЗНИХ РЕГІОНІВ УКРАЇНИ, У ТОМУ ЧИСЛІ ПОСТРАЖДАЛИХ ВІД АВАРІЇ НА ЧАЕС

Е.Д. Чеботарьова, В.В. Шишкіна, Д.О. Джужа, Б.Ф. Синюта, А.К. Чебан*, В.В. Трацевський, Д.Л. Саган

Інститут онкології АМН України, 03022 Київ; *Науковий центр радіаційної медицини АМН України, 04050 Київ, Україна

У статті наведено порівняльне ретроспективне дослідження результатів морфологічного, радіонуклідного обстеження та радіойодтерапії хворих на диференційований рак щитоподібної залози, постраждалих від аварії на ЧАЕС, у порівнянні з іншими групами хворих з "чистих" та забруднених регіонів України. Проаналізовано дані 294 хворих з позитивним ефектом комбінованого лікування. Встановлено, що група постраждалих від аварії на ЧАЕС відрізнялась від пацієнтів, що мешкали в "чистих" та забруднених регіонах, більшою кількістю чоловіків, молодшим віком, переважанням хворих з папілярним раком, метастазами в регіонарні лімфовузли та легені. Розбіжностей в ефективності радіойодтерапії у різних групах не виявлено. Тактика комбінованого лікування хворих на диференційований рак щитоподібної залози, постраждалих від аварії на ЧАЕС, не повинна відрізнятися від тактики лікування раку, що розвинувся спонтанно, за умови відповідного індивідуального підходу.

Ключові слова: диференційований рак щитоподібної залози, радіойодтерапія, постраждалі від аварії на ЧАЕС.

В Україні з 1991-1995 рр. відзначається ріст захворюваності на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ). Значною мірою це пов'язано з аварією на ЧАЕС, внаслідок якої в атмосферу потрапили різні радіоізотопи йоду. Їх переміщення в атмосфері спочатку відбувалося з півночі на захід України [1], а в подальшому перенесення продуктів із зони АЕС продовжувалось переважно в південному напрямку аж до 7-8 травня 1986 р. [2]. Це призвело до різного ступеня інкорпорації йоду й опромінення щитоподібної залози (ЩЗ) у великих груп населення цих регіонів.

За географічним паттерном [3], найбільш забрудненими виявились Житомирська, Київська, Чернігівська, Черкаська, Рівненська області та м. Київ. У той же час Херсонська, Одеська, Полтавська, Львівська, Закарпатська та інші області фігурують як "чисті".

У відділення ядерної медицини Інституту онкології АМН України надходили після операції для обстеження й радіойодтерапії хворі на ДРЩЗ із різних регіонів України.

Маючи певний досвід роботи з діагностики, радіойодтерапії (РЙТ) й моніторингу хворих на ДРЩЗ, за мету дослідження ми поставили визначення у порівняльному аспекті результатів морфологічного, радіонуклідного обстеження та РЙТ хворих з ДРЩЗ, постраждалих від аварії на ЧАЕС, з позитивним ефектом РЙТ у порівнянні з іншими групами лікованих з "чистих" та забруднених регіонів України.

Матеріали і методи

Всі 294 хворих з позитивним ефектом комбінованого лікування були розділені на 3 групи (табл. 1).

Таблиця 1. Перелік областей, з яких надходили хворі на ДРЩЗ

Група хворих	Області	Кількість хворих
Перша	"Чисті" регіони (Львівська, Дніпропетровська, Закарпатська, Полтавська, Тернопільська, Одеська, Запорізька, Донецька, Івано-Франківська, Херсонська, Сумська, Кіровоградська, АР Крим)	131
Друга	Забруднені регіони (Житомирська, Київська, Чернігівська, Черкаська, Рівненська, м. Київ)	92
Третя	Постраждали від аварії на ЧАЕС, які мешкають переважно у забруднених регіонах	71
Разом		294

Першу групу склали 131 особа із "чистих" регіонів віком від 16 до 67 років (середній вік – 43,9 р., медіана – 44), з них – 13 чоловіків і 118 жінок (співвідношення 1:9). Більшість хворих перенесли тиреоїдектомію або розширену резекцію ЩЗ, 18 – оперувались двічі, 5 – тричі, 27 пацієнтів за місцем проживання одержали після операції дистанційну променевою терапію (ДПТ). При гістологічних дослідженнях у 80 (61,1%) було виявлено папілярний рак, частіше у хворих віком 40-45 років, у 26 (19,8%) – фолікулярний рак, у 25 (19,1%) – змішані форми, які спостерігались здебільшого у віці 45-50 років.

Другу групу склали 92 хворих із забруднених регіонів віком від 26 до 76 років (середній вік – 47,8 р., медіана – 47). Із них було 12 чоловіків, 80 – жінок (співвідношення 1:6,6). Більшість хворих зазнали тиреоїдектомії, 13 – оперовані двічі. ДПТ після операції одержали 8 хворих. При гістологічному обстеженні у 53 (57,6%) хворих виявлено папілярний рак, частота якого не залежала від віку, у 20 (21,7%) – фолікулярний рак, який відмічали переважно у віці 45-50 років, у 19 (20,7%) – змішані форми, частота яких не залежала від віку.

До третьої групи увійшов 71 пацієнт (ліквідатори – 58 і постраждали – 13, статус яких підтверджено документально). Хворі цієї групи мали вік від 18 до 72 років (середній вік – 45,8 р., медіана – 43). Із них було 27 чоловіків і 44 жінки (співвідношення 1:1,6). Тиреоїдектомія виконана у 60, двічі прооперовані 11 осіб. ДПТ проведена у 4. При гістологічному обстеженні папілярний рак, який частіше спостерігали у віці 35-40 років, діагностовано у 50 (70,4%), фолікулярний – у 9 (12,7%), змішані форми – у 12 (16,9%). Останні дві форми здебільшого виявлялись у віці 45-50 років.

Таким чином, встановлено, що в третій групі, у порівнянні з першою і другою групами, було більше чоловіків, частіше зустрічався папілярний рак у віці 35-40 років.

Сцинтиграфія ділянки шиї та грудної клітки, а при необхідності й інших ділянок тіла виконувалась на гамма-камері "МВ 9200" (Угорщина). Обстеження проводилось через 24-48 год після перорального прийому 70-80 МБк йодиду натрію, міченого I-131. Обробка даних сцинтиграфії здійснювалась за допомогою комп'ютерно-сцинтиграфічної системи "Microsegams". Сироваткові рівні тиреоглобуліну визначались радіоімунологічним методом за допомогою тест-систем "Білорус".

Лікувальні активності йоду-131 призначались для абляції залишкової тканини ЩЗ і дівіталізації метастазів у регіонарні лімфовузли, легені, залежно від обсягу операції, показників TNM, особливостей пухлинного росту, даних патоморфологічного обстеження (багатофокусний ріст, інвазія в капсулу, лімфатичні і кровеносні судини, що оточують паренхіму), результатів діагностичної сцинтиграфії. Величини лікувальних активностей призначались з урахуванням розрахункових значень. Обчислення виконувались на підставі визначення поглинутих доз після діагностичної сцинтиграфії [4].

Контрольне обстеження проводилось через 4-6 міс і включало проведення діагностичної сцинтиграфії та визначення рівнів тиреоглобуліну після відміни тироксину. Абляція вважалась повною, якщо після двох послідовно проведених сцинтиграфічних обстежень не виявились осередки підвищеного накопичення йоду-131, як у проекції ложа ЩЗ, так і в будь-якій іншій ділянці тіла, а рівні тиреоглобуліну у сироватці крові не перевищували показників норми. Матеріал оброблено статистично.

Результати та їх обговорення

Порівняльна оцінка групи постраждалих від аварії на ЧАЕС проведена шляхом співставлення їх показників з даними першої та другої груп за класифікацією TNM, результатами сцинтиграфії, ефективності лікування залежно від кількості курсів РІТ.

У табл. 2 наведені результати розподілу хворих у групах за класифікацією TNM. Як видно з таблиці, більш ніж у третини обстежених пацієнтів визначались метастази в регіонарні лімфовузли. При статистичній обробці

Таблиця 2. Розподіл хворих у групах за показниками TNM *

Група хворих	Кількість хворих	T ₁₋₂ N ₀ M ₀ , %	T ₃₋₄ N ₀ M ₀ , %	T ₁₋₄ N _{1ab} M ₀ , %
Перша	117	30,8	23,1	46,1
Друга	79	29,1	27,8	40,5
Третя	67	20,9	37,3	37,3

* В таблицю внесені тільки ті хворі, у яких були вказані дані за класифікацією TNM у післяопераційному діагнозі.

даних з використанням показників відповідності (χ^2) у постраждалих встановлено вірогідне зростання частоти пухлин великих розмірів (T₃₋₄) у порівнянні з пацієнтами з "чистих" зон (P<0,05). Відомо, що вік хворих на ДРЦЗ є важливим та незалежним прогностичним фактором. M. Shlumberger та F. Pacini [5] доводять, що хворі на ДРЦЗ до 45 років входять до групи зі сприятливим прогнозом і низьким ризиком; понад 45 років – мають гірший прогноз та високий ризик. Порівнюючи вікові показники, необхідно відзначити, що в третій групі було 56,3% хворих до 45 років, в той час як в першій групі – 24,4%, в другій – 33,6%. Пацієнтів віком понад 45 років було відповідно в третій групі – 43,7%, в першій – 75,6%, в другій – 66,4%. Статистично в третій групі кількість пацієнтів до 45 років вірогідно вища, ніж в першій та другій групах.

Співставлення вікових показників з розповсюдженістю захворювання показало, що у постраждалих у віці до 45 років частіше (77,8%) спостерігалось метастазування в регіонарні лімфовузли, ніж у першій (50,0%) та другій (48,6%) групах. У той же час у осіб першої та другої груп віком понад 45 років метастази в лімфовузли відповідно виявились у половини обстежених (50,0% і 51,4%). В третій групі частота метастазів в шийні лімфовузли була вірогідно вищою, ніж у хворих другої групи. Тобто, в групі постраждалих спостерігався частіший розвиток ДРЦЗ у віці до 45 років з більш агресивним перебігом, в той час як у першій та другій групах це спостерігалось у хворих віком понад 45 років.

У табл. 3 наведені дані сцинтиграфії хворих після операції. Як видно, у більшості хворих у всіх групах візуалізувалась залишкова тканина ЩЗ. При статистичній обробці даних, за допомогою показника відповідності (χ^2) встановлено, що за сцинтиграфії вірогідно частіше (P<0,05) визначалась тільки залишкова тканина у хворих з "чистих" регіонів, тоді як частота виявлення метастазів у регіонарні лімфовузли вірогідно вища у пацієнтів із забруднених регіонів (P<0,05). У постраждалих визначається більша кількість випадків метастазів у легені.

У табл. 4 наведено результати РЙТ в залежності від кількості курсів застосування йоду-131. У більшості хворих всіх груп позитивний ефект з'явився від першого курсу РЙТ: в першій групі – у 84,7%, в другій – у 81,5%, в третій – у 77,5%. Після двох курсів позитивний ефект терапії спостерігався в першій групі у 9,2%, в другій групі – у 14,1%, в третій – у 18,3%. Разом з тим, позитивний ефект лікування наступав після трьох і більше курсів РЙТ в першій групі у 8,4%, в другій – у 4,3%, в третій групі 3 курси РЙТ одержало 3 хворих (4,2%).

У табл. 5 наведено рівні лікувальних активностей йоду-131 при різних курсах РЙТ в групах. Відзначено, що з ростом розповсюдженості захворювання зростали сумарні активності РФП. У середньому для абляції залишкової тка-

Таблиця 3. Результати сцинтиграфії у хворих після хірургічного лікування

Група хворих	Кількість хворих	Залишкова тканина ЩЗ, %	Метастазування в регіонарні лімфовузли, %	Метастазування в легені, %
Перша	131	73,3	25,9	0,8
Друга	92	58,7	39,1	2,2
Третя	71	62,0	33,8	4,2

Таблиця 4. Ефективність РІТ у залежності від кількості курсів

Група хворих	Кількість хворих	1 курс			2 курси			3 курси			Більше 3 курсів		
		ЗТ	МЛВ	МЛГ	ЗТ	МЛВ	МЛГ	ЗТ	МЛВ	МЛГ	ЗТ	МЛВ	МЛГ
Перша	131	85 (64,9%)	26 (19,8%)	-	6 (4,6%)	6 (4,6%)	-	3 (2,3%)	2 (1,5%)	-	3 (2,3%)	2 (1,5%)	1 (0,8%)
Друга	92	48 (52,2%)	27 (29,5%)	-	5 (5,4%)	8 (8,7%)	-	1 (1,1%)	1 (1,1%)	-	-	-	2 (2,2%)
Третя	71	38 (53,5%)	17 (23,9%)	1 (1,4%)	7 (9,8%)	6 (8,4%)	1 (1,4%)	-	-	-	-	-	2 (2,8%)

Примітка: ЗТ – залишкова тканина, МЛВ – метастази в регіонарні лімфовузли, МЛГ – метастази в легені.

Таблиця 5. Середні лікувальні активності йоду-131 у осіб з позитивним ефектом РІТ

Група хворих	n	Дані СЦГ	1 курс		2 курси		3 курси		4 курси		5 курсів		6 курсів		10 курсів	
			n	А, ГБк	n	А, ГБк	n	А, ГБк	n	А, ГБк	n	А, ГБк	n	А, ГБк	n	А, ГБк
Перша	131	ЗТ	85	3,2	8	4,9	1	7,2	-	-	-	-	-	-	-	-
		МЛВ	26	3,7	4	4,8	2	8,0	4	10,7	-	-	-	-	-	-
		МЛГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Друга	92	ЗТ	48	3,3	6	5,2	1	4,9	-	-	1	17,2	-	-	-	-
		МЛВ	26	4,2	8	6,1	1	6,3	-	-	-	-	-	-	-	-
		МЛГ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Третя	71	ЗТ	39	3,1	7	5,2	-	-	-	-	-	-	2	23,8	-	-
		МЛВ	16	4,0	7	5,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		МЛГ	-	-	1	9,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1

Примітка: СЦГ – скінтингіграфія, А – активність.

нини ЩЗ перша курсова лікувальна активність складала 3,2 ГБк, для девіталізації метастазів в регіонарні лімфовузли – 3,7 ГБк. Позитивний ефект при РЙТ метастазів у легені наступав від застосування активностей у межах 9,4 - 36,0 ГБк. У постраждалих і у хворих із забруднених районів сумарні активності з урахуванням двох курсів були дещо вищими, складаючи в середньому 5,2 - 6,0 ГБк, хоч статистично ці дані не відрізнялися.

Застосування хірургічного лікування і РЙТ дозволило одержати позитивний ефект терапії у всіх 294 хворих, більшість з яких – 55,5 % (в тому числі 24,1% – постраждали від аварії) прибували із забруднених регіонів України, 44,5% – із “чистих” областей.

Ретроспективний аналіз вказаних груп проведено для визначення відмінностей розповсюдженості пухлинного процесу та ефективності РЙТ у постраждалих у порівнянні з пацієнтами з інших регіонів. Зрозуміло, що порівняльна характеристика цих груп досить умовна, оскільки ми не мали чіткого уявлення про механізми та строки розвитку РЩЗ, відомостей про дозові навантаження на ЩЗ у постраждалих, про екологічні чинники серед “чистих” та забруднених регіонів. Проте в роботі [3] відмічене значне підвищення захворюваності на РЩЗ у забруднених регіонах, які відрізняються йодним дефіцитом.

Слід зазначити, що згідно з географічним паттерном [3], Херсонська область належить до “чистих” регіонів, проте в цій же роботі показана досить висока спонтанна захворюваність на РЩЗ. Виходячи з першого положення, хворі на РЩЗ з Херсонської області були включені до першої групи. Враховуючи другий фактор, ми проаналізували пацієнтів цієї області як окрему групу, де причиною високої захворюваності міг бути не радіаційний вплив, а інші невідомі нам техногенні або хімічні чинники. Виявилось, що загальна характеристика 71 хворого з Херсонської області майже нічим не відрізнялась від хворих, які увійшли до першої групи, ні за віком, ні за частотою варіантів гістологічної структури пухлин. В херсонській групі лише відмічено більше хворих (31%), які після операції одержали ДПТ. Тому ми вважали можливим пацієнтів з Херсонської області аналізувати в першій групі.

Крім того, при інтерпретації клінічних даних виникали труднощі у зв'язку з тим, що хворі прибували на обстеження і РЙТ після хірургічного лікування в різних хірургічних відділеннях, у тому числі не ендокринологічного профілю. Останнє призводило до нерадикальних операцій, повторного хірургічного втручання, необгрунтованого призначення навіть при Т₁ ДПТ (13,3%), яка на сьогодні при ДРЩЗ застосовується у виняткових випадках [2, 7]. Враховуючи ці дані, ми обмежилися аналізом особливостей гістологічної будови пухлин у обстежених в залежності від віку. Частота папілярних, фолікулярних та змішаних форм раку в групах залишалась практично однаковою. Виняток склали постраждалі, у яких частота виникнення папілярних форм була вищою. При цьому у постраждалих папілярний рак переважно визначався у віці 35-40 років, в першій групі – в 40-45 років, в другій групі – частота не залежала від віку. Фолікулярні та змішані форми карцином у всіх групах спостерігались у віці 45-50 років.

Віковий чинник впливав і на розповсюдженість захворювання. В групі постраждалих спостерігався частіший розвиток ДРЩЗ у віці до 45 років з більш агресивним перебігом, в той час як в першій та другій групах це відмічалось у віці понад 45 років. Статистично вірогідно у постраждалих є вищою частота пухлин розміром Т₃₋₄ у порівнянні з пацієнтами з “чистих” регіонів. У постраждалих до 45 років частіше, ніж в першій та другій групах, виявлялися метастази в регіонарні лімфовузли, відзначена тенденція до метастазування раку в легені.

Що стосується результатів РЙТ, проведеної на підставі обчислення індивідуальних лікувальних активностей, то ми не виявили будь-яких особливостей в частоті розвитку позитивного ефекту. У всіх групах у більшості хворих

він частіше наступав від першого курсу РЙТ, а величини лікувальних активностей зростали з ростом розповсюдженості захворювання та кількості курсів РЙТ. Ми погоджуємося з даними, наведеними в роботах [5, 7], де відзначено, що тактика комбінованого лікування хворих на ДРЦЗ, в тому числі радіаційно індукованого, не повинна відрізнятися від лікування раку, що розвинувся спонтанно.

Висновки

1. Група постраждалих від аварії на ЧАЕС відрізнялась від пацієнтів, які проживають в "чистих" і забруднених регіонах, більшою кількістю чоловіків, молодшим віком (до 45 років – 56,3%), переважанням хворих з папілярним раком (у стадії T₃₋₄ – 37,3%), метастазами в регіонарні лімфовузли (77,8%) і легені (4,2%).

2. У більшості лікованих йодом-131 осіб позитивний ефект терапії наступав незалежно від групи хворих як після першого курсу РЙТ (в першій групі – у 84,7%, в другій – у 81,5%, в третій групі – у 77,5%), так і після другого (в першій групі – у 9,2%, в другій – у 14,1%, в третій – у 18,3%). Сумарні лікувальні активності йоду-131 залежали від розповсюдженості захворювання. Різниця в ефективності РЙТ між групами не виявлено.

3. Тактика комбінованого лікування хворих на ДРЦЗ, в тому числі постраждалих від аварії на ЧАЕС, не повинна відрізнятися від тактики лікування раку, що розвинувся спонтанно, за умови відповідного індивідуального підходу.

Література

1. Якоб П. Рак щитовидной железы у населения Белоруссии и России, пострадавшего вследствие Чернобыльской катастрофы // Междун. журн. радиац. мед. 1999, № 3-4, 7-10.
2. Израэль Ю.А., Петров В.Н., Авдошин С.И., Гасилина Н.К. Радиоактивное загрязнение природных сред в зоне аварии на ЧАЭС // Метеорология и гидрология. 1987, № 2, 5-17.
3. Лихтарев И.А., Кайро И.А., Шпак В.М. и др. Радиониндуцированный и спонтанный рак щитовидной железы у детей Украины (дозиметрическая интерпретация) // Междун. журн. радиац. мед. 1999, № 3-4, 51-66.
4. Джужа Д.А. Оценка результатов радиойодтерапии у больных дифференцированным раком щитовидной железы с использованием метода индивидуального планирования // Променева діагностика, променева терапія: Зб. наук. робіт Асоціації радіологів України. К., 2000, вип. 8, 107-111.
5. Shlumberger M., Pacini F. Thyroid tumor. Paris, 1999. 317 p.
6. Decart H., Bawd J., Peschel H.G., Weiss M.S. Thyroid cancer experiences in the Berlin-area (Epidemiology, treatment results, follow up) // Radiobiol. Radiother. 1987, 28, N 5, 683-689.
7. Пинчера А., Малинаро Э., Агатз Л. и др. Лечение и протокол ведения радиационно-индуцированного рака щитовидной железы // Междун. журн. радиац. мед. 1999, № 3-4, 35-43.

Сравнительная оценка радиойодтерапии больных дифференцированным раком щитовидной железы из различных регионов Украины, в том числе пострадавших от аварии на ЧАЭС
Э.Д.Чеботарева, В.В.Шишкина, Д.А.Джужа, Б.Ф.Синюта, А.К.Чебан*, В.В.Трацевский, Д.Л.Саган

*Институт онкологии АМН Украины, 03022 Киев; *Научный центр радиационной медицины АМН Украины, 04050 Киев, Украина*

В статье проведено ретроспективное исследование результатов морфологического, радионуклидного обследования и радиойодтерапии больных дифференцированным раком щитовидной железы, пострадавших от аварии на ЧАЭС, по сравнению с другими группами леченных из "чистых" и загрязненных регионов Украины. Проанализированы данные 294 больных с положительным эффектом комбинированного лечения. Установлено, что группа пострадавших от аварии на ЧАЭС отличалась от пациентов, проживающих в "чистых" и загрязненных регионах, большим числом мужчин, более молодым возрастом, преобладанием количества больных с папиллярным раком, метастазами в регионарные лимфоузлы и легкие.

Различий в эффективности радиойодтерапии по группам не обнаружено. Тактика комбинированного лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы, пострадавших от аварии на ЧАЭС, не должна отличаться от тактики лечения спонтанно развивающегося рака при условии соответствующего индивидуального подхода.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, радиойодтерапия, пострадавшие от аварии на ЧАЭС.

Comparative evaluation of radioiodine therapy of patients with differentiated thyroid cancer from different regions of Ukraine and victims of the Chernobyl accident

E.D.Chebotareva, V.V.Shishkina, D.A.Dzhuzha, B.F.Sinyuta, A.K.Cheban*, V.V.Tracevsky, D.L.Sagan

*Institute of Oncology of AMS, 03022 Kyiv; *Scientific Centre for Radiation Medicine of AMS, 04050 Kyiv, Ukraine*

In the paper the retrospective analysis of the results of morphological, radionuclide investigations and radioiodine therapy of patients with differentiated thyroid cancer who suffered from the Chernobyl accident in comparison with groups of patients from "clear" and radiation-exposed regions of Ukraine was made. Data on 294 patients with the positive effect of combined treatment were analysed. The group of victims from the Chernobyl accident differed from other groups of patients in larger amount of men, younger age and a predomination of patients with papillary carcinoma, metastases to the regional lymph nodes and lungs. The difference in the efficiency of radioiodine therapy in various groups of patients was not found. The tactics of the combined treatment of patients with differentiated thyroid cancer who suffered from the Chernobyl accident should not differ from the tactics of treatment of spontaneous cancer, if adequate individual planning of radioiodine therapy is used.

Key words: differentiated thyroid cancer, radioiodine therapy, victims of the Chernobyl accident.

ВПЛИВ ЗОВНІШНЬОГО ОПРОМІНЕННЯ НА ЗНАЧЕННЯ T_{ef} ІЗ ЗАЛИШКОВОЇ ТКАНИНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ЧАС РАДІОЙОДТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

О. В. Козак, Б. Ф. Сипюта

Інститут онкології АМН України, 03022 Київ, Україна

Доцільність використання дистанційної променевої терапії під час лікування хворих на диференційований рак щитоподібної залози залишається дискусійною. Аналіз зміни кінетичних параметрів виведення радіоїоду із залишкової тканини щитоподібної залози після зовнішнього опромінення може сприяти вирішенню цієї проблеми. Метою роботи було порівняння T_{ef} із залишкової тканини щитоподібної залози під час радіоїодтерапії у хворих після зовнішнього опромінення ділянки ший з T_{ef} у хворих без зовнішнього опромінення.

70 хворих тільки із залишковою тканиною щитоподібної залози проходили лікування радіоїодом після тиреоїдектомії. Введені ^{131}I -активності набували значень від 1100 МБк до 4500 МБк. Хворі були розділені на дві групи: 1) без попередньої дистанційної променевої терапії – 49 хворих; 2) з дистанційною променевою терапією від 25 до 50 Гр на ділянку ший, надключичні лімфовузли та верхню третину середостіння (4-6 міс перед радіоїодтерапією) – 21 хворий.

Кінетику виведення радіоїоду простежували у перші 4 доби після початку лікування на підставі математичного аналізу сцинтиграм під час першого курсу ^{131}I -терапії. Рандомізацію пацієнтів проводили за методом Монте-Карло.

Середнє значення T_{ef} в дослідних групах набувало значень: 2,90 діб (SD=2,2 доби) – в групі 1, 3,87 діб (SD=2,5 доби) – в групі 2. У рандомізованих групах пацієнтів T_{ef} в залишковій тканині щитоподібної залози осіб першої групи було нижчим, ніж в другій в усьому діапазоні введених активностей радіоїоду. Отже, зовнішнє опромінення залишкової тканини щитоподібної залози призводить до уповільнення виведення ізотопу.

Внаслідок того, що при послідовних курсах радіоїодтерапії T_{ef} зменшується у всіх пацієнтів, можна зробити припущення, що дистанційна променева терапія діє на судини більшою мірою, ніж на клітини паренхіми, створюючи гіпоксичні клітини з більшою радіорезистентністю, які ускладнюють подальше лікування радіоїодом. Ця радіорезистентність не компенсується збільшенням значення поглинутої дози за рахунок збільшення T_{ef} .

Ключові слова: рак щитоподібної залози, радіоїодтерапія, зовнішня променева терапія.

Внаслідок повільного росту папілярного раку щитоподібної залози (ЩЗ) та відсутності вірогідного аналізу груп пацієнтів після променевої терапії по відношенню до контрольної групи значення дистанційної променевої терапії (ДПТ) важко оцінити в моніторингу пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози [1-3]. М. Tubiana [4] та М. Schlumberger [5] вказують на безпосередній ефект післяопераційної ДПТ при диференційованому раку щитоподібної залози. Ці автори вважають за необхідне застосування післяопераційної променевої терапії для нерадикально проведених операцій. Х.Л. Wu та інші [6] простежили групу 405 пацієнтів, які отримували і не отримували післяопераційну ДПТ. Було зроблено висновок, що ДПТ не підвищує виживання хворих на диференційований рак ЩЗ.

Останнє питання, яке залишається не вирішеним, стосується вибору застосування ДПТ чи радіоїоду після тиреоїдектомії. О.Н. Shaheen [7] наполягає на післяопераційній ДПТ для тих папілярних та фолікулярних форм раку ЩЗ, які слабо накопичують радіоїод та для низькодиференційованих форм. Але доцільність застосування післяопераційної ДПТ при лікуванні хворих на ди-

ференційований рак ЩЗ залишається предметом дискусії. Аналіз зміни кінетичних параметрів виведення ^{131}I після зовнішнього опромінення може допомогти у вирішенні питання про застосування ДПТ після тиреоїдектомії.

Метою роботи було порівняння T_{ef} із залишкової тканини ЩЗ під час радіойодтерапії у хворих після зовнішнього опромінення ділянки шиї з T_{ef} у хворих без зовнішнього опромінення.

Матеріали та методи

70 хворих проходили лікування радіойодом після тиреоїдектомії. У всіх хворих під час лікування сцинтиграфічно визначалася лише залишкова тканина ЩЗ. Введені ^{131}I -активності набували значень від 1100 МБк до 4500 МБк. Хворі були розділені на дві групи: 1) без попередньої ДПТ – 49 хворих; 2) з ДПТ від 25 до 50 Гр на ділянку шиї, надключичні лімфовузли та верхню третину середостіння (4-6 міс перед радіойодтерапією) – 21 хворий.

Виміри проводили на гамма-камері MB 6200 (Угорщина) на матриці 64x64 через 24 год після початку лікування протягом перших 4 дб. Кінетика виведення радіойоду була простежена лише для першого курсу лікування внаслідок того, що ці показники змінюються при подальших курсах.

На сцинтиграфічному зображенні визначали зону зацікавленості (ROI) над залишковою тканиною ЩЗ в місці максимального накопичення радіойоду. N_1 - кількість імпульсів за хвилину в цій зоні зацікавленості. Над плечем хворого будувалася ROI і знімали середню кількість імпульсів за хвилину – N_0 (фонове значення). Визначали значення $N = N_1 - N_0$. У всіх хворих N набувало максимального значення через 24 год після початку лікування. Припускаючи, що виведення радіойоду із залишкової тканини ЩЗ відбувається за експоненціальним законом, знаходили T_{ef} . T_{ef} – це час, за який кількість радіойоду в залишковій тканині ЩЗ зменшується вдвічі.

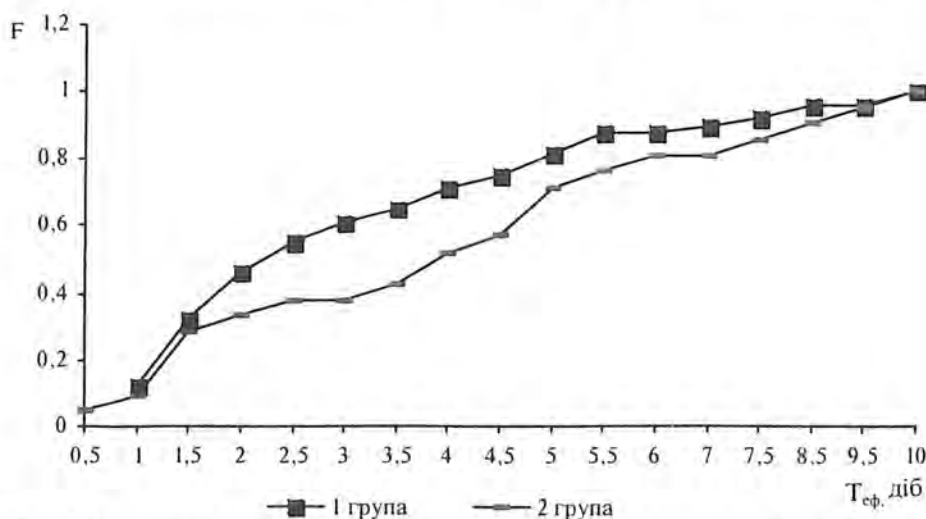
Рандомізацію хворих проводили методом Монте-Карло. Будували кумуляційну криву [8], яка вказує імовірність того, що T_{ef} набуде значення не вищого заданого. За допомогою таблиці випадкових чисел була зроблена вибірка 15 хворих у двох групах незалежно.

Діапазон введених активностей радіойоду був розділений на інтервали [9], на кожному з яких знаходили середнє значення T_{ef} для тих хворих, які приймали активності в даному інтервалі. В цих інтервалах порівнювали значення T_{ef} для обох груп.

Результати

Середнє значення T_{ef} із залишкової тканини ЩЗ в дослідних групах набувало значень: 2,90 дб (SD=2,2 доби) – в групі 1, 3,87 дб (SD=2.5 доби) – в групі 2 (P=0,06).

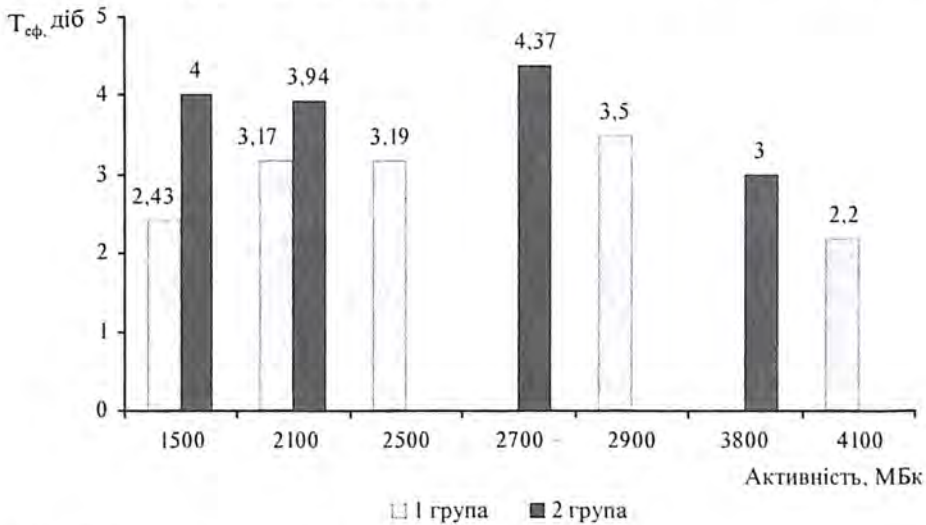
Кумулятивні криві для двох груп пацієнтів наведені на мал. 1. Значення ординати F визначає імовірність того, що значення T_{ef} буде нижчим або дорівнює



Мал. 1. Кумулятивні криві для T_{ef} із залишкової тканини щитоподібної залози для двох груп хворих.

ватиме значенню на осі абсцис. Видно, що в групі, яка не проходила дистанційну променевою терапію, кумулятивна крива знаходиться вище кривої для групи хворих, які проходили ДПТ. Тобто, імовірність того, що T_{ef} в першій групі буде меншим, ніж в другій групі, більша на всьому діапазоні значень T_{ef} .

Порівняння середніх значень T_{ef} в кожному інтервалі введених активностей радіойоду представлено на мал.2.



Мал. 2. Середні значення T_{ef} для двох груп в різних діапазонах введених активностей радіойоду.

Для всіх інтервалів середні значення T_{ef} для першої групи хворих нижчі за середні значення в другій групі.

Для перевірки наведених даних була проведена рандомізація хворих згідно кумулятивних кривих для обох груп. За таблицею випадкових чисел [9] було вибрано 15 чисел і знайдені відповідні значення T_{ef} .

Після рандомізації середні значення T_{ef} набували значень: 2,52 діб ($SD=2,68$ діб) – у першій групі, 3,59 діб ($SD=2,28$ діб) – в другій групі ($P=0,09$).

Таким чином, можна зробити висновок, що зовнішнє опромінення уповільнює виведення радіойоду із залишкової тканини ЩЗ.

Обговорення

При послідовних курсах радіойодтерапії T_{ef} зменшується [10]. Це можна пояснити частковою абляцією залишкової тканини або пригніченням її функціональної здатності. Збільшення T_{ef} після зовнішнього опромінення наводить на думку, що підведені середні дози в 40 Гр діють безпосередньо на кровоносні судини, а не на клітини паренхіми, створюючи гіпоксичні клітини з вищою радіорезистентністю. Результати спостереження хворих після ДПТ указують на те, що вони в середньому проходять більше курсів радіойодтерапії [1]. Поглинуті (в основному, за рахунок β -опромінення) дози, необхідні для абляції тиреоїдного залишку, в середньому дорівнюють 300 Гр і можуть сягати 1000 Гр [10]. Ці значення значно перевищують дози, що визначають рівень толерантності судин [11].

Можливо, що саме збільшення радіорезистентності клітин паренхіми внаслідок гіпоксії ускладнює подальше лікування радіойодом. Ця радіорезистентність не компенсується збільшенням поглинутої в тиреоїдному залишку дози за рахунок збільшення T_{ef} .

Література

1. Чеботарова Е.Д., Шишкіна В.В., Синюта Б.Ф. та ін. Порівняльна оцінка кінетики радіойодтерапії у хворих на диференційований рак щитовидної залози, які отримували і не отримували променеви терапію // УРЖ. 1999, N 1, 101-102.
2. Simpson W.J.K. Radiotherapy in thyroid cancer // Can. Med. Assoc. J. 1975, 113, 115-118.
3. Snyder J., Gorman C., Scanlon P. Thyroid remnant ablation. Questionable pursuit of all defined goal // J. Nucl. Med. 1983, 24, 659-665.
4. Tubiana M., Haddad E., Schlumberger M. et al. External beam radiation in thyroid cancer // Cancer. 1985, 55, 2062-2070.
5. Schlumberger M., Parmentier C., De vathaire F., Tubiana M. ¹³¹I and external radiation treatment of local and metastatic thyroid cancer // In: Thyroid Disease. S.A.Falk (ed.), New York, 1990, 537-552.
6. Wu X.L., Hu Y.H., Li Q.H. et al. Value of postoperative radiotherapy for thyroid cancer// Head and Neck Surg. 1987, N 10, 107-112.
7. Shaheen O.H., Management of thyroid tumors invading adjacent structures // Head and Neck Cancer. Amsterdam: Elsevier, 1993, 3, 911-920.
8. Turner J.C. Principal lectures in mathematics leeds polytechnic. New York.: The English Universities Press Ltd, 1970. 429 p.
9. Sokal R.R., Rohlf F.J. Biometry. The principles and practice of statistics in biological research. San Francisco: Lectures in Mathematics, 1969. 776 p.
10. Hadjieva T. Quantitative approach to radioiodine ablation of thyroid remnants following surgery for thyroid cancer // Radiobiol. Radiother. 1985, 26, 819-823.
11. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 462 с.

Влияние внешнего облучения на значение $T_{\text{эф}}$ из остаточной ткани щитовидной железы во время радиоiodтерапии больных с дифференцированным раком щитовидной железы

О.В.Козак, Б.Ф.Синюта

Институт онкологии АМН Украины, 03022 Киев, Украина

Целесообразность использования дистанционной лучевой терапии у больных с дифференцированным раком щитовидной железы остается дискуссионной. Анализ изменения кинетических параметров в остаточной ткани щитовидной железы после внешнего облучения может помочь в решении этого вопроса. Целью работы было сравнение $T_{\text{эф}}$ в тиреоидном остатке у больных, получавших и не получавших дистанционную лучевую терапию.

70 больных только с остаточной тканью щитовидной железы проходили лечение радиоiodом после тиреоидэктомии. Введенные активности ¹³¹I принимали значение от 1100 до 4500 МБк. Больные были разделены на две группы: 1) без дистанционной лучевой терапии – 49 больных, 2) с дистанционной лучевой терапией от 25 до 50 Гр на область шеи, надключичные лимфоузлы и верхнюю треть средостения – 21 больной.

Кинетику выведения радиоiodа прослеживали первые 4 сутки после начала лечения на основании математического анализа скинтиграмм во время первого курса радиоiodтерапии. Рандомизация пациентов проходила методом Монте-Карло.

Среднее значение $T_{\text{эф}}$ приняли значение: 2,90 суток ($SD=2,2$ суток) – в группе 1, 3,87 суток ($SD=2,5$ суток) – в группе 2. Таким образом, внешнее облучение остаточной ткани щитовидной железы приводит к замедлению выведения радиоiodа. Вследствие того, что при последовательных курсах радиоiodтерапии $T_{\text{эф}}$ уменьшается у всех пациентов, можно сделать предположение, что дистанционная лучевая терапия действует на сосуды в большей степени, чем на клетки паренхимы, создавая гипоксичные клетки, что усложняет дальнейшее лечение радиоiodом. Эта радиорезистентность не компенсируется увеличением поглощенной дозы, связанной с увеличением $T_{\text{эф}}$.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, радиоiodтерапия, внешняя лучевая терапия

The effect of external irradiation on T_{ef} in the thyroid remnants upon I^{131} treatment of patients with differentiated thyroid cancer

O.V.Kozak, B.F.Sinuta

Ukrainian Research Institute of Oncology of ams, 03022 Kyiv, Ukraine

The use of external irradiation in the treatment of patients with differentiated thyroid cancer is still under consideration. The aim of the study was to compare T_{ef} in the thyroid remnants in patients with and without external irradiation prior to radioiodine treatment.

70 patients with the thyroid remnants only were treated by I^{131} after thyroidectomy. Patients were divided into two groups: 1-without external irradiation – 49 patients, 2 – with external irradiation (25-50 Gy) – 21 patients. I^{131} activities administered ranged from 1100 to 4500 MBq. I^{131} kinetics was followed daily during first 4 days after the beginning of the treatment on the basis of mathematical analysis of scintigraphy. Only the first course of the treatment was included in the study. T_{ef} was calculated under the assumption of exponential excretion. Values of T_{ef} amounted to: 2.9 days (SD=2.2) in group 1 and 3.87 days (SD=2.5) in group 2. T_{ef} in group 1 was shown to be less than in group 2 in each interval of activity administered. Randomization of patients was made by Monte-Carlo technique upon cumulative curve of T_{ef} distribution.

External irradiation resulted in slowing down of I^{131} excretion in thyroid remnants.

Since after the consecutive courses of I^{131} treatment T_{ef} decreases in all patients under study the suggestion could be made that external irradiation affects blood vessels more than parenchima cells leading to hypoxic and more radioresistant cells.

Key words: *thyroid cancer, radioiodinotherapy, external radiotherapy.*

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АМАРИЛУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2

В.В. Корначов, А.В. Ковальчук, Т.І. Корначова, І.О. Мосендз

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

Наводяться результати клінічних випробовувань ефективності і безпечності застосування Амарилу (гліметіриду) – похідного сульфонілсечовини III генерації. Встановлена диференційована терапевтична цукрознижуюча дія препарату в залежності від рівня інсулінемії. Одержані дані свідчать про наявність певних переваг Амарилу перед існуючими цукрознижуючими препаратами II генерації і доцільність його використання в клінічній діабетології.

Ключові слова: Амарил, гліметірид, цукровий діабет типу 2, інсулінемія, глікемія, вторинна сульфаніламідорезистентність.

Значна розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) типу 2 зумовлює важливість і актуальність проблеми успішного лікування цієї недуги. Протягом багатьох років з метою компенсації гіперглікемії застосовуються похідні сульфонілсечовини як пероральні цукрознижуючі препарати. Останнім часом було синтезовано цілий ряд нових похідних сульфонілсечовини, які використовувались в менших дозах, мали менш виражені побічні дії при значно збільшеній гіпоглікемізуючій ефективності (препарати II генерації). Проте сучасні вимоги до цукрознижуючих препаратів більш жорсткі – препарат має поєднувати в собі значну гіпоглікемізуючу активність при мінімальній дозі та кількості прийомів з максимальною безпечністю і нешкідливістю при використанні. Неабияке значення мають і переваги фармакокінетичного профілю. Вказаним вимогам відповідає відносно новий препарат – представник III генерації сульфаніламідних цукрознижуючих засобів гліметірид, який випускається компанією “Авентіс” під торгівельною назвою “Амарил”.

Результати мультицентричних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень гліметіриду у пацієнтів з ЦД типу 2 свідчать, що при його застосуванні збільшується рівень постпрандіального інсуліну і С-пептиду. При цьому базальні рівні С-пептиду і інсуліну не мають вірогідного підвищення [1]. Клінічні випробовування на більше ніж 2000 пацієнтів з ЦД типу 2 довели, що для гліметіриду характерним є поєднання швидкого початку дії з тривалим гіпоглікемізуючим впливом, який дозволяє приймати препарат один раз на добу. Задовільні результати застосування гліметіриду порівняно з традиційними похідними сульфонілсечовини досягаються при призначенні значно меншої дози Амарилу – за рахунок більш значного екстрапанкреатичного впливу і секреції меншої кількості інсуліну [2]. Ефективна добова доза препарату становить від 1 до 8 мг й може застосовуватись як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими цукрознижуючими засобами, чи як доповнення до інсулінотерапії у випадках вторинної сульфаніламідорезистентності [3, 4].

Перелічені переваги дають можливість призначати гліметірид фізично активним особам та хворим похилого віку. Насамперед це пов'язано зі значно меншим ризиком виникнення гіпоглікемій при застосуванні гліметіриду, а також з відсутністю негативного впливу на АТФ-залежні K^+ -канали в гладком'язових волокнах коронарних судин та кардіоміоцитах на відміну від по-

хідних сульфонілсечовини II генерації [5-7]. Наведені факти свідчать про високий ступінь безпеки лікування глімеперидом.

Метою наших досліджень було вивчення особливостей гіпоглікемічної дії цього препарату з урахуванням специфіки його фармакодинаміки.

Матеріали і методи

Проводилось відкрите рандомізоване обмежене клінічне випробовування препарату Амарил у відділенні клінічної фармакології. Під спостереженням перебувало 28 хворих на інсулін-незалежний цукровий діабет (13 чоловіків, 15 жінок) віком від 39 до 73 років. Серед них пацієнтів з підвищеною масою тіла було 8 (ІМТ від 26 до 30 $\text{кг}/\text{м}^2$), з різними ступенями ожиріння – 10 (ІМТ від 31 до 44 $\text{кг}/\text{м}^2$), з нормальною масою тіла – 10 осіб (ІМТ 25 $\text{кг}/\text{м}^2$ і менше). Тривалість діагностованого ЦД складала від одного місяця до 28 років. До призначення Амарилу троє хворих не одержували будь-якої пероральної цукрознижуючої терапії, решта – попередньо приймали глібенкламід. На момент госпіталізації більшість хворих знаходились у стані декомпенсації вуглеводного обміну, а 10 пацієнтів – у стані субкомпенсації.

До початку дослідження і після його закінчення всім хворим проводилось клінічне й лабораторне обстеження з визначенням загальноклінічних аналізів крові й сечі, основних біохімічних параметрів. Визначення показників глікемії проводилось глюкозооксидазним методом, глюкозурії – поляриметричним методом; базальний імунореактивний інсулін визначали за допомогою наборів "Insulin IRMA kit", які виключають можливість перехресної реакції з проінсуліном і С-пептидом, а також можливість визначення комплексу інсулін-антитіло. Використання цього методу дозволяє виявити хворих, у яких концентрація інсуліну знижена, в той час як при використанні RIA-методу у тих самих хворих визначається підвищений рівень гормону за рахунок перехресних реакцій з проінсуліном (особливо з проміжними його формами). В наших дослідженнях показники рівня інсуліну відображають його дійсну концентрацію. У деяких хворих вміст інсуліну був знижений, що можна пояснити відносною інсуліновою недостатністю або зниженням синтезу інсуліну за рахунок підвищеного рівня проінсуліну, який може викликати інсулінорезистентність, зв'язуючись з рецепторами інсуліну.

Показники лабораторних досліджень визначали до та після закінчення курсу лікування і в подальшому опрацьовували статистично з використанням t-критерію Стьюдента та визначенням показника вірогідності різниці (P). Різниця показників вважалася вірогідною при значенні $P < 0,05 - 0,001$.

Призначений в індивідуальних дозах Амарил хворі приймали протягом місяця на тлі супутньої терапії, що, як правило, використовується для лікування діабетичних мікро- й макроангіопатій, нейропатій, дозволена протоколом випробовувань й не впливає на показники вуглеводного обміну.

Результати та їх обговорення

При аналізі отриманих результатів всі хворі були розділені на три основні групи в залежності від початкового (на момент включення в дослідження) рівня інсулінемії:

- група I (15 пацієнтів) з гіпоінсулінемією,
- група II (4 пацієнти) з нормоінсулінемією,
- група III (9 пацієнтів) з гіперінсулінемією.

Більшість пацієнтів групи I складала чоловіки. Характерним для групи хворих з гіпоінсулінемією є нормальні показники маси тіла. ІМТ (індекс Кетля) у цих пацієнтів становив в середньому $26,12 \pm 1,29 \text{ кг}/\text{м}^2$. Тривалість цукрового діабету у хворих цієї групи становила в середньому $8,0 \pm 1,92$ років. До того ж, у групу з гіпоінсулінемією входили троє пацієнтів з вперше виявленим ЦД.

Для хворих цієї групи було характерним зниження рівня інсуліну крові на початок дослідження, яке в середньому становило $39,47 \pm 5,99 \text{ пмоль}/\text{л}$ (від 12,9 до 70,2 $\text{пмоль}/\text{л}$). Однією з причин гіпоінсулінемії у хворих на ЦД типу 2 може бути ураження острівців підшлункової залози з наступною їх деструкцією. Крім того, одним з варіантів гіпоінсулінемії при ЦД типу 2 вважається зниження чутливості глюкорецепторів β -клітин до природних стимуляторів, що й призводить до зниження синтезу та секреції інсуліну. Перелічені дві причини можуть призводити до зниження рівня інсуліну на початкових стадіях захворювання. Гіпоінсулінемія також може бути наслідком довготривалого призна-

чення сульфаніламідних препаратів, виснажуючих підшлункову залозу. Після прийому Амарилу протягом місяця рівень інсуліну в цій групі вірогідно зріс і становив в середньому $62,36 \pm 8,93$ пмоль/л (від 21,0 до 146,6 пмоль/л), $P < 0,05$. Природно, що зростання рівня інсулінемії у групі I супроводжувалось вірогідним зниженням базальної та постпрандіальної глікемії, глюкозурії і досягненням стану компенсації вуглеводного обміну (табл. 1).

Проте серед 15 пацієнтів з гіпоінсулінемією на початок дослідження виявлено три випадки тенденції до подальшого зниження рівня інсуліну після місячного лікування Амарилом, а саме: рівень інсулінемії до лікування становив $61,5 \pm 14,75$ пмоль/л, а після терапії Амарилом – $45,16 \pm 10,94$ пмоль/л, $P > 0,05$. Подальше зменшення рівня інсуліну можливе з двох причин:

- прогресуюче виснаження острівцевих клітин підшлункової залози з наступним розвитком потреби в інсуліні, що буде вимагати в майбутньому комбінованої цукрознижуючої терапії Амарилом та інсуліном;

- більш “економне використання” наявних резервів інсуліну за рахунок посилення його дії на периферії.

Враховуючи, що отримано позитивний терапевтичний ефект Амарилу у вищезгадуваних трьох хворих без призначення інсуліну, можна стверджувати, що спрацював механізм “економного використання”.

Група II складалася з 4 хворих (2 чоловіки і 2 жінки), що мали підвищений ІМТ, в середньому – $30,2 \pm 3,63$ кг/м² і дещо більшу тривалість цукрового діабету – $10,17 \pm 5,05$ років.

Перед дослідженням рівень інсулінемії в цій групі хворих становив $119,52 \pm 18,66$ пмоль/л, а після місячного прийому Амарилу не зазнав суттєвих змін ($148,97 \pm 26,28$ пмоль/л, $P > 0,5$). При цьому рівень базальної глікемії вірогідно знизився до практично нормального, а рівень постпрандіальної глікемії зменшився до рівня компенсації, що пояснюється тривалою екстрапанкреатичною дією Амарилу (табл. 2).

Група III складалася з 9 хворих на цукровий діабет типу 2, що мали різні ступені ожиріння (ІМТ складав $34,25 \pm 2,0$ кг/м²). До групи входило 8 жінок та 1 чоловік. Тривалість цукрового діабету у хворих цієї групи становила $9,8 \pm 2,7$ років.

При обстеженні виявлено, що у всіх хворих групи III рівень інсулінемії на початку лікування становив у середньому $282,42 \pm 19,04$ пмоль/л, а після прийому Амарилу протягом місяця – $276,02 \pm 40,64$ пмоль/л ($P > 0,5$). Одночасно в групі III (гіперінсулінемія) було виявлено 3 випадки зниження рівня інсулінемії після місячного прийому Амарилу з $290,45 \pm 17,15$ пмоль/л до $119,75 \pm 5,55$ пмоль/л, $P < 0,05$. Незважаючи на незмінний рівень інсулінемії, мало місце статистичне зниження базальної і постпрандіальної глікемії та глюкозурії до компенсації, як наслідок послаблення інсулінорезистентності за рахунок екстрапанкреатичної дії препарату та зменшення клінічних проявів вторинної сульфаніламідорезистентності (табл. 3).

Таким чином, при аналізі наведених даних встановлена здатність Амарилу:

- вірогідно підвищувати рівень інсуліну крові у хворих з початковою гіпоінсулінемією, сприяючи компенсації вуглеводного обміну;

- досягати компенсації цукрового діабету у пацієнтів з нормоінсулінемією, не викликаючи при цьому суттєвого підвищення рівня інсуліну;

- сприяти компенсації вуглеводного обміну у хворих з гіперінсулінемією за рахунок зниження інсулінорезистентності на тлі незмінного рівня інсулінемії, а у частини обстежених і вірогідного її зниження.

Отже, встановлена диференційована терапевтична цукрознижуюча дія Амарилу в залежності від рівня інсулінемії. Чим вищий рівень інсуліну крові, тим менша стимулююча активність препарату, спрямована на збільшення секреції гормону.

Таблиця 1. Показники інсулінемії, глікемії натще і постпрандіальної та глюкозурії у хворих на ЦД типу 2 групи I (n=16)

Час обстеження	Інсулін, пмоль/л (n=13)	Глікемія натще, ммоль/л	Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	Глюкозурія, г/л	ІМТ, кг/м ²
До лікування	39,47±5,99	13,13±0,93	14,14±1,02	34,39±5,15	26,12±1,29
Після лікування	62,36±8,93	7,4±2,17	9,6±0,69	11,86±2,82	
P	< 0,05	< 0,01	<0,001	<0,01	

Таблиця 2. Показники інсулінемії, глікемії натще і постпрандіальної та глюкозурії у хворих на ЦД типу 2 групи II (n=4)

Час обстеження	Інсулін, пмоль/л	Глікемія натще, ммоль/л	Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	Глюкозурія, г/л	ІМТ, кг/м ²
До лікування	119,52±18,66	9,17±2,02	12,5±2,58	16,0±9,4	30,2±3,63
Після лікування	148,97±26,28	5,45±0,40	7,57±1,19	6,25±3,14	
P	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	

Таблиця 3. Показники інсулінемії, глікемії натще і постпрандіальної та глюкозурії у хворих на ЦД типу 2 групи III (n=9)

Час обстеження	Інсулін, пмоль/л	Глікемія натще, ммоль/л	Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	Глюкозурія, г/л	ІМТ, кг/м ²
До лікування	282,42±19,04	11,14±1,4	11,45±1,0	21,55±5,08	34,25±2,0
Після лікування	276,02±40,64	6,38±0,63	7,33±0,75	4,1±1,51	
P	> 0,5	< 0,01	> 0,15	< 0,01	

Цікаво, що доза Амарилу, при якій досягалась компенсація діабету, незначним чином відрізнялась одна від одної в різних групах. В групі I (гіпоінсулінемія) попередня доза глібенкламід становила 13,57±1,99 мг/добу, а Амарилу – 4,14±0,47 мг/добу, P<0,001. В групі II (нормоінсулінемія) доза глібенкламід досягала 13,33±1,67 мг/добу, а Амарилу – 3,33±0,67 мг/добу, P<0,001 і в групі III (гіперінсулінемія), відповідно, – 16,67±1,44 мг/добу й 4,33±0,69 мг/добу, P<0,001. У всіх трьох групах ефективна терапевтична доза, яка давала можливість досягти стану компенсації, становила близько 3,93±0,3 мг/добу (P<0,001) і була значно меншою від попередньо вживаної дози глібенкламід. Ймовірно, це пояснюється особливостями механізму дії Амарилу на β-клітини – властивістю зв'язуватися з субодиноцею рецептора сульфонілсечовини з меншою молекулярною масою – 65 кДа, на відміну від глібенкламід, що утворює зв'язок з субодиноцею рецептора масою 140 кДа [8].

Встановлено, що секреція інсуліну острівцями підшлункової залози під час прийому сульфаніламідних препаратів знижується на 1-4% за рік і може призводити до розвитку вторинної сульфаніламідорезистентності (ВСР), яка в залежності від функціонального стану залози та перебігу захворювання може розвиватися через 3-25 років від початку застосування препарату. Також встановлено, що препарати сульфонілсечовини різною мірою призводять до розвитку ВСР. Тому, коли вже виникла сульфаніламідорезистентність (доза глібенкламід 15-20 мг/добу) і, особливо, коли існує загроза розвитку абсолютної сульфаніламідорезистентності, але ще залишились резервні можливості (декомпенсація вуглеводного обміну при дозі глібенкламід 10-15 мг/добу), доцільно проводити компенсацію в інсулінозберігаючому режимі, що дозволить

значно подовжити період до розвитку абсолютної сульфаніламідорезистентності у порівнянні з глібенкламідом. Тому при виникненні відносної ВСР до одного препарату, інший ще може давати позитивний цукрознижуючий ефект. Наймовірніше розвиток ВСР слід очікувати від глібенкламіду – препарату, якому властива надлишкова стимуляція підшлункової залози. Амарил, навпаки, відноситься до інсулінзберігаючих препаратів, коли спостерігається економна стимуляція секреції інсуліну. Таким чином, подовжується період прийому хворими таблетованих цукрознижуючих середників при досягненні позитивного метаболічного контролю до виникнення потреби в додатковому призначенні інсуліну.

Звертає на себе увагу наступний факт. У трьох пацієнтів з початковою гіпоінсулінемією, що приймали протягом місяця Амарил, виявлена тенденція до підвищення у них рівня інсулінемії з компенсацією вуглеводного обміну за період вживання препарату. Проте після припинення місячного застосування Амарила і відновленні прийому глібенкламіду рівень інсулінемії знову значно знизився, що й призвело до наступної декомпенсації діабету і вимушеного призначення інсуліну (табл. 4). Безперечно, застосування Амарила в таких випадках дозволяє досягти компенсації цукрового діабету і дещо затримати призначення інсулінотерапії у хворих з гіпоінсулінемією.

Таблиця 4. Рівень інсулінемії у хворих на ЦД типу 2 (група І) до та після місячного лікування Амарилом і через 6 міс подальшого прийому глібенкламіду

Статистичний показник	Інсулін до лікування, пмоль/л	Інсулін після лікування Амарилом, пмоль/л	Інсулін через 6 міс відновлення прийому глібенкламіду
M±m	52,16±15,7 (n=3)	94,46±26,9 (n=3)	37,97±14,48 (n=3)
P		P ₁ >0,2	P ₂ <0,02

Примітка: P₁ – вірогідність різниці інсулінемії до та після місячного лікування Амарилом; P₂ – вірогідність різниці інсулінемії після місячного лікування амарилом та через 6 міс наступного прийому глібенкламіду.

При аналізі рівня глікемії натще звертає на себе увагу те, що цей показник був найвищим серед пацієнтів групи з гіпоінсулінемією. Можна висловити припущення, що гіпоінсулінемія є наслідком прогресування аутоімунної деструкції підшлункової залози й, відповідно, хронічного токсичного впливу надмірного рівня глюкози [9, 10]. Підвищена постпрандіальна глікемія у цієї групи хворих викликана значним зниженням секреції ендогенного інсуліну.

Помірна гіперглікемія у хворих групи ІІІ (гіперінсулінемія) є наслідком основного дефекту – зменшення чутливості до інсуліну на рівні периферії й розвитком інсулінорезистентності на рівні рецепторних чи пострецепторних механізмів [11].

Лише у осіб з нормоінсулінемією базальна глікемія мала найнижчий рівень до лікування, а після прийому Амарила знизилася до практично нормального рівня. Ймовірно, в даному випадку первинним є дисфункція β-клітин підшлункової залози [12], а застосування Амарила підвищило їх функціональну здатність, що й зумовило успішність терапії.

Безпечність прийому препарату Амарил оцінювалася на основі суб'єктивних скарг, даних клінічного обстеження органів і систем пацієнтів з урахуванням динаміки лабораторних показників, наявності та характеру побічних явищ.

При проведенні клінічних досліджень препарату Амарил зафіксовано виникнення у однієї пацієнтки наприкінці випробовування епізоду гіпоглікемії з рівнем глюкози натще 2,86 ммоль/л, що супроводжувалось раптовим відчут-

тям голоду, тремтінням, затерпанням кінчика язика, легкою пітливістю та слабкістю, які зникли при вживанні їжі із збільшеним вмістом вуглеводів. Гіпоглікемія була легкою і в подальшому зумовила вторинну корекцію дози Амарилу в бік її зменшення. Наведений випадок склав 3,5% від загальної кількості хворих в дослідженні. Отримані дані повністю збігаються з літературними, що вказує на значно нижчий ризик виникнення гіпоглікемії при прийомі Амарилу порівняно з глібенкламідом [2, 6].

Відомо, що препарати сульфонілсечовини спричиняють побічні негативні дії на серцево-судинну систему [13]. Проте при оцінці функціонального стану серцево-судинної системи на рівні цілісного організму при вживанні Амарилу не виявлено будь-якої негативної динаміки клінічних симптомів чи даних лабораторного та інструментального обстеження.

Висновки

1. Встановлена висока гіпоглікемізуюча ефективність препарату Амарил (глімепірид) при лікуванні хворих цукровим діабетом типу 2 з нормальною чи підвищеною масою тіла, про що свідчить вірогідне зниження глікемії натще і постпрандіальної та глюкозурії.

2. Встановлений диференційований терапевтичний вплив на рівень інсулінемії в залежності від його початкового значення.

3. Відмічений високий ступінь безпечності застосування Амарилу, низький відсоток виникнення гіпоглікемії (3,5%), а також повна відсутність у зазначеної кількості хворих гематологічних, дерматологічних чи гастроентерологічних видів побічних дій.

4. Одноразове вживання добової дози Амарилу створює ідеальні умови для дотримання режиму лікування.

Література

1. Schade D.S., Jovonovic L., Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful // *J. Clin. Pharmacol.* 1998, **38**, N 7, 636-641.
2. Roskamp R., Wernicke-Panten K., Draeger E. Clinical profile of the novel sulfonylurea glimepiride // *Diab. Res. Clin. Pract.* 1996, **31** (Suppl.), 33-42.
3. Campbell R.K. Glimepiride: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Ann. Pharmacother.* 1998, **32**, N 10, 1044-1052.
4. Riddle M.C., Schneider J. Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepirid versus insulin alone. Glimepiride Combination Group // *Diabetes Care.* 1998, **21**, N 7, 1052-1057.
5. Veneman T.F., Tack C.J., van Haeften T.W. The newly developed sulfonylurea glimepiride: a new ingredient, an old recipe // *Neth. J. Med.* 1998, **52**, N 5, 179-186.
6. Draeger E. Clinical profile of glimepiride // *Diab. Res. Clin. Pract.* 1995, **28** (Suppl.), 139-146.
7. Rosenkranz B., Profozic V., Metelko Z. et al. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment // *Diabetologia.* 1996, **39**, N 12, 1617-1624.
8. Kramer W. et al. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulphonylurea receptor. II. Photoaffinity labelling of a 65 kDa protein by [³H] glimepiride // *Biochim. Biophys. Acta.* 1991, **1191**, 278-290.
9. Robertson R.P., Olson L.K., Zhang H.J. Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization: a new message from the insulin gene // *Diabetes.* 1994, **43**, 1085-1089.
10. Балаболкин М.И. *Диабетология.* М.: Медицина, 2000. 672 с.
11. Аметов А.С., Грановская-Цветкова А.М., Казей Н.С. *Инсулиннезависимый сахарный диабет: основы патогенеза и терапии.* М., 1995. 64 с.
12. Gerich J. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity // *Endocr. Rev.* 1998, **19**, 491-503.

13. Huupponen R. Adverse cardiovascular effects of sulphonylurea drugs – clinical significance // *Medical Toxicology*. 1987, 2, 190-209.

Клиническая эффективность Амарила в лечении больных сахарным диабетом типа 2

В.В.Корпачев, А.В.Ковальчук, Т.И.Корпачева, И.А.Мосендз

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

Приводятся результаты клинических испытаний эффективности и безопасности применения Амарила (глимепирида) – производного сульфонилмочевины III генерации. Установлено дифференцированное терапевтическое сахароснижающее действие препарата в зависимости от исходного уровня инсулинемии. Полученные результаты свидетельствуют о наличии определенного преимущества применения Амарила среди существующих сахароснижающих препаратов и целесообразности его использования в клинической диабетологии.

Ключевые слова: Амарил, глимепирид, сахарный диабет типа 2, инсулинемия, гликемия, вторичная сульфаниламидорезистентность.

Clinical efficiency of Amaryl in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus

V.V.Korpachev, A.V.Kovalchuk, T.I.Korpacheva, I.A.Mosends

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

The results of clinical tests of the efficiency and safety of Amaryl (glimepiride) – sulphonylurea III generation derivative – are presented. Differentiated therapeutic effect of Amaryl on the initial insulinemia level has been established. The received data indicates Amaryl advantages over the existing hypoglycemic drugs and expediency of its use in clinical diabetology.

Key words: Amaryl, glimepiride, type 2 diabetes mellitus, insulinemia, glycemia, secondary resistance to sulphonylamides.

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ РИТМУ СЕРЦЯ ТА КОРОНАРНОГО КРОВООБІГУ У ЗНИЖЕННІ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

С.Т.Зубкова, С.Я.Варгачий

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

За допомогою кардіоінтервалографії при проведенні ортостатичної проби та велоергометрії обстежено 50 хворих на цукровий діабет зі збереженою (25 осіб) та зниженою (25 пацієнтів) толерантністю до фізичних навантажень. Виявлено, що у патогенезі її зниження провідну роль відіграє приспівання до існуючих вегетативних порушень серцевої регуляції змін коронарного резерву та розвиток ішемічної хвороби серця. Поява безбольової ішемії міокарда за відсутності гіпоглікемії відображає поєднання порушень вегетативної іннервації серця та стану його коронарних судин.

Ключові слова: цукровий діабет, дозовані фізичні навантаження, варіабельність серцевого ритму, безбольова ішемія міокарда.

Дозовані фізичні навантаження є важливою складовою комплексної терапії хворих на цукровий діабет [1-4]. Одним з основних показань до їх призначення при цукровому діабеті є фізіологічна реакція хворого на проведену велоергометрію та відсутність при цьому патологічної динаміки глікемії [5, 6].

Роботами дослідників виявлено зниження толерантності до фізичних навантажень у більшості хворих на цукровий діабет. Встановлено зв'язок цих порушень з метаболічними і гормональними змінами, зниженням гемодинамічного забезпечення, дихальною недостатністю [7-12]. Фізичну активність у хворих на цукровий діабет лімітує циркуляторна та тканинна гіпоксія, що прогресує за умов стресу, різновидом якого є фізичне навантаження, зниження адаптативних реакцій магістральних і містких судин та порушення вегетативної регуляції серцево-судинної системи [13, 14]. В цілому, ураження серця при цукровому діабеті як причина зниження толерантності до фізичних навантажень може бути як вазального (макроангіопатія, мікроангіопатія), так і екстравазального генезу (кардіальна нейропатія, міокардіодистрофія). Відомо, що при цьому міокардіодистрофія (кардіоміопатія) "в чистому вигляді" значної ролі не відіграє [15].

Останнім часом у зниженні толерантності до фізичних навантажень у хворих на цукровий діабет велика роль приділяється порушенням вегетативної регуляції серцево-судинної системи, що проявляються при обстеженні методом кардіоінтервалографії (КІГ) змінами варіабельності серцевого ритму (ВСР) [18]. За допомогою даного методу у поєднанні з велоергометрією (ВЕМ) чи тредмілом у хворих на цукровий діабет досліджується ефективність фізичних тренувань [16] та аналізуються нейрогенні механізми впливу динамічних фізичних навантажень різної інтенсивності [17].

Методологію досліджень ВСР було докладно висвітлено робочою групою Європейського кардіологічного товариства і Північноамериканського товариства з кардіостимуляції та електрофізіології у міжнародних стандартах [18], у методичних рекомендаціях МОЗ України [19], але ще не всі питання вирішено остаточно.

Відмічається, що дослідження діяльності вегетативної нервової системи за допомогою холтерівського моніторингу дає загальну картину вегетативного тону, але не дозволяє зрозуміти характер регуляторних відгуків на ті чи інші впливи при вивченні вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення діяльності серцево-судинної системи. Тому все більшу увагу дослідників привертає [20, 21] аналіз коротких ділянок кардіоінтервалограми, який обумовлює можливість проведення спектрального аналізу ритму серця при запису 100 RR-інтервалів, з обчислюванням частотних показників LF (0,04-0,15 Гц) та HF (0,15-0,4 Гц) для оцінки вкладів симпатичного і парасимпатичного відділів у вегетативний контроль при навантажувальних тестах.

Метою даного дослідження було визначення ролі стану вегетативної регуляції серцевого ритму та коронарного резерву у зниженні толерантності до фізичних навантажень хворих на цукровий діабет.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведене 50 хворим на цукровий діабет (43 пацієнти з 1-м та 7 осіб з 2-м типом) у віці від 17 до 69 років (середній вік – 39 ± 10 років), з тривалістю захворювання від 1 до 47 років, у стані компенсації вуглеводного обміну (добова глікемія – 6-10 ммоль/л за відсутності кетоацидозу). У обстежених хворих, за винятком двох випадків, підвищення артеріального тиску та ознак ІХС до фізичного навантаження не спостерігалось. Гіпоглікемічних станів при проведенні навантажувальних тестів зафіксовано не було.

Обстеження стану толерантності до фізичних навантажень проводилось за допомогою вітчизняного велоергометра з програмним забезпеченням ANALYZER-15 (КБ "Ергометр", Київ) за стандартною методикою ВООЗ згідно відповідних показань та протипоказань, з комп'ютерною обробкою даних. Визначення стану вегетативної регуляції серцевої діяльності здійснювалось за даними КІГ при допомозі ортостатичної проби (вегетативна реактивність) та велоергометрії (вегетативне забезпечення).

Базальний вегетативний тонус вивчався за змінами КІГ (100 комплексів R-R) після 10-хвилинного відпочинку у горизонтальному положенні. Перехід у вертикальне положення здійснювався протягом 3-5 с, одразу після чого запис ЕКГ поновлювався. Для вивчення вегетативного забезпечення серцевої діяльності до та після інтенсивного фізичного навантаження реєструвалась КІГ безпосередньо перед ВЕМ та через 5-7 хв після її закінчення у сидячому положенні хворого.

Вивчення вегетативної регуляції серцевої діяльності проводилось за змінами величин моди, амплітуди моди, варіаційного розмаху з допомогою обчисленого на їх основі індексу напруги (ІН), який відображає ступінь централізації керування серцевим ритмом (за міжнародними стандартами відповідає показнику HRV-індекс), та спектральних показників (LF – коливання низької частоти, котрі відображають переважно симпатичні впливи; HF – коливання високої частоти, вагусний контроль серцевого ритму; їх співвідношення відображає вегетативний баланс) [9, 10]. Оскільки відомо про послаблення парасимпатичних та посилення симпатичних впливів в процесі старіння, групи підбирались ідентичні за віком. Для виключення можливості змін вегетативної регуляції від часу доби та прийому їжі обстеження проводились через дві години після сніданку.

При дослідженні толерантності до фізичних навантажень аналізувались показники: відсоток належного максимального вжитку кисню (% НМВК), частота серцевих скорочень (ЧСС), подвійний добуток (ЧСС x АТ систолічний : 100) на піку навантаження (ПД), фізичний стан (за обсягом виконаного навантаження), стан коронарного резерву за даними ЕКГ і ПД.

При аналізі досліджень хворих було розподілено на дві групи: першу склали 25 пацієнтів без зниження толерантності до фізичних навантажень з відсотком належного максимального вжитку кисню $74,08 \pm 2,35\%$, з середнім віком – $41,42 \pm 14,0$ років; другу групу склали 25 хворих з відчутним зниженням толерантності до фізичних навантажень (НМВК – $51,6 \pm 8,37\%$), з середнім віком – $38,08 \pm 12,8$ років.

Результати та їх обговорення

За даними КІГ (табл.), у вихідному стані до проведення ортостатичної проби у більшості хворих на цукровий діабет 2-ї групи було виявлене вірогідне ($P < 0,05$) переважання симпатичних впливів у регуляції серцевого ритму у порівнянні з 1-ю групою, в якій з однаковою частотою зустрічався ейтонічний та симпатикотонічний типи вегетативного тону. Значно рідше виявлявся в обох

Таблиця. Динаміка стану вегетативної регуляції ритму серця за даними кардіоінтервалографії при проведенні ортостатичної проби та велоергометрії у хворих на цукровий діабет в залежності від толерантності до фізичних навантажень

Типи вегетативного тону		75% НМВК		50% НМВК	
		ОРП (%)	ФН (%)	ОРП (%)	ФН (%)
Симпатикотонія	1	36	48	52	48
	2	56	72	60	80
	P	<0,05	<0,05	>0,1	<0,05
Ейтонія	1	40	40	28	40
	2	28	28	32	28
	P	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
Парасимпатикотонія	1	24	12	20	12
	2	16	0	8	0
	P	>0,1	<0,05	<0,05	<0,05
Вегетативний баланс					
ІН після тесту/ІН до тесту		1,96±0,8	1,95±0,15	1,19±0,20	1,79±0,20
P ₁				<0,05	>0,1
LF/HF	1	1,59±0,08	2,4±0,21	1,55±0,18	1,89±0,29
	2	3,25±0,04	2,96±0,21	2,71±0,05	2,33±0,14
	P	<0,05	>0,1	<0,05	>0,1

Примітка. ОРП - ортостатична проба, ФН - фізичне навантаження при велоергометрії; 1 - до тесту, 2 - після тесту; P - вірогідність різниці до та після тесту; P₁ - вірогідність різниці при ОРП та ФН.

групах парасимпатичний тип вегетативного тону (табл.). Співвідношення LF/HF, яке відображає вегетативний баланс (відношення частоти випадків симпатичного тону до парасимпатичного), склало 1,59 у першій групі та 1,55 – у другій, що відповідає межах норми (1,5-2,0) [19]. ЧСС спокою в 1-й групі складала 71,96±12,85 скорочень на хвилину (ск/хв), у 2-й – 75,24±9,5 ск/хв.

Після ортотесту у хворих 2-ї групи із зниженою толерантністю до фізичних навантажень було зафіксовано послаблення парасимпатичних впливів, про що свідчило зниження частоти випадків парасимпатикотонії на 12% (у 2,5 рази) при відсутності вірогідного збільшення частоти симпатикотонії. В той же час у 1-й групі пацієнтів з високим рівнем толерантності до фізичних навантажень у порівнянні з дотестовим періодом частота випадків симпатикотонії після проби вірогідно зросла з 36% до 52% (на 16%), більшою мірою за рахунок зниження частоти випадків ейтонії. Більше зростання співвідношення LF/HF спостерігалось у 1-й групі у порівнянні з 2-ю (відповідно 3,25 та 2,71), що може бути пояснене послабленням парасимпатичних впливів при зниженні толерантності до фізичних навантажень та посиленням симпатичних – при її збереженні. Динаміка змін ЧСС свідчить про однакову спрямованість змін в обох групах після ортотесту в напрямку її збільшення (1 група – 87,44±13,37 ск/хв, 2 група – 90,6±10,88 ск/хв; P>0,1).

Оцінка стану вегетативної реактивності за даними показника індексу напруги до і після ортотесту виявила зниження його співвідношення у хворих 2-ї групи у порівнянні з 1-ю – відповідно 1,96 та 1,19 при нормі 1,5-2,5 [22]. Виявлена різниця у співвідношенні індексу ступеня напруги регуляторних систем організму між групами (у 1,5 рази) свідчить про нижчу вегетативну реактивність у 2-й групі хворих на цукровий діабет.

При аналізі даних КІГ перед ВЕМ виявлено, що частота різних типів вегетативного тону в обох групах хворих на цукровий діабет була однаковою: у 48% випадків зареєстрована симпатикотонія, у 40% – ейтонія та у 12% – парасимпатикотонія. ЧСС спокою дорівнювала 80,68±13,66 ск/хв у хворих з висо-

ким рівнем толерантності до фізичних навантажень (1 група) та $88,08 \pm 10,94$ ск/хв – зі зниженим рівнем (2 група).

Після закінчення ВЕМ серед пацієнтів першої та другої груп симпатикотонія була діагностована відповідно у 80% та у 72% випадків, ейтонія – у 20% та у 28%. Вірогідної різниці показників LF та HF між групами не виявлено. Їх співвідношення, що характеризує вегетативний баланс (симпатичний тонус/парасимпатичний тонус), до ВЕМ складало у першій групі 2,4 і у другій – 1,89, після ВЕМ – відповідно 2,96 та 2,33 (табл.). Вірогідної різниці співвідношення величини показника ІН після ВЕМ з дотестовим рівнем між групами також не виявлено.

Оцінюючи стан коронарного резерву за даними ЕКГ і ПД, при ВЕМ було виявлено зниження коронарного резерву у 12% хворих на цукровий діабет першої групи та у 68% – другої, причому ангінозних приступів на піку навантаження та у процесі подальшого дослідження зафіксовано не було. Серед пацієнтів 1-ї групи вірогідна ІХС була відсутня, в той час як серед хворих 2-ї групи її виявлено у 12% випадків (безбольову форму).

Фізичний стан, визначений шляхом комп'ютерного аналізу обсягу виконаного навантаження, серед пацієнтів першої групи був високим ($276,84 \pm 22,36$ бали), другої – зниженим ($212,76 \pm 25,91$ бали; $P < 0,05$). ЧСС на піку навантаження у 1-й та у 2-й групах була практично однакова ($138,84 \pm 22,35$ ск/хв та $136,12 \pm 28,08$ ск/хв, $P > 0,1$), подвійний добуток – теж ($235,24 \pm 48,38$ і $242,02 \pm 69,77$ ск/хв, $P > 0,1$) при вірогідно різному рівні толерантності до фізичних навантажень серед хворих 1-ї та 2-ї груп.

Таким чином, дослідження хворих на цукровий діабет методом велоергометрії у комплексі з кардіоінтервалографією виявило у 50% пацієнтів знижену толерантність до фізичних навантажень, обумовлене зниженням коронарного резерву та порушеннями вегетативної регуляції серця.

Згідно наукових досліджень [23], механізм змін вегетативної регуляції ритму серця у хворих на цукровий діабет, перш за все, полягає у зниженні холінергічних впливів. Свідомством останнього є реципрокне підвищення тону су симпатичного відділу вегетативної нервової системи у вигляді появи тахікардії, яка підвищує потребу міокарда у кисні. Діастола скорочується, страждає вінцевий кровообіг. Зміни тону су вагуса зумовлюють зменшення варіабельності серцевого ритму, яке в прогностичному плані асоціюється з підвищенням ризику раптової смерті [24]. Вказане свідчить про зв'язок між вегетативною регуляцією серця та вінцевим кровообігом, виражені порушення яких у кінцевому підсумку можуть бути причиною погіршення фізичного стану хворих на цукровий діабет.

Отримані нами результати при проведенні ортостатичної проби підтверджують те, що у хворих зі зниженою толерантністю до фізичних навантажень є зниження вегетативної реактивності на проведений тест, переважно за рахунок вагусної слабкості без реципрокної симпатикотонії. В той же час у спокої у більшості з них зареєстровано гіперсимпатикотонію на відміну від групи зі збереженим фізичним станом.

Окрім того, більш раннє досягнення величин параметрів (АТ, ЧСС), зміни яких лімітують продовження фізичного навантаження, у хворих 2-ї групи при нижчому фізичному стані у порівнянні з 1-ю групою хворих на цукровий діабет, свідчить за обмеження вегетативного забезпечення серцевої діяльності у вказаних пацієнтів. Між тим, зростання адренергічних впливів, за даними ЧСС, в обох групах є ознакою відсутності тяжкої кардіоваскулярної вегетативної нейропатії як причини зниження толерантності до фізичних навантажень у цих хворих.

Наслідком патологічних змін вегетативної регуляції серця та вінцевого кровообігу може стати поява безбольової ішемії міокарда, а субклінічна діа-

бетична кардіонейропатія є фактором ризику виникнення останньої. При порівняльній характеристиці обстежених у 12% хворих 2-ї групи було виявлено вірогідну ІХС (безбольову форму) та у 68% – вірогідне зниження коронарного резерву за відсутності ознак стенокардії під час проведення велоергометрії, низьку вегетативну реактивність при проведенні ортостатичної проби, що свідчить про дисфункцію коронарних судин та наявність субклінічної кардіонейропатії. Виявлені зміни необхідно враховувати при призначенні фізичних навантажень та у практиці реабілітації хворих на цукровий діабет.

Висновки

1. Проведення велоергометрії дозволило виявити у 50% хворих на цукровий діабет зниження толерантності до фізичних навантажень, пов'язане із порушенням вегетативної регуляції серця та зниженням коронарного резерву.

2. У хворих на цукровий діабет із зниженою толерантністю до фізичних навантажень на основі ортостатичної проби встановлено зниження вегетативної реактивності і за даними ВЕМ – вегетативного забезпечення та коронарного резерву, наявність яких може бути причиною безбольової ішемії міокарда, діагностованої у 12% обстежених.

Література

1. Hu F., Sigal R., Rich-Edwards J. et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women — A prospective study // *JAMA*. 1999, **282**, N 15, 1433-1439.
2. Murphy C., Simcins M., Helowicz R. Diabetes exercise project // *J. Human Nutrition Diets*. 1999, **12**, N1, 79-90.
3. Dorchy Y. Screening for subclinical complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: experience acquired in Brussels // *Ann. Pediatric*. 1998, **45**, N8, 585-606.
4. Mayer-Davis E., D'Agostino R., Karter J. et al. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity – The Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *JAMA*. 1998, **279**, N4, 669-674.
5. Литвиненко А.Ф., Зелинский Б.А. Диагностика и лечение патологии сердца при сахарном диабете: Метод. рекоменд. К.: Б.и., 1985. 18с.
6. Богданович В.Л. Сахарный диабет (лечение и профилактика). Н.Новгород: НГМА, 1998. 192 с.
7. 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.
8. 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.
9. McKewen M., Rehner N., Cox C. et al. Glycaemic control, muscle glycogen and exercise performance in IDDM athletes on diets of varying carbohydrate content // *Int. J. Sport. Med.* 1999, **20**, N6, 349-353.
10. Fossum E., Hoiieggen A., Moan A. et al. Insulin sensitivity is related to physical fitness and exercise blood pressure to structural vascular properties in young men // *Hypertension*. 1999, **33**, N3, 781-786.
11. Whaley M., Kampert J., Kohl H. et al. Physical fitness and clustering of risk factors associated with the metabolic syndrome // *Med. Sci. Sport Exercise*. 1999, **31**, N2, 287-293.
12. Mosher P., Nash M., Perry A. et al. Aerobic circuit exercise training: effect on adolescents with well-controlled insulin-dependent diabetes mellitus // *Arch. Physical Med. Rehabilitation*. 1998, **79**, N6, 652-657.
13. Barcai L., Peja M., Vamosi I. Physical work capacity in diabetic children and adolescents with and without cardiovascular autonomic disfunction // *Diabet. Med.* 1996, **13**, N3, 254-258.
14. Зубкова С.Т. Электростимуляция в лечении диабетических ангиопатий нижних конечностей // *Эндокринология*. К.: Здоров'я, 1991, вып. 21, 58-60.
15. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 2000. 368 с.

16. Howorka K. et al. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy // *Cardiovasc. Res.* 1997, **34**, 206-214.
17. Rimoldi O. et al. Analyses of neural mechanisms accompanying different of dynamic exercise // *Chest.* 1992, **101**, 226-230.
18. Heart rate variability. Standarts of Measurement, Physiological interpretation and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Eur. Heart J.* 1996, **17**, 354-381.
19. Бобров В.О., Чубучний В.М., Жарінов О.Й. та ін. Дослідження варіабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці: Метод. рекомендації. К.: Б.в., 1999. 26 с.
20. Тарский Н.А., Швалев В.Н., Салтыков С.Ю. и др. Особенности время-частотного анализа сердечного ритма у здоровых лиц и больных с артериальной гипертензией при проведении ортостатической пробы // *Кардиология.* 2000, №4, 40-45.
21. Ткач С.М. Унітіол у лікуванні хворих з діабетичною кардіоваскулярною автономною нейропатією // *Ендокринологія.* 2000, **5**, №2, 146-151.
22. Зубкова С.Т., Большова О.В., Музь В.А. Оцінка стану вегетативної регуляції у дітей, хворих на цукровий діабет // *Ендокринологія.* 1999, **4**, №5, 25-30.
23. Rathman W., Zigler D., Jahnke M. et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy // *Diabetic Medicine.* 1993, **10**, 820-824.
24. Lars Ryden, Klas A. Malmberg. Reducing the impact of the diabetic heart's increased vulnerability to cardiovascular disease // *Dialogues in Cardiovascular Medicine.* 2000, **5**, N1, 5-20.

Роль порушень вегетативної регуляції ритма серця і коронарного кровообігу в зниженні толерантності до фізичних навантажень у хворих на цукровий діабет

С.Т.Зубкова, С.Я.Варгач

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

С помощью кардиоинтервалографии при проведении ортостатической пробы и велоэргометрии обследовано 50 больных сахарным диабетом с сохраненной (25 лиц) и сниженной (25 пациентов) толерантностью к физическим нагрузкам. Выявлено, что в патогенезе ее снижения ведущую роль играет присоединение к имеющимся вегетативным нарушениям сердечной регуляции изменений коронарного резерва и развитие ишемической болезни сердца. Появление безболевой ишемии миокарда при отсутствии гипогликемии отражает сочетание нарушений вегетативной иннервации сердца и состояния его коронарных сосудов.

Ключевые слова: сахарный диабет, дозированные физические нагрузки, вариабельность сердечного ритма, безболевая ишемия миокарда.

Effect of disturbed vegetative regulation of cardiac rhythm and restricted coronary blood flow on a decreased exercise tolerance in patients with diabetes mellitus

S.T.Zubkova, S.Ya.Vargaty

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

Fifty diabetic patients with maintained (25 patients) and decreased (25 patients) exercise tolerance were investigated before and after an orthostatic test and veloergometry cardiointervalographically. It was established that exercise tolerance decreased in patients with diabetes not only because of vegetative disorders in regulation of the heart but also exhaustion of the coronary reserve and development of ischaemic heart disease. Silent myocardial ischaemia in non-hypoglycaemic patients reflects disturbed vegetative regulation of the heart combined with affected coronary vessels.

Key words: diabetes mellitus, dosed exercise, variability of the cardiac rhythm, silent myocardial ischaemia.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Д.А.Каишкалда, Н.В.Филиппова, Л.Д.Никитина, Л.П.Левчук, С.А.Чумак, Е.А.Будрейко

Украинский НИИ охраны здоровья детей и подростков, 61153 Харьков, Украина

Изучено состояние процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у детей и подростков, больных инсулинзависимым сахарным диабетом. У обследуемых выявлена активация процессов перекисного окисления липидов за счет увеличения уровня малонового диальдегида. Усиление процессов перекисного окисления липидов обусловлено угнетением как ферментативного, так и неферментативного звена системы антиоксидантной защиты, в частности, снижением глутатонпероксидазной активности и недостатком витаминов А и Е. Прослежена зависимость степени выраженности полученных изменений от длительности заболевания и характера осложнений.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, осложнения сахарного диабета, длительность заболевания, степень компенсации.

Последние десятилетия ознаменовались значительными достижениями в понимании природы сахарного диабета, его диагностики и лечения. Однако не все стороны патогенеза заболевания достаточно ясны и свидетельство тому – неуклонный рост заболеваемости, высокая смертность и частота осложнений. У больных сахарным диабетом рано или поздно формируется в целом идентичный спектр тканевых, органических и, прежде всего, сосудистых нарушений. Механизмы, ответственные за их развитие, до конца неизвестны, но установлено, что немаловажную роль играют процессы свободнорадикального окисления, в том числе перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1, 2]. При этом в качестве одного из постоянных генераторов свободных радикалов рассматривается избыточный уровень глюкозы. Свободные радикалы повреждают липидные и белковые компоненты клеток, способствуют образованию и накоплению высокотоксичных липоперекисных соединений, усиливающих процессы дестабилизации клеточных мембран и субклеточных структур [3, 4]. В условиях окислительного стресса на фоне разобщения окислительного фосфорилирования, лабильности лизосом происходит подавление синтеза проинсулина и в конечном итоге – гибель β -клеток [1].

Как известно, защиту организма от необратимых перекисных процессов осуществляет целая система ферментов и других биологических веществ – антиоксидантов, обеспечивающих постоянство антирадикального и антиокислительного потенциалов клеток [5].

В литературе имеются немногочисленные работы, посвященные изучению состояния ПОЛ и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) [6-8], однако в подавляющем большинстве такие исследования проводились у взрослых больных диабетом.

Целью нашей работы явилось изучение состояния липидной пероксидации и АОЗ при ИЗСД у детей в зависимости от степени компенсации, длительности заболевания и характера осложнений.

Материалы и методы

Исследование процессов ПОЛ и системы АОЗ проведено у 65 детей и подростков (35 девочек и 30 мальчиков) в возрасте от 10 до 18 лет, больных ИЗСД. Длительность заболевания составляла от 1 до 10 лет и более. В качестве группы сравнения обследованы 33 здоровых сверстника: 23 девочки и 10 мальчиков.

Функциональное состояние сосудистого звена изучалось по данным реовазографии сосудов верхних и нижних конечностей, печени и глазного дна. Микроциркуляция оценивалась с помощью капилляроскопии и термографии, которая осуществлялась с помощью тепловизора "Радуга-МТ".

Для изучения функционального состояния гепатобилиарной системы использовались показатели билирубина, общего холестерина, β -липопротеидов, щелочной фосфатазы, аланиламинотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови. Ультразвуковое исследование печени, желчевыводящих путей и почек проводилось с помощью аппарата "АЛОКА SSD-650".

Уровень полового созревания подростков определялся по методике Таннера [10].

Степень компенсации СД оценивали по одному из критериев компенсации – уровню гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), отражающему степень гликозилирования белков крови в последние 2-3 мес. Определение HbA_{1c} проводили с помощью стандартного набора "Диабет-тест". Уровень HbA_{1c} менее 7% свидетельствовал о хорошей компенсации, 7-10% – об удовлетворительной, более 10% – о состоянии декомпенсации.

Из всего многообразия биохимических показателей, характеризующих процессы ПОЛ и АОЗ, важная роль принадлежит малоному диальдегиду (МДА) и глутатионпероксидазе (ГПО) как наиболее информативным и чувствительным критериям оценки состояния указанных систем при ИЗСД [8, 10]. Содержание МДА в сыворотке крови определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой [11]. О состоянии системы АОЗ судили по активности ГПО в эритроцитах крови [12] и по уровню витаминов А и Е в сыворотке крови [13, 14].

Полученные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований у всех больных диагностирована диабетическая микроангиопатия, представленная у 37,4% пациентов доклинической стадией и у 62,6% – функциональной, в том числе: ангиопатия сетчатки – у 70,4%, нефропатия – у 20,0%, ангиопатия конечностей – у 66,5%. Одновременно с этим у 32% обследуемых выявлен гепатоз, у 30% – дислипидемия, у 21,8% – кетоз; нарушение полового развития (задержка полового развития, опсоменорея) установлено у 13% обследуемых.

Обнаружено, что у больных ИЗСД с микроангиопатией имеет место выраженная активация процессов ПОЛ, о чем свидетельствует достоверное увеличение в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами содержания высокотоксичного продукта – МДА (табл.1). Не исключено, что повышенный уровень МДА является инициатором формирования сосудистых осложнений. Существенную роль в патогенезе СД и его осложнений может играть нарушение функционирования защитной системы глутатиона [1, 2, 8]. В частности, нами выявлено, что на фоне интенсификации перекисных процессов у больных ИЗСД с ангиопатией выявлены значительные изменения в системе АОЗ: достоверное снижение активности ГПО в эритроцитах крови и недостаток витаминов А и Е (табл.1).

При диабетической микроангиопатии наиболее часто в патологический процесс вовлекаются клубочковые капилляры почек. Специфические дегенеративные изменения сосудисто-клубочково-канальцевого аппарата приводят к развитию диабетической нефропатии, занимающей ведущее место среди поздних сосудистых осложнений СД. Прогрессированию диабетической нефропатии способствует активация ПОЛ [14, 15]. По нашим данным (табл. 1), максимальное увеличение уровня МДА обнаружено у больных с диабетической нефроангиопатией (на 37%), у подростков с нарушением полового развития (на 36%), с дислипидемией (на 30%) и при кетозе (на 31%). У больных с гепатозом содержание МДА также достоверно повышено (на 19%).

Таблица 1. Изменение показателей ПОЛ и системы АОЗ при ИЗСД у детей в зависимости от характера осложнений

Группа обследованных	Малоновый диглицерид, мкмоль/л		Глутатионпероксидаза, мкмоль/мл/мин		Витамин А, мкг/мл		Витамин Е, мкг/мл	
	n	X±Sx	n	X±Sx	n	X±Sx	n	X±Sx
		P		P		P		P
Контрольная	17	4,5±0,29	17	10,09±0,56	33	0,223±0,001	33	5,94±0,23
Больные ИЗСД, осложненным: ангиопатией без нефропатии	65	5,52±0,17	65	7,34±0,27	62	0,171±0,006*	65	5,14±0,16*
диабетической нефропатией	13	6,16±0,48	13	6,72±0,74	12	0,146±0,01	13	3,93±0,39
ангиопатией и гепатозом	21	5,4±0,34	21	7,41±0,4	21	0,180±0,013*	21	4,12±0,36
ангиопатией и кетозом	9	5,90±0,58	10	8,97±0,8*	10	0,197±0,02*	10	5,74±0,38*
ангиопатией и нарушением полового развития	8	6,15±0,47	8	7,8±0,86	7	0,185±0,007	8	4,24±0,77
ангиопатией и дислипидемией	19	5,87±0,43	19	7,83±0,52	18	0,191±0,04	19	4,57±0,35

Примечание. Во всех таблицах P дано при сравнении с контрольной группой.

* – P<0,01 при сравнении с группой больных с диабетической нефропатией.

Таблица 2. Показатели ПОЛ и системы АОЗ при ИЗСД у детей в зависимости от степени компенсации углеводного обмена

Группа обследованных	Малоновый диальдегид, мкмоль/л			Глутатионпероксидаза, мкмоль/мл/мин			Витамин А, мкг/мл			Витамин Е, мкг/мл		
	п	X±Sx	P	п	X±Sx	P	п	X±Sx	P	п	X±Sx	P
	Контрольная	17	4,5±0,29		17	10,09±0,56		33	0,223±0,001		33	5,94±0,23
Больные ИЗСД в состоянии: компенсации субкомпенсации декомпенсации	20	4,98±0,36		20	6,44±0,62	<0,001	19	0,161±0,04		20	4,01±0,29	<0,001
	20	5,77±0,38	<0,001	20	7,35±0,4	<0,001	18	0,184±0,011	<0,001	20	4,58±0,31	<0,001
	7	5,27±0,52		7	6,84±0,73	<0,002	7	0,187±0,018	<0,05	7	4,84±0,43	<0,05

Таблица 3. Изменение показателей ПОЛ и системы АОЗ у детей и подростков в зависимости от длительности СД

Группа обследованных	Малоновый диальдегид, мкмоль/л			Глутатионпероксидаза, мкмоль/мл/мин			Витамин А, мкг/мл			Витамин Е, мкг/мл		
	п	X±Sx	P	п	X±Sx	P	п	X±Sx	P	п	X±Sx	P
	Контрольная	17	4,5±0,29		17	10,09±0,56		33	0,223±0,001		33	5,94±0,23
Больные ИЗСД длительностью	7	5,76±0,84	> 0,05	7	8,65±1,43	> 0,05	7	0,215±0,024	>0,05	7	6,06±0,52	> 0,05
	15	5,63±0,42	< 0,05	15	8,08±0,7*	< 0,05	15	0,183±0,015*	< 0,02	15	4,42±0,23	<0,001
	25	5,72±0,23	< 0,01	25	7,51±0,43*	<0,001	24	0,180±0,01*	<0,001	24	4,5±0,21	< 0,001
	18	6,35±0,34	< 0,001	18	6,22±0,42	<0,001	18	0,145±0,007	<0,001	18	4,11±0,36	<0,001

Примечание. * – P<0,01 при сравнении с группой больных, болеющих диабетом более 10 лет.

Нарушение системы АОЗ при поздних осложнениях СД проявляется угнетением ГПО-активности, наиболее выраженной при нефропатии (на 33%), дислипидемии (на 28%), гепатозе (на 26%), нарушении полового развития (на 22%). Одновременно с этим снижается обеспеченность витаминами антиоксидантного действия: ретинолом – на 18-35%, токоферолом – на 22-32%. Следует отметить, что угнетение неферментативного звена АОЗ в большей степени выражено у больных с диабетической нефропатией (табл. 1).

При сравнении результатов исследования процессов ПОЛ и системы АОЗ в зависимости от степени компенсации углеводного обмена нами установлено, что компенсация СД наиболее благоприятно сказывалась на состоянии процессов ПОЛ. При хорошей компенсации обмена уровень МДА в сыворотке крови не отличался от такового у здоровых, ухудшение компенсации СД сопровождалось увеличением содержания МДА в крови (табл. 2).

В то же время средние показатели АОЗ у больных ИЗСД были сниженными и не проявляли заметной зависимости от степени компенсации углеводного обмена (табл. 2), что, на наш взгляд, может свидетельствовать о срыве адаптации и является неблагоприятным признаком необратимых повреждений клеточных мембран.

По данным ряда авторов [8, 16], длительность заболевания СД не влияла на состояние процессов ПОЛ и системы АОЗ. Наши исследования выявили четкую зависимость изменений изучаемых показателей от давности заболевания (табл. 3). Так, у детей с длительностью ИЗСД до 1 года достоверных различий в уровне МДА, антиоксидантов-витаминов и активности ГПО не выявлено. Тем не менее с увеличением длительности СД от 1 до 10 лет и более наблюдается прогрессирующее повышение содержания МДА (с 25 до 41%), связанное с усиливающимся снижением уровня витаминов Е и А (с 25 до 30% и с 19 до 35% соответственно) и активности ГПО (с 20 до 39%), по сравнению с группой здоровых детей.

Представленные данные подтверждают предположение о ведущей роли недостаточности антиоксидантов в срыве системы АОЗ поджелудочной железы и сосудистой стенки и вследствие этого активации перекисных механизмов, в результате которых повреждаются клетки островкового аппарата поджелудочной железы, продуцирующие инсулин [1]. Полученные результаты требуют проведения дальнейших исследований по коррекции ПОЛ и системы АОЗ с включением в комплексную терапию препаратов антиоксидантного действия.

Выводы

1. У детей и подростков, больных ИЗСД, имеет место значительная интенсификация ПОЛ на фоне угнетения системы АОЗ. Это проявляется накоплением МДА, снижением ГПО-активности, токофероловой и ретиноловой недостаточностью.

2. Установлена зависимость изменений показателей ПОЛ и АОЗ от длительности заболевания ИЗСД. При давности диабета до 1 года изменений показателей этих систем не выявлено. С увеличением длительности заболевания от 1 до 10 лет и более наблюдается прогрессирующее повышение уровня МДА, обусловленное нарастающим угнетением активности ГПО и недостаточностью витаминов А и Е.

3. Степень компенсации СД и наличие осложнений существенно влияют на выраженность процессов ПОЛ и АОЗ у больных ИЗСД.

4. Угнетение системы АОЗ и активация ПОЛ у детей и подростков в наибольшей степени проявляется при диабетической нефропатии.

Література

1. Бобырева Л.Е. Свободнорадикальное окисление, антиоксиданты и диабетические ангиопатии // Пробл. эндокринологии. 1996, №6, 14-20.
2. Балашова Т.С., Гоголева Е.Н., Рудько И.О. и др. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита эритроцитов у больных сахарным диабетом // Терап. арх. 1993, №10, 23-27.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 248 с.
4. Зборовская И.А., Банникова М.В. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты // Вестник РАМН. 1995, №6, 53-60.
5. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Успехи соврем. биол. 1993, 113, в.4, 442-455.
6. Подільчак М.Д., Макар Д.А., Терлецька Л.М. Перекисне окислення ліпідів і антиоксидантна активність сироватки крові у хворих на цукровий діабет // Лікар. справа. 1995, №9-10, 110-111.
7. Лебедева Е.А. Антиокислительные системы плазмы крови в патогенезе диабетических микроангиопатий // Пробл. эндокринологии. 1996, №5, 10-12.
8. Щербачева Л.Н., Лебедев Н.Б., Князева А.П., Мищенко Б.П. Активность ферментов антиоксидантной защиты при инсулинзависимом сахарном диабете у детей // Пробл. эндокринологии. 1994, №5, 7-9.
9. Tanner I.M. Growth and adolescence. London, 1955, 21-32.
10. Никифоров О.Н., Сазонова О.В., Суханова Л.Я. и др. Перекисное окисление липидов и состояние системы антиоксидантной защиты у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. 1997, №5, 16-19.
11. Коробейников Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. 1989, №7, 8-10.
12. Mills G.C The purification and properties of glutathione peroxidase of erythrocytes // J. Biol. Chem. 1959, 234, N3, 502-506.
13. Паранич А.В., Солошенко Э.Н. Определение витамина Е (токоферола) в сыворотке крови больных лекарственной болезнью // Лаб. дело. 1987, №9, 682-685.
14. Паранич А.В., Паранич Л.І., Василенко Н.М. та ін. Вплив нітробензолу та його хлоропідних на антиокислюваний гомеостаз // Фізіол. журн. 1994, 40, №2, 82-86.
15. Джавад-Заде М.Д., Селимханова Х.Х., Кулиев Ф.А. Нарушение легочной гемодинамики у больных с диабетической нефроангиопатией и их антиоксидантная коррекция // Пробл. эндокринологии. 1992, №2, 20-22.
16. Gagoob M.M., Cleland P., Patrick A.W. et al. Evidence of oxidant injury and tubular damage in early diabetic nephropathy // Quart. J. Med. 1994, 87, N10, 601-607.
17. Боднар П.Н., Приступок А.М. Влияние компенсации сахарного диабета на процессы перекисного окисления // Клин. мед. 1984, №8, 98-101.

Перекисне окиснення ліпідів та стан системи антиоксидантного захисту при інсулінзалежному цукровому діабеті у дітей та підлітків

Д.А.Кашкалда, Н.В.Філіппова, Л.Д.Нікітіна, Л.П.Левчук, С.О.Чумак, О.А.Будрейко
Український НДІ охорони здоров'я дітей та підлітків, 61153 Харків, Україна

Вивчений стан процесів перекисного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у дітей та підлітків, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет. У хворих виявлена активація процесів перекисного окиснення ліпідів за рахунок підвищення рівня малонового діальдегіду. Посилення процесів перекисного окиснення ліпідів зумовлене пригніченням як ферментативної, так і неферментативної ланки системи антиоксидантного захисту, зокрема, зниженням глутатіонпероксидазної активності і недостатком вітамінів А і Е. Встановлена залежність ступеня вираженості отриманих змін від тривалості захворювання і характеру ускладнень.

Ключові слова: перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, ускладнення цукрового діабету, тривалість хвороби, ступінь компенсації.

Lipid peroxidation and the state of antioxidant protection in insulin-dependent diabetes mellitus in children and adolescents

D.A.Kashkald, N.V.Filippova, L.D.Nikitina, L.P.Levchuk, S.A. Chumak, E.A.Budreyko
Ukrainian Research Institute of Children and Adolescents Health Care, 61153 Kharkiv, Ukraine

The states of lipid peroxidation (LP) process and antioxidant protection system (APS) have been studied in children and adolescents suffering from insulin-dependent diabetes mellitus. In the examined patients certain activation of LP connected with malonic dialdehyde increase has been revealed. Intensification of LP processes is caused by inhibition of enzymatic and nonenzymatic links of APS and, specifically, by some decrease of glutathione peroxidase activity as well as A and E vitamins deficiency. Certain relationship between the degree in APS changes and the disease duration and character of diabetic complications has been found.

Key words: *lipid peroxidation, antioxidant protection, diabetic complications, disease duration, degree of compensation.*

ВПЛИВ ПОЄДНАННЯ ВІТАМІНІВ Е ТА С НА ПЕРОКСИДАЦІЮ ЛІПОПРОТЕЇНІВ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З ДИСЛІПІДЕМІЄЮ

М. Ю. Горшунська

Харківська медична академія післядипломної освіти, 61176 Харків, Україна

Обстежено 29 жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу, віком 53.6 ± 1.18 років та індексом маси тіла 31.1 ± 1.15 кг/м². Доповнююча терапія антиоксидантними вітамінами Е та С (α -токоферолу ацетат 600 мг+аскорбінова кислота 500 мг *per os* щоденно протягом 4-х тиж) проводилась на фіксованому тлі антидіабетичної дієти та прийому цукрознижуючих препаратів. Одержані результати свідчать про те, що вищезначена комбінація вітамінів гальмувала ліпідну пероксидацію та індукувала зростання рівнів складових антиоксидантного захисту за відсутності динаміки показників глікемічного контролю. Гальмуючий вплив антиоксидантної вітамінотерапії на ліпідну пероксидацію супроводжувався частковими сприятливими зрушеннями ліпідного профілю (зниження концентрації холестерину ліпопротеїнів низької густини та підвищення холестерину ліпопротеїнів високої густини).

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ліпідний профіль, пероксидація ліпідів, α -токоферол, вітамін С.

Перспективні епідеміологічні та клінічні дослідження свідчать про збільшений у 2-4 рази ризик передчасного коронарокардіосклерозу у хворих на цукровий діабет 2 типу [1, 2]. За останні роки набула популярності гіпотеза, що розглядає підвищений "оксидативний стрес", спричинений посиленням пероксидації та зменшенням антиоксидантного захисту при наявності діабету, в якості патогенетичного механізму, відповідального за надлишок атеросклеротичного ризику [3, 4]. Окиснювальні модифікації ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) відіграють суттєву роль в атерогенезі, пов'язаному з цукровим діабетом [4]. Окрім цього, з'явилися дані, які обґрунтовують новий спосіб реалізації антиатерогенної дії ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) на додаток до видалення холестерину (ХС) із периферичних тканин та транспортування його до печінки. Доведено, що ЛПВГ, завдяки асоційованій з ними параоксоназі, спроможні запобігати окисненню ЛПНГ в артеріальній стінці або нейтралізувати продукти окиснення останніх. До того ж, знайдено, що окиснені ЛПВГ виявляють знижену здатність відвертати індуковану мінімально-модифікованими ЛПНГ адгезію моноцитів до ендотеліальних клітин і цей ефект опосередковується за рахунок зменшення активності параоксонази [5]. Теоретично антиоксидантна терапія повинна протидіяти цьому збільшеному окисненню та зменшувати ураження судин. Гальмування атеросклерозу у лабораторних тварин антиоксидантами, такими як вітамін Е [6], бутильований гідрокситолуен [7] та пробукол [8], забезпечує подальші докази ролі окиснювальних процесів у розвитку атеросклерозу. При епідеміологічному дослідженні ангіопротекторних властивостей антиоксидантів (головним чином, вітаміну Е) серед загалу одержані суперечливі дані [9-11]. Виявлені розбіжності можуть бути пов'язані з тривалістю вживання та дозами антиоксидантів, як і їх фармакологічними сполученнями. Метою роботи є дослідження впливу доповнюючої терапії антиоксидантними вітамінами (Е+С) на ліпідну пероксидацію та вміст α -токоферолу в атерогенній та антиатерогенній

фракціях ліпопротеїнів, відповідно, ЛПДНГ (ліпопротеїни дуже низької густини) + ЛПНГ та ЛПВГ, сироватки крові жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу з дисліпідемією.

Матеріали і методи

Обстежено 29 жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу, віком $53,58 \pm 1,18$ років та індексом маси тіла (ІМТ) $31,10 \pm 1,15$ кг/м². Надмірна вага та ожиріння діагностувалося при ІМТ > 27 кг/м² і були визначені у 22 хворих із 29 обстежених по верхньому (андроїдному) типу (відношення обсяг талії обсяг стегон > 0,81-0,98). Дисліпідемія діагностувалася при перевищенні прийнятих ліпідних рівнів ризику, а саме, вміст у сироватці крові тригліцеридів $\geq 2,3$ ммоль/л, загального холестерину $\geq 5,2$ ммоль/л, холестерину ЛПНГ $\geq 3,4$ ммоль/л або холестерину ЛПВГ < 0,9 ммоль/л [12]. Тривалість захворювання цукровим діабетом складала в середньому $5,89 \pm 1,07$ років (до 5 років – у 16 осіб, від 5 до 10 років – у 8 осіб, понад 10 років – у 5 осіб). Діабет супроводжувався специфічними мікросудинними ускладненнями у 10 пацієнток, макроангіопатіями – у 18. Вихідна глікемія натще складала $7,80 \pm 0,58$ ммоль/л. Доповнююча терапія антиоксидантними вітамінами (α -токоферолу ацетат 600 мг + аскорбінова кислота 500 мг щоденно під час їжі *per os* протягом 4 тиж) проводилася на фіксованому тлі антидіабетичної дієти та прийому цукрознижуючих препаратів (манініл, метформін або їх поєднання). В якості контролю були використані результати обстеження 21 здорової жінки відповідного віку ($52,20 \pm 2,29$ років) з ІМТ $26,81 \pm 3,20$ кг/м². Зразки венозної крові видаляли у кожній особі після 12-годинного голодування і одну аліквоту сироватки використовували негайно для визначення показників перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), а друга зберігалася при -196°C для наступного аналізу ліпідного профілю. Концентрацію загального холестерину, холестерину в ЛПВГ та тригліцеридів визначали ферментативним методом за допомогою стандартних наборів фірми "Boeinger-Mannheim" (Німеччина). Холестерин в ЛПНГ розраховували за формулою [13]. Вміст загальних гідроперекисів вимірювали реакцією з тіоціанатом амонію [14] в ЛПВГ та ЛПДНГ+ЛПНГ. Цей показник використовували для оцінки окиснюваності ліпідів відповідно в антиатерогенній та атерогенній фракціях ліпопротеїнів *in vivo*. Вищезазначені фракції ліпопротеїнів розділяли центрифугуванням сироватки крові, до якої попередньо додавали розчини гепарину та CaCl₂ для переведення ЛПДНГ+ЛПНГ в нерозчинну форму [15]. Кількість вітаміну Е (α -токоферолу) у виділених вищезазначених фракціях ліпопротеїнів визначали за показниками кольорової реакції з двовалентним залізом (індикатор α , α' -біпіридил) та внесенням поправки на присутність холестерину [16]. Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози "Ексан-Г", глікозильований гемоглобін (HbA1c) – колориметричним засобом [17].

Стан ПОЛ та АОЗ у сироватці крові характеризували за показниками малонового діальдегіду (МДА), визначеного за вмістом речовин, що реагують із тіобарбітуровою кислотою [18], дієнових кон'югатів (ДК) [19], відновленого глутатіону [20] та активності каталази [21].

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснено параметричними методами з використанням статистичних програм пакету (EXCEL, версія 7.0) процесора INTEL PENTIUM 150. Для визначення різниці в групах використано парний та непарний критерії *t*.

Результати та їх обговорення

Біохімічні дані, одержані при дослідженні сироватки крові хворих на цукровий діабет у вихідний період (до початку терапії вітамінами), свідчать про атерогенний характер ліпідного профілю (табл. 1). Виразне підвищення концентрації загального холестерину (на 23,9%), тригліцеридів (на 145,5%), холестерину ЛПНГ (на 26,4%) та зниження холестерину ЛПВГ (на 33,3%) відмічено у порівнянні з показниками, одержаними в контрольній групі.

Слід зазначити, що складові ліпідного профілю в обстеженій нами групі хворих не корелювали зі ступенем базальної глікемії ($r=0,117 \dots -0,270$, $P>0,05$), що обґрунтовує доцільність доповнюючої терапії, спрямованої на зменшення атерогенності ліпідного профілю, а саме, поліпшення його структури та гальмування окиснювальних модифікацій ліпідів, як в атерогенній, так і в антиатерогенній фракціях. Наші дані співпадають з іншими клінічними повідомленнями про збереження дисліпідемії, попри достатній глікемічний контроль, у хворих на цукровий діабет 2 типу на відміну від поліпшення або навіть нормалізації ліпідних порушень за умов глікемічної компенсації у хворих на цукровий діабет 1 типу [12]. Використання антиоксидантної вітамінотерапії

Таблиця 1. Показники глікемічного контролю, ПОЛ, АОЗ та ліпідний профіль сироватки крові у жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу, до та після терапії антиоксидантними вітамінами (ТАВ)

Показник	Контрольна група	P _к	Жінки, хворі на цукровий діабет 2 типу		P _д
			до ТАВ	після ТАВ	
Рівень глюкози натще, ммоль/л	5,40±0,21	<0,001	7,80±0,58	7,78±0,52	
HbA1c, %	5,41±0,12	<0,05	7,54±0,90	7,42±0,51	
Загальний холестерин, ммоль/л	5,99±0,21	<0,001	7,42±0,21	7,26±0,21	
Холестерин ЛПВГ, ммоль/л	1,17±0,05	<0,001	0,78±0,02	0,86±0,02	<0,01
Холестерин ЛПНГ, ммоль/л	4,15±0,19	<0,001	5,24±0,17	4,45±0,24	<0,01
Тригліцериди, ммоль/л	1,59±0,08	<0,001	3,92±0,17	3,61±0,18	
ДК, мкмоль/мл	0,15±0,01	<0,001	0,70±0,05	0,52±0,04	<0,01
МДА, мкмоль/мл	0,93±0,05	<0,001	2,83±0,27	2,13±0,21	<0,05
Відновлений глутатіон, ммоль/мл	0,18±0,008	<0,01	0,15±0,005	0,17±0,005	<0,05
Активність каталази, мккат/л	3,61±0,04	<0,001	3,04±0,06	3,20±0,04	<0,05

Примітка. Тут і в табл. 2: P_к – вірогідність відхилення показників контрольних осіб відносно жінок з діабетом до ТАВ; P_д – вірогідність різниці показників жінок, хворих на цукровий діабет, до та після ТАВ.

не проявляло впливу на концентрацію загального холестерину та тригліцеридів, водночас значуще підвищувало рівень холестерину ЛПВГ та знижувало рівень холестерину ЛПНГ (P<0,01).

При дослідженні параметрів ПОЛ та АОЗ у хворих на цукровий діабет у вихідному стані виявлено високозначуще (P<0,001) підвищення у сироватці крові концентрації початкових та кінцевих продуктів ліпідної пероксидації (див. табл. 1), відповідно, ДК зростали на 366,7 %, а МДА – на 204,3 % порівняно з контрольними показниками практично здорового загалу. Слід зазначити, що різке підвищення параметрів ПОЛ у обстежених хворих попри помірне порушення глюкозного гомеостазу ймовірніше всього обумовлено значною атерогенністю ліпідного профілю. Так, відомо, що гіперхолестеринемія є стимулом до підвищеної генерації супероксидних радикалів [22]. Супероксид прямо інактивує NO і може також збільшувати окиснювання ЛПНГ за рахунок утворення пероксинітриду [23].

Зростання інтенсивності ПОЛ співпадало із зниженням антиоксидантного захисту за показниками відновленого глутатіону (P<0,01) та активності каталази (P<0,001). Під впливом вітамінів спостерігалася позитивна динаміка вищеозначених показників, а саме, помірне падіння концентрації ДК (P<0,01) та МДА (P<0,05), підвищення вмісту відновленого глутатіону (P<0,05) та активності каталази (P<0,05). Слід зазначити, що сприятливий вплив антиоксидантних вітамінів на показники ПОЛ, АОЗ та ліпідний профіль у хворих на цукровий діабет спостерігався за відсутності суттєвого ефекту на глікемічний контроль, що дало змогу коректно оцінити їх терапевтичну ефективність, неопосередковану поліпшенням глюкозного гомеостазу, і патогенетично обґрунтувати доцільність використання в якості доповнюючої терапії у хворих на цукровий діабет незалежно від ступеня вуглеводної інтолерантності.

Антиоксидантна вітамінотерапія не впливала також на рівень кров'яного тиску, відповідно, вихідний систолічний та діастолічний тиск складав 139,4±2,5 та 83,8±1,4 мм рт. ст., а після вітамінотерапії – 138,7±2,2 та 82,4±1,3 мм рт. ст. Цей факт привертає увагу в зв'язку з поодинокими експериментальними повідомленнями про те, що вітамін Е погіршував функцію ендотелію у діабетичних щурів, а саме, зменшував індуковану ацетилхоліном релаксацію малих мезентеріальних судин [24]. Не виключено, що пошкоджуючий ефект фар-

макологічних доз вітаміну Е був пов'язаний із прямим видаленням NO високими концентраціями α -токоферолу, наявного в плазматичній мембрані судинних гладком'язових клітин тварин, що одержували вітамін Е [25]. Можливо, що раціональна дозова схема сумісного використання вітаміну Е з вітаміном С в нашому дослідженні забезпечує не тільки достатню регенерацію відновленої форми α -токоферолу, але і відвертає пошкоджуючий вплив останнього на судини. Відомо, що вітамін С, окрім гальмування пероксидації ліпідів в плазмі та ЛПНГ, підвищує суттєво синтез NO, що походить з ендотелію (endothelium-derived nitric oxide), в ендотеліальних клітинах аорти людини та у хворих на коронарнокордіосклероз, а також з факторами ризику цієї хвороби [26].

Дані щодо вмісту α -токоферолу та загальних гідроперекисів ліпідів подані в табл. 2. У хворих на цукровий діабет спостерігалось високозначуще ($P < 0,001$) падіння вмісту α -токоферолу (на 33,8%) та підвищення вмісту ліпідних гідроперекисів (на 98,8%) в атерогенній (ЛПДНГ+ЛПНГ), а також в антиатерогенній (ЛПВГ) фракціях ліпопротеїнів (відповідно на 57,1% та 142,4%) порівняно з показниками контрольної групи. Антиоксидантна терапія викликала чітку позитивну динаміку досліджених показників окиснюваності ліпопротеїнів та вмісту α -токоферолу: відмічено значуще ($P < 0,02$, $P < 0,01$) зниження вмісту гідроперекисів та зростання вмісту α -токоферолу в обох фракціях ліпопротеїнів (ЛПДНГ+ЛПНГ та ЛПВГ).

Таблиця 2. Загальні гідроперекиси ліпідів та вміст α -токоферолу в ліпопротеїнових фракціях сироватки крові жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу, до і після терапії антиоксидантними вітамінами (ТАВ)

Показник	Контрольна група	P_c	Жінки, хворі на цукровий діабет 2 типу		P_d
			до ТАВ	після ТАВ	
Гідроперекиси (ЛПДНГ+ЛПНГ), нмоль/мл	49,50±2,01	<0,001	98,42±4,19	83,58±3,54	<0,02
Гідроперекиси ЛПВГ, нмоль/мл	35,81±2,40	<0,001	86,80±6,27	62,65±3,75	<0,01
α -токоферол (ЛПДНГ+ЛПНГ), нмоль/мл	2,69±0,19	<0,001	1,78±0,15	2,31±0,12	<0,01
α -токоферол ЛПВГ, нмоль/мл	5,50±0,30	<0,001	2,36±0,22	3,25±0,23	<0,01

При аналізі зв'язку між дослідженими метаболічними показниками виявлена наявність чіткої зворотної кореляції вмісту α -токоферолу із рівнем загальних гідроперекисів в обох ліпопротеїнових фракціях, що може свідчити про суттєву протективну роль цього жиророзчинного вітаміну відносно утворення окиснювальних модифікацій атерогенних та антиатерогенних ліпопротеїнів ($r = -0,51$, $P < 0,01$; $r = -0,72$, $P < 0,01$).

Висновки

1. Пероральне використання антиоксидантних вітамінів Е та С (α -токоферолу ацетат + аскорбінова кислота) у жінок, хворих на цукровий діабет 2 типу з дисліпідемією, призводило до суттєвого гальмування окиснюваності ліпідів, визначеної за вмістом загальних гідроперекисів в атерогенній та антиатерогенній фракціях ліпопротеїнів (відповідно, ЛПДНГ+ЛПНГ, ЛПВГ), і збагачення останніх α -токоферолом.

2. Антипероксидаційний вплив сумісної вітамінної терапії супроводжувався частковим поліпшенням показників ліпідного профілю сироватки крові, що відбито в достеменному зниженні концентрації холестерину в ліпопротеїнах низької густини та її підвищенні в ліпопротеїнах високої густини.

3. Визначена наявність чіткої від'ємної кореляції вмісту α -токоферолу в досліджених фракціях ліпопротеїнів із ступенем їх пероксидації.

4. Отримані результати патогенетично обґрунтовують доцільність доповнюючої терапії антиоксидантними вітамінами для відвернення та/або гальмування діабетичних ускладнень.

Література

1. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
2. Jarrett R.J., Shipley M.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and cardiovascular disease – putative association via common antecedents: further evidence from the Whitehall study // *Diabetologia*. 1988, **31**, N 10, 737-740.
3. Betteridge D.J. What is oxidative stress // *Metabolism*. 2000, **49**, N 2 (Suppl. 1), 3-8.
4. Haffner S.M. Clinical relevance of the oxidative stress concept // *Metabolism*. 2000, **49**, N 2 (Suppl. 1. TO), 30-34.
5. Hedrick C.C., Thorpe S.R., Fu M.-X. et al. Glycation impairs high-density lipoprotein function // *Diabetologia*. 2000, **43**, N 3, 313-320.
6. Verlangieri A.J., Bush M.G. Effects of d-alpha-tocopherol supplementation on experimentally induced primate atherosclerosis // *J. Am. Coll. Nutr.* 1992, **11**, N 2, 131-138.
7. Bjorkhem I., Henriksson-Freyschuss A., Breuer O. et al. The antioxidant butylated hydroxytoluene protects against atherosclerosis // *Arterioscler Thromb.* 1991, **11**, N 1, 15-22.
8. Kita T., Nagano Y., Yokode M. et al. Probucol prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1987, **84**, N 16, 5928-5931.
9. Lawrence H., Kushi Sc.D., Aaron R. et al. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women // *N. Engl. J. Med.* 1996, **334**, N 18, 1156-1162.
10. Stephens N.G., Parsons A., Schofield P.M. et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) // *Lancet*. 1996, **347**, N 9004, 781-786.
11. Brown M.J. Clinical trials of antioxidants in the prevention of cardiovascular disease // *BJCP- Abstracts of CPT 2000*, Florence, Italy, 15-20 July. Abstract 86, p. 24.
12. American Diabetes Association Consensus Statement. Detection and management of lipid disorders in diabetes // *Diabetes Care*. 1993, **16** (Suppl. 2), 106-112.
13. 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.
14. 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.*
15. Денисенко А.Д., Лозовский В.Т., Бергманн С. и др. Сравнительная характеристика липопротеидов плазмы крови и мезентериальной лимфы кролика: спектр и химический состав // *Вопр. мед. химии*. 1994, № 5, 65-72.
16. Кибардин С.А. Определение витамина Е в сыворотке крови // *Биохимия*. 1951, **16**, 511-514.
17. Parker K.M., England J.D., De Costa J. et al. Improved colorimetric assay for glycosylated hemoglobin // *Clin. Chem.* 1981, **27**, N 5, 669-672.
18. Владимиров В.А., Арчаков В.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972, 239-319.
19. Плацер З., Видлакова М., Купила Л. Определение диеновых конъюгатов в сыворотке крови // *Чехосл. мед. обзор*. 1970, **10**, № 1, 30-41.
20. Путилина Ф.Е. Методы биологических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И.Прохоровой. Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. 271 с.
21. Королюк А., Иванова Л., Майорова И., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // *Лабор. дело*. 1988, № 1, 16-17.
22. Ohara Y., Peterson T.E., Harrison D.G. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production // *J. Clin. Invest.* 1993, **91**, N 6, 2546-2551.
23. Graham A., Hogg N., Kalyanaraman B. et al. Peroxynitrite modification of low-density lipoprotein leads to recognition by the macrophage scavenger receptor // *FEBS Lett.* 1993, **330**, N 2, 181-185.

24. Palmer A.M., Thomas C.R., Gopaul N. et al. Dietary antioxidant supplementation reduces lipid peroxidation but impairs vascular function in small mesenteric arteries of the streptozotocin-diabetic rat // *Diabetologia*. 1998, **41**, N 2, 148-156.
25. de Groot H., Hegi U., Sies H. Loss of α -tocopherol upon exposure to nitric oxide or the sydnomine SIN-1 // *FEBS Lett.* 1993, **315**, N 2, 139-142.
26. Frei B., Visoli F., Keane J.F., Vita J. Evaluation of oxidative stress // *BGCP. Abstracts of CPT 2000*, Florence, Italy, 15-20 July. Abstract 84, p.23.

Матеріали статті були подані в якості усної доповіді на 36-му щорічному з'їзді Європейської асоціації з дослідження діабету (EASD), Єрусалим, Ізраїль, 17-21 вересня 2000 р.

Влияние комбинации витаминов E и C на пероксидацию липопротеинов у женщин, больных сахарным диабетом 2 типа с дислипидемией

М.Ю.Горшунская

Харьковская медицинская академия последипломного обучения, 61176 Харьков, Украина

Обследовано 29 женщин, больных сахарным диабетом 2 типа, в возрасте $53,6 \pm 1,18$ лет и с индексом массы тела $31,0 \pm 1,15$ кг/м². Дополнительная терапия антиоксидантными витаминами (α -токоферола ацетат 600 мг+аскорбиновая кислота 500 мг *per os* ежедневно на протяжении 4 нед) проводилась на фоне фиксированной антидиабетической диеты и приема сахароснижающих препаратов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что вышеуказанная комбинация витаминов ингибировала липидную пероксидацию и индуцировала увеличение составляющих антиоксидантной защиты в отсутствие динамики показателей гликемического контроля. Тормозящее влияние антиоксидантной витаминотерапии на активность пероксидации липидов сопровождалось частичными благоприятными сдвигами липидного профиля (снижение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности и повышение холестерина липопротеинов высокой плотности).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, липидный профиль, пероксидация липидов, α -токоферол, витамин C.

Effect of vitamins E and C supplementation on serum lipoprotein peroxidation in type 2 diabetic women with dyslipidemia

M.Gorshunska

Kharkiv Postgraduate Medical Academy, 61176 Kharkiv, Ukraine

Twenty nine women with Type 2 diabetes mellitus (age 53.6 ± 1.18 yrs, BMI 31.0 ± 1.15 kg/m²) were enrolled in the study. Diabetic patients pretreated with solely a diet or that combined with oral hypoglycemic agents were assigned to adjunct antioxidant vitamins. Vitamin supplementation consisted of vitamin E (α -tocopherol) 600 mg+vitamin C 500 mg per day during the meal *per os* for 4 weeks. The results suggest that above-mentioned vitamin therapy decreases lipid peroxidation and induces partial rehabilitation of antioxidant defense parameters against the background of stable glycemic control. The antiperoxidative improvement in atherogenic and antiatherogenic lipoproteins was also accompanied by partial favorable changes in lipid profile (a decrease in VLDL+LDL cholesterol and an increase in HDL cholesterol levels).

Key words: type 2 diabetes, lipid profile, lipid peroxidation, α -tocopherol, vitamin C.

ВІКЗАЛЕЖНА ПАТОЛОГІЯ: ХВОРОБА ПАРКІНСОНА ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Т.І.Яворська, І.М.Карабань

Інститут геронтології АМН України, 04114 Київ, Україна

Із 29 310 хворих, які протягом 10 останніх років проходили стаціонарне та амбулаторне лікування в Інституті геронтології, 4 100 (13,99%) мали хворобу Паркінсона (ХП). Поспінання ХП та цукрового діабету 2 типу спостерігалось у 7,93% випадків: 6,22% – у чоловіків та 9,47% – у жінок. Частіше цукровий діабет 2 типу зустрічався у хворих на ХП у віці від 60 до 74 років. Із 55 обстежених хворих на ХП порушена толерантність до глюкози виявлена у 54,55% хворих: 50% – серед чоловіків та 59,26% – серед жінок. Частіші порушення ГТТ встановлені у осіб 60-74 років. У більшості хворих на ХП (58,18%) була нормальна маса тіла: індекс маси тіла у середньому становив $23,35 \pm 1,83$ кг/м², ожиріння визначено у 9,1% випадків. Серед хворих на ХП з порушеною толерантністю до глюкози у 29,1% пацієнтів була нормальна маса тіла, надмірна маса відмічена у 18,18% випадків, ожиріння діагностовано у 7,27% пацієнтів.

Ключові слова: вікзалежна патологія, хвороба Паркінсона, цукровий діабет 2 типу, толерантність до глюкози.

Вікова патологія включає групу патологічних процесів, для розвитку яких вікові зміни організму створюють основні передумови і те тло, на якому виникає та перебігає патологічний процес [1]. У старості хвороби накопичуються: тільки 30% хворих у віці 60 років та більше мають одне захворювання, 40% – два, інші – по 3-5 та більше захворювань. Для нас є важливим вивчення поєднання декількох вікзалежних хвороб у одного і того ж пацієнта, їх взаємозв'язок.

Ми спостерігали хворих з поєднанням хвороби Паркінсона (ХП) та цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Обидві ці хвороби поліетіологічні, з хронічним протіканням, які інвалідизують пацієнта. ХП – хронічне прогресуюче нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи, яке проявляється порушеннями переважно рухливої сфери у вигляді симптомів гіпокінезії, м'язової ригідності, тремору. Типовий вік початку маніфестації клінічних симптомів ХП – 55-60 років. Частота ХП, за даними світової статистики, складає від 60 до 180 чоловік на 100 тис. населення [2], а в Україні – 133 на 100 тис. населення [3]. Вища захворюваність ХП серед осіб похилого віку складає від 1,5-2% до 5%. На базі відділення екстрапірамідних захворювань нервової системи Інституту геронтології АМН України функціонує єдиний в Україні лікувально-консультативний та науково-методичний Центр паркінсонізму, Українська Асоціація хворих на ХП, яка входить до складу Європейської Асоціації хворих на ХП (EPDA).

Важливу роль у забезпеченні м'язової активності відіграють вуглеводи, а ЦД – ендокринно-обмінне захворювання з первинним порушенням вуглеводного обміну. За даними літератури, ми можемо говорити про можливий зв'язок між ХП та ЦД 2 типу на підставі єдиних механізмів старіння [4], наявності етіологічно важливого для обох захворювань оксидативного стресу [5, 6], взаємодії генів, що сприяють виникненню ХП та ЦД 2 типу [7, 8], і взаємозв'язків обміну інсуліну та дофаміну [9].

З віком знижується "інсулінова забезпеченість" організму [10], котра лежить в основі патогенезу ЦД 2 типу, за допомогою якої реалізується генетична схильність до хвороби. ЦД 2 типу у віці понад 60 років зустрічається у 8

разів частіше, ніж до 40 років; 80% загального числа хворих на ЦД – це люди старші 40 років, 50% – старші 50 років. За даними епідеміологічних досліджень, явний та прихований діабет серед осіб похилого віку виявляється у 12, 8% та 13,6% випадків (в цілому – у 26,4%), в той час як в загальній популяції, відповідно, у 1,5% та 3,5% випадків [11, 12]. Одним із вагомих чинників ризику для розвитку ЦД 2 типу є також ожиріння.

Виходячи з цього, метою нашої роботи стало вивчення поширеності ЦД 2 типу у хворих на ХП старшого віку (за даними реєстру Інституту геронтології АМН України), ступеня порушень вуглеводного обміну (за показниками глюкозо-толерантного тесту) та визначення ступеня ожиріння у хворих на ХП.

Матеріали та методи

Проаналізований архівний матеріал реєстратури поліклінічного відділення та клінічного архіву Інституту геронтології АМН України за період 1989-1999 років за даними офіційних документів: медичних карт амбулаторних хворих та історій хвороб стаціонарних хворих. В картах амбулаторних хворих аналізувалися дані анамнезу та направлень з медичних установ з вказівкою на те, що у хворого на ХП є супутній ЦД 2 типу, діагностований ендокринологом, у якого пацієнт знаходиться на диспансерному обліку. Серед осіб, які пройшли стаціонарне лікування, вибирали хворих на ХП, діагноз ЦД 2 типу яким був встановлений лікарем-ендокринологом. Хворі були поділені на три групи за статтю, віком: доросла – 45-59, похилого віку – 60-74, старечого віку – 75-89 років.

Було обстежено 55 хворих на ХП у віці 45-74 роки (28 чоловіків та 27 жінок) зі стадією хвороби 1,5-3,0 згідно Міжнародної класифікації Noehn i. Jahr [2]. Порушення вуглеводного обміну оцінювали за вмістом глюкози у плазмі венозної крові натще та за зростанням показників глюкозо-толерантного тесту (ГТТ) згідно рекомендацій експертів ВООЗ з ЦД [13]. Рівень глюкози визначали за допомогою стандартних наборів фірми "Boehringer Mannheim" на автоаналізаторі Autolab-18. Ступінь ожиріння визначали за допомогою індексу маси тіла (ІМТ): маса тіла/зріст в метрах, зведений у квадрат (кг/м²). Надмірною масу тіла вважали при ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м², а ожиріння діагностували при ІМТ більше 30 кг/м². Результати досліджень опрацьовували з урахуванням середніх величин та помилок (M±m).

Результати та їх обговорення

Із 29 310 хворих, які протягом 10 останніх років проходили стаціонарне та амбулаторне лікування в Інституті геронтології, виявлено 4 100 хворих на ХП (13,99%). Це більше, ніж серед людей похилого віку в Україні, що обумовлено роботою спеціалізованого центру. Поєднання ХП та ЦД 2 типу спостерігалося у 7,93% випадків: 6,22% – у чоловіків та 9,47% – у жінок (табл. 1).

У хворих на ХП у віці 45-59 років ЦД 2 типу зустрічається у 0,66% випадків: 0,83% – серед жінок, 0,47% – серед чоловіків; у віці 60-74 роки поєднання ХП та ЦД 2 типу виявляється у 5,1% випадків: 6,1% – у жінок та 4,09% – у чоловіків; у старечій віковій групі одночасне проявлення цих захворювань відмічено у 2,12% випадків: 2,54% – серед жінок та 1,66% – серед чоловіків. Частіше ЦД 2 типу зустрічається у хворих на ХП у віці від 60 до 74 років.

Таблиця 1. Частота поєднання цукрового діабету 2 типу з ХП в залежності від статі та віку

Вік, роки	Жінки			Чоловіки		
	ХП, абс. число	В тому числі ЦД 2 типу		ХП, абс. число	В тому числі ЦД 2 типу	
		Абс. число	%		Абс. число	%
45-59	474	18	0,83	388	9	0,47
60-74	1113	132	6,1	963	79	4,09
75-90	581	55	2,54	581	32	1,66
Всього	2168	205	9,47	1932	120	6,22

Якщо брати до уваги дані офіційної медичної статистики, то між частотою поширеності ЦД 2 типу у хворих на ХП з особами відповідного віку у загальній популяції в Україні вірогідної різниці немає.

Меншу розповсюдженість ЦД 2 типу у чоловіків, хворих на ХП, можна, на наш погляд, пояснити тим, що жінки хворіють на ЦД частіше від чоловіків, мають більшу середню тривалість життя і частіше звертаються за медичною допомогою. Серед 55 обстежених хворих на ХП порушена толерантність до глюкози (ПТГ) встановлена у 54,55% хворих: 50% – серед чоловіків та 59,26% – серед жінок (табл. 2).

Таблиця 2. Порушена толерантність до глюкози у хворих на ХП

Вік, роки	Нормальна толерантність до глюкози (n=25)				Порушена толерантність до глюкози (n=30)			
	Чоловіки		Жінки		Чоловіки		Жінки	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
45-59 (n=12)	1	3,57	2	7,41	6	21,43	3	11,11
60-74 (n=43)	13	46,43	9	33,33	8	28,57	13	48,15
Всього	14	50	11	40,74	14	50	16	59,26

Серед чоловіків, хворих на ХП, була однакова кількість пацієнтів як з нормальною толерантністю до глюкози, так і з порушеною, а серед жінок – 11 та 16, відповідно. У віці 45-59 років ПТГ відмічена у 16,36% випадків: 21,43% – серед чоловіків та 11,11% – серед жінок. Значніші порушення ГТТ були у віці 60-74 років – 38,18% випадків: 28,57% – серед чоловіків та 48,15% – серед жінок. У хворих на ХП порушення вуглеводного обміну за показниками ГТТ спостерігаються частіше, ніж серед населення України відповідного віку. У більшості хворих на ХП (58,18%) була нормальна маса тіла: ІМТ=23,35±1,83 кг/м², у 32,73% випадків спостерігалася надмірна маса тіла: ІМТ=27,96±2,78 кг/м², ожиріння визначено у 9,1% випадків при ІМТ=32,65±1,46 кг/м² (табл. 3).

Таблиця 3. Характеристика обстежених хворих на ХП за індексом маси тіла

ІМТ, кг/м ²	Чоловіки			Жінки		
	Абс. число	%	ІМТ (M±m)	Абс. число	%	ІМТ (M±m)
Нормальна толерантність до глюкози						
До 25	11	39,29	22,4±2,18	5	18,52	23,1±2,2
25-29,9	3	10,71	27,7±3,12	5	18,52	28,6±2,95
Більше 30	-	-	-	1	3,7	32,48
Порушена толерантність до глюкози						
До 25	7	25	23,7±2,44	9	33,33	24,2±2,16
25-29,9	5	17,86	27,9±2,02	5	18,52	28,43±1,97
Більше 30	2	7,14	32,24±1,06	2	7,41	33,02±1,68

У хворих на ХП з нормальним рівнем глюкози надмірна маса тіла спостерігалася у 14,55% випадків: 10,71% – серед чоловіків, 18,52% – серед жінок, ожиріння було тільки у однієї хворої (3,7%). Серед хворих на ХП з ПТГ у 29,1% пацієнтів була нормальна маса тіла: 25% – у чоловіків та 33,33% – у жінок, надмірна маса тіла виявлена у 18,18% випадків: 17,86% – серед чоловіків та 18,52% – серед жінок, ожиріння діагностовано у 7,27% пацієнтів: 7,14% – серед чоловіків та 7,41% – серед жінок.

Отримані дані дозволяють нам припустити, що при ХП відбувається зниження чутливості тканин до інсуліну, спостерігається поглиблення характерного для процесу старіння зниження толерантності до глюкози з частішим виникненням інсулінорезистентності та порушень вуглеводного обміну. Для хворих на ХП не характерне ожиріння, але, незважаючи на це, у них виявлене

у значному відсотку випадків збільшення ПТГ, що дає нам право припустити певний причинно-наслідковий зв'язок між ХП та можливими супутніми їй метаболічними порушеннями та порушеною толерантністю до глюкози.

Висновки

1. Поєднання ХП та ЦД 2 типу за даними реєстру Інституту геронтології спостерігалось у 7,93% випадків: 6,22% – у чоловіків, та 9,47% – у жінок.
2. У хворих на ХП старшого віку порушена толерантність до глюкози встановлена у 54,55% хворих: 50% – серед чоловіків та 59,26% – серед жінок.
3. Значніші порушення глюкозо-толерантного тесту та частіша поширеність ЦД 2 типу у хворих на ХП виявлені у віці 60-74 роки.
4. У хворих на ХП ожиріння визначено у 9,1% випадків.

Література

1. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Маньковский Н.Б. Достижения в области клинической геронтологии и гериатрии // Проблемы старения и долголетия. 1998, 7, №3, 215-234.
2. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М: МЕДпресс, 1999, 13-49, 68-92, 386-392.
3. Білик В.Д., Корнійчук А.Г., Московко С.П. Матеріали до епідеміології екстрапірамідної патології у Подільському регіоні України // Український вісник психоневрології. 1997, 5, вип.2 (13), 129-131.
4. Фролькис В.В. Старение и возрастная патология // Журнал АМН України. 1995, 1, № 1, 15-25.
5. Suomalainen A. Mitochondrial DNA and disease // Ann Med. 1997, 29, №3, 235-246.
6. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С. В., Карабань Н.В. Компенсаторные и восстановительные процессы при паркинсонизме. К.: Институт геронтологии АМН Украины, 1995, 31-34, 43-51.
7. Ganzini L., Casey D.F., Hoffman W.F., Heintz R.T. Tardive dyskinesia and diabetes mellitus // Psychopharmacol Bull. 1992, 28, №3, 281-286.
8. Атаджанов М. Сахарный диабет в семьях больных болезнью Паркинсона // Клини. мед. 1973, 51, №5, 87-91.
9. Takahashi M., Yamada T., Tooyama I. et al. Insulin receptor mRNA in the substantia nigra in Parkinson's disease // Neurosci Lett. 1996, 204, №3, 201-204.
10. Фролькис В.В. Старение: воспоминание о будущем // Лікування та діагностика. 1998, №1 (9), 14-23.
11. Тронько М.Д., Єфімов А.С., Кравченко В.І., Паньків В.І. Епідеміологія цукрового діабету. К.: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 1996, 3-152.
12. Ефімов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998, 46-72.
13. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кременская В.М. Новая классификация, критерии диагностики и показатели компенсации сахарного диабета // Терап. архив. 2000, № 10, 5-10.

Возрастзависимая патология: болезнь Паркинсона и сахарный диабет 2 типа

Т.И.Яворская, И.Н.Карабань

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев, Украина

Из 29 310 больных, которые на протяжении 10 последних лет проходили стационарное и амбулаторное лечение в Институте геронтологии, 4 100 (13,99%) больных имели болезнь Паркинсона (БП). Сочетание БП и сахарного диабета 2 типа наблюдалось в 7,93% случаях: 6,22% – у мужчин и 9,47% – у женщин. Чаще сахарный диабет 2 типа встречался у больных БП в возрасте 60-74 года. Среди 55 обследованных больных БП нарушенная толерантность к углеводам была у 54,55% больных: 50% – у мужчин и 59,26% – у женщин. Более значимые нарушения глюкозо-толерантного теста были в возрасте 60-74 года. У большинства больных БП (58,18%) была нормальная масса тела: ИМТ= 23,35±1,83 кг/м². Ожирение было выявлено у 9,1% больных. Среди больных БП с нарушенной толерантностью к углеводам у 29,1% пациентов была нормальная масса тела, избыточный вес – у 18,18%, ожирение – у 7,27% пациентов.

Ключевые слова: *возрастзависимая патология, болезнь Паркинсона, сахарный диабет 2 типа, толерантность к глюкозе.*

Age-related pathology: Parkinson's disease and diabetes mellitus

T.I. Yavorska, I.M. Karaban

Institute of Gerontology of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

Of 29 310 patients with Parkinson's disease (PD), who underwent in-patient and ambulatory treatments at the Institute of Gerontology during last 10 years, 4 100 patients (13.99%) suffered from diabetes mellitus (DM). Combination of PD with type 2 DM was found in 7.93% of cases: 6.22% in men and 9.47% in women. The greatest occurrence of type 2 DM was seen in the PD patients aged from 60 to 74 years. Among 55 patients with PD, the glucose tolerance (GT) disturbance was registered in 54.55% (50% and 59.26% in men and women, respectively). More marked GT disturbances were found at the age of 60-74 years. The majority PD patients (58.18%) had normal body weight ($23.35 \pm 1.83 \text{ kg/m}^2$). Among the patients with PD plus GT disturbances, 29.1% of cases had normal body weight, 18.18% had an excessive body weight, and the obesity was diagnosed in 7.27%.

Key words: *age-related pathology, Parkinson's disease, type 2 diabetes mellitus, glucose tolerance.*

ВПЛИВ УНІТІОЛУ НА ПОЛІОЛОВИЙ ШЛЯХ ОБМІНУ ГЛЮКОЗИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДІАБЕТИ

С.М.Ткач, Т.М.Кучмеровська*, А.С.Єфімов, Г.В.Донченко*,
М.О.Кучмеровський*

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ; *Інститут біохімії ім. О.В.Палладіна НАН України, 01030 Київ, Україна*

Досліджено вплив унітіолу на поліоловий шлях обміну глюкози у щурів зі стрептозотоциновим діабетом. Встановлено, що 14-денне застосування унітіолу у дозі 9 мг/кг маси тіла перешкоджає надмірному накопиченню сорбітолу у сідничному нерві діабетичних тварин. Виявлена коригуюча дія унітіолу на поліоловий шлях не є наслідком інгібування альдозоредуктази, а пов'язана з підвищенням активності тіолового ферменту сорбітолдегідрогенази.

Ключові слова: стрептозотоциновий діабет, діабетична нейропатія, поліоловий шлях, унітіол, сорбітол, альдозоредуктаза.

Ураження периферійної нервової системи, діабетична нейропатія, спостерігається у 8,5-34,0% хворих і є одним з найтяжчих ускладнень діабету, яке призводить до швидкого порушення працездатності і передчасної смерті [1, 2]. У патогенезі діабетичної нейропатії одним з головних механізмів її розвитку вважають підвищення обміну глюкози поліоловим шляхом [3, 4]. Викликано гіперглікемією значне підвищення активності альдозоредуктази на тлі інгібування сорбітолдегідрогенази призводить до накопичення у нервах і стінках судин осмотично активних речовин, у першу чергу сорбітолу, найбільш активного органічного осмогену, що спричиняє набряк клітин Шванна і сегментарну демієлінізацію нервових волокон [5, 6]. Морфологічні зміни призводять до нейрофункціональних порушень, в першу чергу, до уповільнення швидкості проведення імпульсу нервами [7, 8]. Експериментальне і клінічне застосування численних інгібіторів альдозоредуктази – толрестату, епалрестату та інших поліпшувало провідність імпульсу по нервових волокнах, однак поява клінічного ефекту досягалася після довготривалого, протягом року, їх застосування [7, 9, 10]. Менш тривале лікування іншим інгібітором альдозоредуктази – ізодибутом мало лише субклінічний ефект [11].

Спроби впливу на фермент другої ланки поліолового шляху – сорбітолдегідрогеназу призвели до протилежних результатів. Так, застосування інгібіторів сорбітолдегідрогенази викликало виразні метаболічні і нейросудинні порушення: різке підвищення (у 42,8 рази) концентрації сорбітолу у нерві, судинній стінці та сітківці ока, зниження міоїнозитулу у нерві, погіршення ендоневрального кровообігу, посилення нейроаксональної дистрофії, загострення енергетичного дефіциту та оксидативного стресу [7, 12, 13].

Згідно наших попередніх даних, препарат унітіол підвищує активність сорбітолдегідрогенази [14]. Наші клінічні спостереження вказують, що курс лікування хворих на цукровий діабет унітіолом призводить до значного поліпшення перебігу діабетичної нейропатії і функціональної активності периферійної соматичної і автономної нервових систем – зникнення або зменшення іригитивно-больового синдрому полінейропатії і симптоматики автономної нейропатії, прискорення раніше зниженої швидкості проведення імпульсу нерва-

ми, зростання загальної спектральної потужності варіабельності серцевого ритму та її складових компонент [15, 16].

Мета даної роботи полягала у продовженні вивчення впливу унітіолу на стан поліолового шляху, а саме, вміст сорбітолу і активність альдозоредуктази при стрептозотоциновому діабеті.

Матеріали і методи

У дослідях використовувалися шури-самці лінії Вістар масою тіла 120-160 г. Тварини були розподілені на чотири групи: контрольну, стрептозотиндіабетичну і дві стрептозотиндіабетичні, тваринам яких протягом 14 діб парентерально вводили унітіол (2,3-димеркаптопропансульфонат натрію) у двох різних дозах – у першій групі по 4,5 мг/кг (1-а дослідна), у другій – по 9 мг/кг маси тіла на добу (2-а дослідна). Діабет у тварин спричиняли одноразовою внутрішньоочеревинною ін'єкцією стрептозотину ("Sigma", 70 мг/кг маси тіла на 0,1 М цитратному буфері, рН 4,5). Шурів з рівнем глюкози у крові вище 14,5 ммоль/л використовували в експериментах після індукції діабету протягом одного місяця. Їжу та воду тварини отримували *ad libitum*. Активність альдозоредуктази визначали в надосадовій фракції гомогенату сідничного нерва [17]. Вміст сорбітолу визначали у екстрактах сідничного нерва, депротейнізованих 6% HClO₄, за допомогою ферментного методу аналізу з використанням препарату сорбітолдегідрогенази "Boehringer Mannheim" [18]. Виділений негайно після дисекції сідничний нерв заморожували у рідкому азоті. Вміст білка визначали за Lowry et al. [19]. Отримані дані були піддані статистичній обробці із застосуванням критерію t Стьюдента і визначенням показника вірогідності різниці (P).

Результати та їх обговорення

Отримані на підставі експериментів дані свідчать про активацію поліолового шляху обміну глюкози у сідничному нерві тварин із стрептозотиндіабетом (таблиця). Так, на тлі гіперглікемії спостерігалось суттєве зростання активності альдозоредуктази. При цьому спостерігалось значне, більш ніж у 10 разів, збільшення вмісту сорбітолу у сідничному нерві, що узгоджується з даними літератури [7, 13].

На відміну від шурів стрептозотиндіабетичної групи, у шурів, яким вводили унітіол по 9 мг/кг маси тіла (2-а дослідна група), відбувалося вірогідно менше накопичення сорбітолу у сідничному нерві, ніж у попередньої групи тварин. При цьому суттєвих змін в активності альдозоредуктази не спостерігалось (таблиця).

У шурів 1-ї дослідної групи, з вдвічі меншою дозою унітіолу – 4,5 мг/кг маси тіла, вірогідних змін в активності альдозоредуктази чи у вмісті сорбітолу у сідничному нерві не відмічалось.

Відомо, що активність альдозоредуктази та сорбітолдегідрогенази визначають швидкість обміну сорбітолу в тканинах. Таке підвищення рівня сорбітолу можна пояснити підвищенням активності альдозоредуктази і низькою проникністю сорбітолу крізь плазматичні мембрани клітин та його повільним

Таблиця. Активність альдозоредуктази і вміст сорбітолу у сідничному нерві шурів (M±m, n=5-9)

Група шурів	Активність альдозоредуктази, нмоль субстрату на 1 мг білка за хв	Вміст сорбітолу, мкмоль/г тканини
Контрольна	42,4±3,5	0,13±0,09
Стрептозотиндіабетична	75,3±6,7 ^а	1,39±0,12 ^а
Стрептозотиндіабетична (1-а дослідна)	69,5±5,3 ^{а, г}	1,23±0,08 ^{в, г}
Стрептозотиндіабетична (2-а дослідна)	64,7±5,1 ^{б, г}	1,01±0,07 ^{в, д}

Примітка. ^{а, б, в} – вірогідність різниці з показниками контрольної групи шурів (^а – P<0,01, ^б – P<0,02 та ^в – P<0,001); ^{г, д} – вірогідність різниці з показниками стрептозотиндіабетичної групи тварин (без унітіолу) (^г – P>0,1 та ^д – P<0,05).

перетворенням при діабеті, що показано і для інших тканин, таких як судини, кришталік та інші, в яких також відбувається значне накопичення поліолів [7]. Вважають, що саме накопичення найбільш активного осмогену сорбітолу, більшою мірою, ніж глюкози чи фруктози, зумовлює виникнення діабетичних нейропатій, ангіопатій, катаракти [20]. Накопичення сорбітолу у сідничному нерві і деяких інших тканинах відбувається, крім того, за рахунок зниження його катаболізму, через зменшення активності сорбітолдегідрогенази [21, 22].

У попередньому нашому дослідженні встановлено, що під впливом унітіолу підвищується активність тіолового ферменту сорбітолдегідрогенази, який містить сульфгідрильну групу у активному центрі [14]. Результати даної роботи свідчать, що на тлі унітіолу відбувається дозозалежне зменшення накопичення сорбітолу у сідничному нерві. Таке зниження вмісту сорбітолу не пов'язане зі зміною активності ферменту першої ланки поліолового шляху – альдозоредуктази, тому що унітіол не мав на неї інгібуючого впливу, а пов'язане зі збільшенням катаболізму сорбітолу на тлі підвищення активності ферменту другої ланки – сорбітолдегідрогенази.

Виявлений вплив унітіолу на поліоловий шлях обміну глюкози, на нашу думку, не є єдиною позитивною дією препарату на перебіг діабетичної нейропатії. Як донатор SH-груп унітіол здатний підвищувати активність багатьох тіолових ферментів, які мають сульфгідрильні групи в активному центрі та інгібування яких відбувається при цукровому діабеті. Так, під його впливом активується Na^+ -, K^+ - АТФ-аза, яка бере участь у процесах нейротрансмісії [23]. Крім того, він здатний підвищувати активність відновлювального глутатіону [24]. Одним з наслідків останнього є позитивний вплив на окисно-відновний потенціал клітин, в першу чергу, за рахунок корекції порушеного при цукровому діабеті окисно-відновного стану NAD(P) -пар, що, в свою чергу, може збільшити швидкість окиснення сорбітолу за поліоловим шляхом обміну глюкози. Крім того, позитивний вплив унітіолу на діабетичну нейропатію може бути зумовлений також його антиоксидантними властивостями [24].

Таким чином, результати дослідження додатково підтверджують, що унітіол є ефективним патогенетичним засобом лікування діабетичної нейропатії. Накопичені до нашого часу дані щодо дії унітіолу дають можливість віднести його до препарату нейропротекторної дії, застосування якого, на нашу думку, може бути корисним і при деяких інших нейродегенеративних захворюваннях.

Висновки

1. Унітіол позитивно впливає на поліоловий шлях обміну глюкози, запобігає надмірному накопиченню сорбітолу у сідничному нерві діабетичних шурів.
2. Корируюча дія унітіолу на поліоловий шлях пов'язана не з інгібуванням ферменту альдозоредуктази, а з активацією сорбітолдегідрогенази.

Література

1. Rathman W., Ziegler D., Jahnke M. et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy // *Diabetic Med.* 1993, **10**, 820-824.
2. Ziegler D., Gries F.A., Spuler M. et al. The epidemiology of diabetic neuropathy // *Diabetic Med.* 1993, **10**, Suppl. 2, 82S-86S.
3. Stevens M.J., Feldman E.L., Greene D.A. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects // *Diabetic Med.* 1995, **12**, 566-579.
4. Vinik A.I., Park N.S., Stansberry K.B., Pittenger G.L. Diabetic neuropathies // *Diabetologia.* 2000, **43**, 957-973.
5. Yagihashi S., Kamijo M., Ido Y., Mirrlees D.J. Effects of long-term aldose reductase inhibition on development of experimental diabetic neuropathy, ultrastructural and morphometric studies of sural nerve in streptozotocin-induced diabetic rats // *Diabetes.* 1990, **39**, 690-696.

6. Love A., Cotter M.A., Cameron N.E. Impaired myelinated fibre regeneration following freeze-injury in rats with streptozotocin-induced diabetes: involvement of the polyol pathway // *Brain Res.* 1995, **703**, 105-110.
7. Cameron N.E., Cotter M.A., Basso M., Hohman T.C. Comparison of the effects of inhibitors of aldose reductase and sorbitol dehydrogenase on neurovascular function, nerve conduction and tissue polyol pathway metabolites in streptozotocin-diabetic rats // *Diabetologia.* 1997, **40**, 271-281.
8. Engerman R.L., Kern T.S., Larson M.E. Nerve conduction and aldose reductase inhibition during 5 years of diabetes or galactosaemia in dogs // *Diabetologia.* 1997, **37**, 141-144.
9. Santiago J.V., Sonksen P.H., Boulton A.J.M. Withdrawal of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with diabetic neuropathy: effect on nerve function // *J.Diab. Comp.* 1993, **7**, 170-178.
10. Hotta N., Sakamoto N., Shigeta Y. et al. Clinical investigation of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic neuropathy in Japan: multicenter study. Diabetic Neuropathy Study Groupe in Japan // *J. Diabetes Complications.* 1996, **10**, 168-172.
11. Данилов А.Б. Клиника, диагностика и патогенез периферической вегетативной недостаточности у больных сахарным диабетом I типа: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1989. 26 с.
12. Schmidt R.E., Dorsey D.A., Beaudet L.N. et al. Effect of sorbitol dehydrogenase inhibition on experimental diabetic autonomic neuropathy // *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 1998, **57**, 1175-1189.
13. Obrosova I.G., Fathallah L., Lang H.J., Greene D.A. Evaluation of sorbitol dehydrogenase inhibitor on diabetic peripheral nerve metabolism: a prevention study // *Diabetologia.* 1999, **42**, 1187-1194.
14. 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.
15. Ефимов А.С., Ткач С.Н. Унитиол в лечении диабетической полинейропатии // *Сов. медицина.* 1981, № 9, 59-63.
16. Ткач С.М. Унітіол у лікуванні хворих з діабетичною кардіоваскулярною автономною нейропатією // *Ендокринологія.* 2000, **5**, № 2, 146-151.
17. Gabbay K.H. Hyperglycaemia, polyol metabolism and complications of diabetes mellitus // *Annal. Rev. Med. Selec. Topic. Clin. Sci.* 1975, **26**, 521-536.
18. *Methods of enzymatic analysis / H.U.Bergmeuer (ed.).* New York: Verlag Chemie. 1974, Vol. 4, 2300 p.
19. Lowry O.W., Rosebrouch N.J., Farr R.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin reagent // *Biol. Chem.* 1951, **193**, 265-275.
20. Dyck P.J., Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of human: A review // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1991, **55**, 1181-1193.
21. Кучмеровська Т.М. Діабетична нейропатія (огляд літератури та результати власних досліджень) // *Ендокринологія.* 1999, **4**, № 2, 159-167.
22. Ткачук Ю.В. Роль сорбитолового пути обмена глюкозы в патогенезе диабетических ангиопатий: Автореф. дисс. канд. мед. наук. К., 1985. 22 с.
23. 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.
24. Паламарчук А.В. Вплив поєднаного 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.

Влияние унитиола на полиоловый путь обмена глюкозы при экспериментальном диабете

С.Н.Ткач, Т.М.Кучмеровская*, А.С.Ефимов, Г.В.Донченко*, Н.А.Кучмеровский*

*Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев; *Институт биохимии им.А.В.Палладина НАН Украины, 01030 Киев, Украина*

Исследовано влияние унитиола на полиоловый путь обмена глюкозы у крыс со стрептозототиновым диабетом. Установлено, что 14-дневное применение унитиола в дозе 9 мг/кг массы тела препятствует чрезмерному накоплению сорбитола в седалищном нерве диабетических животных. Выявленное корригирующее действие унитиола на полиоловый путь не является следствием ингибирования альдозоредуктазы, а связано с повышением активности тиолового фермента сорбитолдегидрогеназы.

Ключевые слова: стрептозототиновый диабет, диабетическая нейропатия, полиоловый путь, унитиол, сорбитол, альдозоредуктаза.

Effect of unithiol on the polyol pathway of glucose metabolism in experimental diabetes

S.M.Tkach, T.M.Kuchmerovska*, A.S.Efimov, G.V.Donchenko*, M.O.Kuchmerovsky*

*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv; *A.V.Palladin Institute of Biochemistry, 01030 Kyiv, Ukraine*

The effect of unithiol on the polyol pathway of glucose metabolism in streptozotocin-diabetic rats has been studied. It has been established that 14-day administration of unithiol in a dose of 9 mg/kg of body weight prevents from excessive accumulation of sorbitol in the sciatic nerve of diabetic animals. The correcting effect of unithiol on the polyol pathway does not result from aldose reductase inhibition but is rather due to an increase in the activity of sorbitol dehydrogenase, a thiol enzyme.

Key words: *streptozotocin diabetes, diabetic neuropathy, polyol pathway, unithiol, sorbitol, aldose reductase.*

УЧАСТЬ КОМПОНЕНТІВ АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ В РОЗВИТКУ СТРЕС-РЕАКЦІЇ

Л.М.Калинська, В.Я.Кононенко

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

Вивчали вплив гострого іммобілізаційного стресу (1 год) на активність ангіотензинперетворюючого ферменту – ферменту протеолітичного процесингу ангіотензину II в гіпоталамусі, гіпофізі, надниркових залозах і крові інтактних щурів. Досліджували також особливості змін стрес-реактивності кори надниркових залоз і активності ангіотензинперетворюючого ферменту в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи за умов передстресорного введення специфічного інгібітора цього ферменту каптоприлу та синтетичного аналогу лейцин-енкефаліну – даларгіну. Згідно з нашими даними, важливу роль в реакції ангіотензинової системи на іммобілізаційний стрес відіграє ангіотензинперетворюючий фермент, підвищення активності якого виявлено відразу після гострого стресу в аденгіпофізі, а через 4 год після закінчення стресу – в гіпоталамусі. На участь ангіотензинової системи і, зокрема, ангіотензинперетворюючого ферменту в реакції гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи на стрес вказують досліди з застосуванням каптоприлу. Іммобілізація щурів, в яких центральна і периферична ангіотензинова система гальмувалась попереднім введенням каптоприлу, викликала менш виразне підвищення рівня кортикостероїдів, ніж іммобілізація інтактних тварин.

Ключові слова: ангіотензинова система, ангіотензин II, ангіотензинперетворюючий фермент, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальна система, гіпоталамус, гіпофіз, глюкокортикоїди.

Відомо, що активність гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи (ГГАС) за умов стресу підвищується, а гормони цієї системи, які надходять в кров, визначають підвищення адаптаційних можливостей організму [1-3]. ЦНС регулює ряд параметрів, які забезпечують стресорну активність ГГАС. При цьому чітко виявляється важливе значення гіпоталамуса – центральної еферентної ланки ГГАС та лімбічних структур мозку, в яких продукується ряд нейропептидів, яким притаманна кортикотропін-релізінг-активність: кортиколіберин-41, вазопресин, окситоцин, ангіотензин, брадикінін тощо. Кортикотропін-релізінг-активність ангіотензину II, його потенціюючий ефект на кортиколіберин-41 лежать в основі положення про те, що активність ГГАС стимулюється ангіотензиною системою. Але з цього не витікає, що завжди за умов стресу ангіотензини мозку залучаються до забезпечення стресорної секреції гормонів гіпофізарно-адренолової системи (ГАС). Дані літератури щодо характеру змін ангіотензинової системи мозку і крові за умов стресу суперечливі [4-7].

Мета роботи: 1) дослідити характер змін активності ферменту протеолітичного процесингу ангіотензину II – ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) в гіпоталамусі, гіпофізі та надниркових залозах за умов дії стрес-фактора; 2) дослідити вплив інгібітора ангіотензинової системи каптоприлу на стрес-реактивність кори надниркових залоз та активність АПФ в мозку та на периферії.

Матеріали та методи

Досліди проводили на щурах-самцях лінії Вістар з масою тіла 130-190 г. Іммобілізаційний стрес викликали шляхом жорсткої фіксації тварин на спині протягом 1 год. Частині цих тварин

до початку 1-годинної іммобілізації вводили фармакологічні препарати – каптоприл чи даларгін. Тварин декапітували відразу після закінчення 1-годинної іммобілізації або через 4 год після закінчення 1-годинної іммобілізації. Контролем були інтактні тварини.

Каптоприл (Capoten, Spain) – специфічний інгібітор АПФ [8] вводили перорально в дозі 25 мг/кг за 2 год до початку іммобілізаційного стресу. Тварин декапітували після закінчення 1-годинної іммобілізації.

Даларгін (Д-ала²-лей⁵-арг⁶-енкефалін, Кардіологічний центр РАМН) [9] – один із синтетичних аналогів лейцин-енкефаліну вводили внутрішньочеревно в дозі 100 мкг/кг маси тіла за 2 год до початку іммобілізаційного стресу. Тварин декапітували після закінчення 1-годинної іммобілізації.

Активність АПФ досліджували в мембранній фракції гіпоталамуса, гіпокампа, у гомогенатах аденогіпофіза, нейрогіпофіза, надниркових залоз, а також в плазмі крові щурів. Активність АПФ визначали за допомогою флуоресцентного методу, описаного для мозку Yang і Neff [10], використовуючи як субстрат гіпурил-гістидил-лейцин. Інтенсивність флуоресценції вимірювали на спектрофлуориметрі "Hitachi" "MPF-2A". Активність АПФ в плазмі крові контрольних і дослідних тварин визначали за методом Л.В.Павліхіної [11].

Рівень 11-ОКС в плазмі крові щурів вимірювали за допомогою флуориметричного мікрометоду [12]. Вміст білка визначали за Лоурі [13]. Результати досліджень опрацьовували статистично, використовуючи критерій t Стьюдента [14].

Результати та їх обговорення

Дослідження показали, що іммобілізація інтактних щурів протягом 1 год призводить до помітного зниження активності АПФ в гіпоталамусі. Одночасно з цим спостерігається підвищення активності АПФ в аденогіпофізі і нейрогіпофізі. В гіпокампі, надниркових залозах та плазмі крові іммобілізованих протягом 1 год тварин змін активності АПФ не виявлено (табл. 1).

Через 4 год після закінчення 1-годинної іммобілізації зміни активності АПФ носять інший характер. В гіпоталамусі ферментативна активність на цей час підвищена. В аденогіпофізі підвищена активність АПФ, що спостерігалась відразу після 1-годинної іммобілізації, знижується до вихідного рівня, тобто нормалізується (табл. 2).

Раніше нами було показано, що пероральне введення інгібітора АПФ – каптоприлу призводить до зниження активності АПФ і рівня ангіотензину II

Таблиця 1. Активність ангіотензинперетворюючого ферменту у мозку, надниркових залозах (нмоль гіс-лей/хв/мг білка) і крові (нмоль гіс-лей/хв/мл) щурів після 1-годинного іммобілізаційного стресу та за умов введення каптоприлу і даларгіну ($M \pm m, n=6$)

Об'єкт дослідження	Контроль	Іммобілізаційний стрес	Каптоприл+ стрес	Даларгін+стрес
Гіпоталамус	0,44±0,01	0,38±0,02*	0,38±0,02*	0,36±0,03*
Гіпокамп	0,30±0,02	0,33±0,03	0,33±0,01	0,33±0,01
Аденогіпофіз	0,71±0,09	1,11±0,10*	0,64±0,08 **	0,50±0,05**
Нейрогіпофіз	2,45±0,11	3,18±0,20*	2,33±0,09**	2,07±0,32**
Надниркові залози	0,51±0,02	0,48±0,04	0,46±0,02	0,42±0,03*
Плазма крові	8,23±i,53	8,94±1,34	3,93±0,61*/**	7,65±1,08

Примітка: *P<0,05 у порівнянні з контролем; **P<0,05 у порівнянні зі стресом.

Таблиця 2. Активність ангіотензинперетворюючого ферменту в гіпоталамусі і гіпофізі через 4 год після закінчення 1-годинної іммобілізації щурів (нмоль/хв/мг білка, $M \pm m, n=5$)

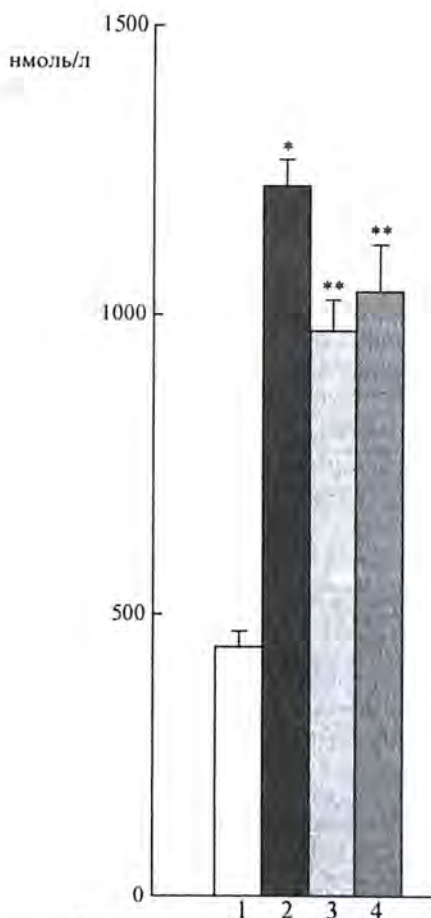
Об'єкт дослідження	Контроль	Іммобілізаційний стрес
Гіпоталамус	0,44±0,01	0,51±0,01*
Аденогіпофіз	0,71±0,09	0,82±0,04

Примітка: * P < 0,05 у порівнянні з контролем.

в гіпоталамусі та аденогіпофізі інтактних і адреналектомованих щурів, що супроводжується гальмуванням активності ГАС – зниженням рівня АКТГ і кортикостероїдів у цих тварин [15, 16]. З огляду на ці дані, наступним етапом нашої роботи було дослідження впливу каптоприлу на стресіндуковані зміни активності АПФ в мозку, надниркових залозах і крові, а також рівня кортикостероїдів в плазмі крові. Окрім каптоприлу, перед стресом щурам вводили даларгін – стабільний аналог лейцин-енкефаліну, одного із стреслімітуючих пептидів.

З табл. 1 видно, що введення каптоприлу та даларгіну за 2 год до початку дії іммобілізаційного стресу призводить до зниження активності АПФ в адено- і нейрогіпофізі в порівнянні з активністю ферменту у стресованих тварин, які не одержували цих препаратів. Подібний ефект каптоприлу спостерігається також в плазмі крові щурів – зниження активності АПФ у відповідь на 1-годинну іммобілізацію (табл. 1). В гіпоталамусі після введення фармакологічних препаратів активність АПФ у стресованих щурів залишається зниженою. Нижчий рівень активності АПФ, ніж в контролі, виявився в надниркових залозах тих тварин, яким за 2 год до стресу вводили даларгін (табл. 1).

Відомо, що одним з компонентів стресорної реакції є суттєве, фазне посилення активності ГАС. В наших досліджах вміст ІІ-ОКС в плазмі крові підви-



Малюнок. Вплив іммобілізаційного стресу та введення каптоприлу і даларгіну на рівень ІІ-ОКС у плазмі крові (нмоль/л) інтактних щурів (n = 6). 1 – контроль; 2 – іммобілізаційний стрес, 1 година; 3 – іммобілізаційний стрес після введення каптоприлу; 4 – іммобілізаційний стрес після введення даларгіну.

* – P<0,05 у порівнянні з контролем, ** – P<0,05 (P_c=0,05) у порівнянні зі стресом.

щується вище базального рівня в 2,5 рази після 1-годинної жорсткої іммобілізації щурів (малюнок). Наші дані узгоджуються з літературними щодо значного підвищення рівня кортикостероїдів за умов іммобілізаційного стресу, який розглядають як фізико-психологічний чи психоемоційний стрес. Підвищення рівня кортикостероїдів спостерігається після 6-, 30-, 60- і 100-хвилинної іммобілізації щурів [2, 17, 18].

Через 4 год після закінчення 1-годинної іммобілізації рівень кортикостероїдів нормалізується і складає $553,5 \pm 36,1$ нмоль/л. Багатофазний характер стресорної реакції ГГАС знайшов своє підтвердження в багатьох дослідженнях. Початкове посилення змінюється нормалізацією активності ГГАС в стадії резистентності [1, 17, 19]. Зокрема, через 3-4 год після 90- та 120-хвилинної іммобілізації тварин відновлюється базальний рівень кортикостероїдів, а також відповідь кори надниркових залоз на стрес [19, 20].

Пероральне введення каптоприлу за 2 год до початку дії стресу призводить до менш виразного підвищення рівня ІІ-ОКС під впливом іммобілізації. Тобто, каптоприл знижує викликану стресом секрецію кортикостероїдів. Однак рівень ІІ-ОКС у стресованих щурів з попереднім введенням каптоприлу залишається вищим базального рівня гормонів у інтактних тварин. Внутрішньочеревне введення даларгіну в антистресорній дозі за 2 год до іммобілізації щурів знижує реакцію кортикостероїдів на стрес (малюнок). Тобто, активація ендогенної енкефалінергічної системи після введення стабільного лейцин-енкефаліну призводить до обмеження прояву реакції надниркових залоз на стрес. Очевидно, це пов'язано з властивістю енкефалінів лімітувати активацію кортикотропної функції гіпофіза [21, 22].

Отже, результати досліджень показали, що активність АПФ в плазмі крові після іммобілізаційного стресу не змінюється (див. табл. 1). Ангіотензинова система крові може мати обмежене значення в модуляції секреції кортикостероїдів і АКТГ у відповідь на іммобілізаційний стрес, як це було показано при дослідженні дії ефірного і гіпоглікемічного стресу [6, 23]. Не виключено, що циркулюючі в кров'яному руслі ангіотензини можуть залучатися до цього процесу при інших видах стресу, а також інших його термінах. Можливо також, що від типу, інтенсивності і терміну стресу залежить активність ангіотензинової системи надниркових залоз, основною функцією якої, на відміну від ангіотензинів мозку, є регуляція біосинтезу альдостерону [24]. Так, за нашими даними, після гострого іммобілізаційного стресу змін активності АПФ в надниркових залозах не виявлено, а за умов гравітаційного стресу, що тривав 3-5 діб, спостерігалось підвищення активності АПФ [7].

У структурах мозку спостерігається різна динаміка змін активності АПФ після 1-годинного іммобілізаційного стресу: зниження активності ферменту в гіпоталамусі – зоні локалізації ангіотензинових нейронів і підвищення в аденогіпофізі, в порталну систему якого секретуються ангіотензини. Зниження активності АПФ в гіпоталамусі на початку гострої дії стрес-фактора може бути пов'язано з тим, що ангіотензини (як і більшість пептидів) разом із ферментами їх синтезу вивільняються з секреторних гранул пептидергічних нейронів гіпоталамуса в гіпофізарну порталну систему, діючи на аденогіпофізарні клітини. Поряд з цим, в аденогіпофізі іммобілізованих протягом 1 год тварин спостерігається суттєве підвищення активності АПФ, що свідчить про активацію локальної гіпофізарної ангіотензинової системи.

В більш пізній період – через 4 год після стресу в гіпоталамусі відбувається активація процесів синтезу і протеолітичного процесингу ангіотензину ІІ – активність АПФ в цій структурі підвищується. Про активацію ангіотензинової системи гіпоталамуса через 4 год після 1-годинної іммобілізації свідчить підвищення рецепторного зв'язування міченого ангіотензину ІІ і рівня мРНК рецепторів ангіотензину, що було показано в дослідженнях G.Aguileta [4].

Активацию экспресии рецепторов ангиотензину II в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса было выявлено также при дии багаторазового стрессу [5].

З огляду на притаманну ангиотензину II кортикотропін-релізинг-активність, можна припустити, що за умов гострого іммобілізаційного стресу ангиотензинова система гипоталамуса і аденогіпофіза є одним з важливих чинників, які підтримують підвищення секреції гормонів ГАС. Згідно з нашими даними, важливу роль в реакції ангиотензинової системи на іммобілізаційний стрес відіграє ангиотензинперетворюючий фермент, підвищення активності якого виявлено відразу після гострого стресу в аденогіпофізі, а через 4 год після закінчення дії стресу – в гипоталамусі. На участь ангиотензинової системи і, зокрема, ангиотензинперетворюючого ферменту в реакції ГГАС на стрес вказують досліди з застосуванням каптоприлу – специфічного інгібітора цього ферменту. Іммобілізація щурів, в яких центральна і периферична ангиотензинова система гальмувалась попереднім введенням каптоприлу, викликала менш виразне підвищення рівня кортикостероїдів, ніж іммобілізація інтактних тварин (див. малюнок). Тобто, зниження активності АПФ і утворення ангиотензину II, що спостерігається в аденогіпофізі (див. табл. 1), сприяє гальмуванню реакції надниркових залоз на стрес. Гальмуванню реакції гормонів ГГАС на стрес за умов попереднього введення каптоприлу може сприяти також ангиотензинова система крові, враховуючи значне зниження активності АПФ в плазмі крові щурів, яким перед іммобілізацією вводили інгібітор АПФ. Ймовірність цього припущення витікає з того, що циркулюючі у кров'яному руслі ангиотензини мають подібний до ангиотензинів гипоталамуса і гіпофіза вплив на кортикотропну функцію гіпофіза, стимулюючи рецептори ангиотензину II у навколошлуночкових органах мозку [25].

Література

1. Филаретов А.А. Гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система: закономерность функционирования // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 1992, **78**, N 12, 53 - 56.
2. Kirby L., Chougreen J., Davis K., Lucki I. The effects of different stressors on extracellular hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid // Brain Research. 1997, **760**, N 1-2, 218-230.
3. Jezova D., Ochedalski T., Glickman M. et al. Central corticotropin-releasing hormone receptors modulate hypothalamic-pituitary-adrenocortical and sympathoadrenal activity during stress // Neuroscience. 1999, **94**, N 3, 797-802.
4. Aguilera G., Kiss A., Luo X. Increased expression of type I angiotensin II receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus following stress and glucocorticoid administration // J. Neuroendocrinology. 1995, **7**, N 10, 775 - 783.
5. Castren E., Saavedra J. Angiotensin II receptors in paraventricular nucleus, subfornical organ, and pituitary gland of hypophysectomized, adrenalectomized, and vasopressin-deficient rats // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1989, **86**, N 2, 725 - 729.
6. Winer L., Molteni A., Molitch M. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on pituitary hormone responses to insulin-induced hypoglycemia in humans // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990, **71**, N 1, 256 - 259.
7. Гомазков О.А. Ангиотензинпревращающий фермент: история и новые идеи / В кн.: Функциональная биохимия регуляторных пептидов. М.: Наука, 1992, 59 - 87.
8. Cushman D., Cheung H., Ondetti M. Design of active site-specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE) // Federation Proc. 1977, **36**, 1049 - 1056.
9. Бобков А.И., Полонский В.М., Виноградов В.А. и др. Влияние даларгина на содержание в крови стрессированных крыс эндорфинов, лей-энкефалина, АКТГ и кортикотропина // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1985, **100**, N 12, 715-717.
10. Yang H., Neff N. Distribution and properties of angiotensin converting enzyme of rat brain // J. Neurochem. 1972, **19**, 2443 - 2450.
11. Павлихина Л.В., Елисева Ю.Е., Поздnev В.Ф., Орехович В.Н. Определение активности карбоксикаптепсина в сыворотке крови человека // Вопр. мед. химии. 1975, **21**, N 1, 54 - 59.

12. Балашов Ю.Г. Флюориметрический микрометод определения кортикостероидов: сравнение с другими методами // Физиол. журн. СССР. 1990, 76, N 2, 280 - 283.
13. Lowry O., Rosebrough N., Lewis A. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. 1951, 193, N 1, 265-275.
14. Ойвин И.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Пат. физиол. эксперим. терапия. 1960, N 4, 76 - 85.
15. Калинская Л.М., Тронько М.Д., Кононенко В.Я., Затовська Т.В. Зміни активності ренін-ангіотензинової системи мозку та функціонального стану гіпофізарно-надниркової системи щурів під впливом каптоприлу // Фізіол. журн. 1992, 38, N 1, 3-8.
16. Калинская Л.М. Нейроэндокринні функції енкефалінової, калікреїнінінової і ангіотензинової систем в умовах гіпер- та гіпокортицизму: Автореф. дис. докт. біол. наук. К., 1997. 48 с.
17. Филаретова Л.П., Подвигина Т.Т., Балашов Ю.Г., Филаретов А.А. Влияние гипоталамо-адренортиккальной системы на вазопрессинергическую систему // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1989, 75, N 7, 980 - 985.
18. Носенко Н.Д. Механізми гормон-медіаторного імпринтингу нейроендокринної регуляції репродукції та стрес-реактивності: Автореф. дис. докт. біол. наук. К., 1999. 34 с.
19. Виру А.А. Динамика реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при стрессе // Успехи совр. биол. 1979, 87, вып. 2, 271-286.
20. Гончарова Н.Д., Оганян Т.Э., Таранов А.Г. Особенности функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы при старении у самок обезьян // Пробл. эндокринологии. 1999, 45, N 5, 39 - 42.
21. Лишманов Ю.Б., Трифонова Ж.В., Цибин А.Н. и др. Бета-эндорфин и стресс-гормоны плазмы крови при состояниях напряжения и адаптации // Бюл. эксперим. биол. мед. 1987, N 4, 422 - 424.
22. Калинская Л.М. Зміни активності енкефалінергічної опіоїдної системи мозку та функціонального стану гіпофізарно-надниркової системи щурів під впливом синтетичного аналогу лейцин-енкефаліну – даларгіну // Ендокринологія. 1997, 2, N 2, 50 - 58.
23. Keller-Wood M., Kimura B., Phillips M. Angiotensin II does not alter ACTH responses to hypoglycemia in conscious dogs // Amer. J. Physiol. 1987, 252, N 3, 526 - 530.
24. Strittmatter S., De Souza E., Lynch D., Snyder S. Angiotensin-converting enzyme localized in the rat pituitary and adrenal glands by (³H)captopril autoradiography // Endocrinology. 1986, 118, 1690 - 1699.
25. Muracami K., Ganong W. Site at which angiotensin II acts to stimulate ACTH secretion in vivo // Neuroendocrinology. 1987, 46, N 3, 231 - 236.

Участие компонентов ангиотензиновой системы в развитии стресс-реакции

Л.Н.Калинская, В.Я.Кононенко

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

Изучали влияние острого иммобилизационного стресса (1 час) на активность ангиотензин-превращающего фермента – фермента протеолитического процессинга ангиотензина II в гипоталамусе, гипофизе, надпочечных железах и крови интактных крыс. Исследовали также особенности изменений стресс-реактивности коры надпочечных желез и активности ангиотензин-превращающего фермента в структурах гипоталамо-гипофизарно-адренортиккальной системы в условиях предстрессорного введения крысам специфического ингибитора этого фермента – каптоприла и синтетического аналога лейцин-энкефалина – даларгина. В соответствии с нашими данными, важную роль в реакции ангиотензиновой системы на иммобилизационный стресс играет ангиотензинпревращающий фермент, повышение активности которого выявлено сразу после острого стресса в аденогипофизе, а через 4 часа после окончания стресса – в гипоталамусе. Об участии ангиотензиновой системы и, в частности, ангиотензинпревращающего фермента в реакции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы на стресс указывают исследования с применением каптоприла. Иммобилизация крыс, у которых центральная и периферическая ангиотензиновая система тормозилась предварительным введением каптоприла, вызывала менее выраженное повышение уровня кортикостероидов, чем иммобилизация интактных животных.

Ключевые слова: ангиотензиновая система, ангиотензин II, ангиотензинпревращающий фермент, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, гипоталамо-гипофизарно-адренортиккальная система, гипоталамус, гипофиз, глюкокортикоиды.

Involvement of the components of angiotensin system in the development of stress reaction

L.M.Kalynska, V.Ya.Kononenko

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

The influence of acute immobilization stress (1 hour) on the activity of the enzyme of proteolytic processing of angiotensin II – angiotensin-converting enzyme (ACE) has been studied in the hypothalamus, pituitary, adrenals and blood of intact rats. The changes in stress reactivity of the adrenal glands and ACE activity in the structures of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPAA) were investigated under the administration of specific ACE inhibitor, captopril, before stress in rats. According to our data, angiotensin-converting enzyme, whose increased activity is revealed immediately after the acute stress in the adenohypophysis, and then in the hypothalamus, plays an important role in the response of angiotensin system to immobilization stress. The involvement of angiotensin system and, in particular, of angiotensin-converting enzyme in the reaction of HPAA to stress, is evidenced by experiments using captopril, a specific inhibitor of this enzyme. Immobilization of rats in which central and peripheral angiotensin system was inhibited by previous administration of captopril led to a less marked increase in corticosteroid level as compared to immobilization of intact animals.

Key words: *angiotensin system, angiotensin II, angiotensin-converting enzyme, inhibitors of angiotensin-converting enzyme, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamus, pituitary, glucocorticoids.*

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ОРГАНІВ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ЗА УМОВ СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФЛУТАМІДУ І АГОНІСТІВ ГОНАДОЛІБЕРИНУ У МІНІМАЛЬНИХ ДОЗАХ

Л.І.Полякова, Л.В.Чайковська, О.Г.Резніков

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

При сумісному введенні флутаміду (ніфтолід) з кожним із агоністів ЛГ-РГ (сурфагоном і деслореліном) в дозах, які при окремому застосуванні викликали слабкі атрофічні зміни у вентральній долі передміхурової залози і сім'яниках у щурів, відбувалось взаємне посилення – потенціювання антиандрогенної дії препаратів на морфологію передміхурової залози і сім'яників, їх сперматогенну і гормональну функцію.

Ключові слова: передміхурова залоза, сім'яники, агоністи ЛГ-РГ, сурфагон, деслорелін, трипторелін, антиандроген, флутамід, тестостерон, сперматогенез, морфологія.

Антигормональні препарати знайшли широке застосування в лікуванні гормонозалежних пухлин, зокрема раку передміхурової залози (РПЗ) [1]. Одним з найбільш ефективних методів лікування цієї хвороби є комбінована терапія, яка включає введення агоністів гонадоліберину (ЛГ-рилізинг-гормону, ЛГ-РГ) та блокаторів клітинних рецепторів андрогенів [2, 3]. Експериментальними дослідженнями доведено потенціюючий вплив малих доз естрогенних препаратів на антиандрогенні ефекти флутаміду (ніфтолід) у передміхуровій залозі (ПЗ) [4, 5]. Метою даної роботи було з'ясувати, чи відбувається потенціація антиандрогенної дії флутаміду при застосуванні його у поєднанні з агоністами ЛГ-РГ в малих дозах. У разі експериментального підтвердження цього припущення буде можливим рекомендувати клінічне вивчення ефективності лікування РПЗ значно зменшеними дозами цих лікарських засобів.

Доклінічне вивчення фармакологічної активності антиандрогенних препаратів проводиться не тільки на моделях пухлинного росту ПЗ, але й на інтактних тваринах, оскільки реакція нормального епітелію ПЗ на андрогенну депривацію така сама, як і реакція більшості злоякісних клітин первинної пухлини та її метастазів. Як правило, це підтверджується клінічними спостереженнями ефективності гормональної терапії РПЗ [2].

Матеріали і методи

Дослідження проведене на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар з масою тіла 200-300 г, яким протягом 28 діб щоденно вводили підшкірно аналоги ЛГ-РГ: сурфагон – суперактивний рилізінг-фактор гонадотропінів (D-Ala⁶-des-Gly¹⁰-етиламід, Срф) або трипторелін (D-Trp⁶, деслорелін, Дсл)¹ в дозі 50 мкг/кг та/або флутамід (ніфтолід, Нф) перорально в дозі 10 мг/кг. Контрольним тваринам вводили відповідні розчинники. Через добу після останнього введення тварин декапітували, збирали кров для гормональних досліджень, сім'яник і частину вентральної долі передміхурової залози (ВП) фіксували в розчині Буена, парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином і вивчали у світловому мікроскопі. Визначали концентрацію сперматозоїдів в суспензії, одержаній при дозованому вимиванні їх з епідидимісів [6]. Вміст тестостерону визначали радіоімунологічним методом. Кількісні показники обробляли статистично за критерієм t Стьюдента.

¹ Сурфагон і деслорелін синтезовані у фірмі "Varco Ltd" (Латвія) та люб'язно надані доктором А.Д.Калейсом.

Результати та їх обговорення

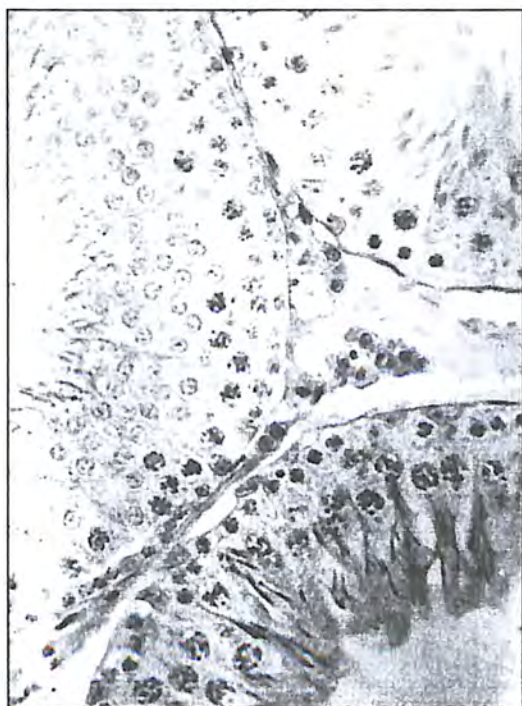
У сім'яниках тварин, які отримували Срф або Дсл протягом 28 діб, у порівнянні з контролем була зменшена кількість функціонально активних клітин Лейдіга типів В і С та збільшена кількість малоактивних невеликих клітин з гомогенною цитоплазмою і гіперхромним ядром. У порожнині сім'яних каналців знаходили десквамовані сперматогенні клітини, у сперматогенному шарі – локальні порушення внаслідок відсутності частини сперматоцитів і сперматид, вакуолі (мал. 1б). Підрахунок сперматозоїдів в епідидимісі виявив зниження їх кількості до $44,7 \pm 4,0$ млн/мл у тварин, що отримували Срф, і $33,4 \pm 3,1$ млн/мл у тварин, що отримували Дсл (у контрольних тварин – $62,9 \pm 5,2$ млн/мл, $P < 0,01$). З цим узгоджується зниження рівня тестостерону (Т) в плазмі крові: $4,1 \pm 0,54$ нмоль/л і $5,1 \pm 0,54$ нмоль/л, відповідно, проти $9,4 \pm 1,07$ нмоль/л у контрольних тварин ($P < 0,01$).

Гістологічне вивчення вентральної долі передміхурової залози у щурів, які отримували Срф або Дсл, в обох групах виявило подібні, але слабко виражені локальні атрофічні зміни епітелію. Строма залози не відрізнялась від контролю. ВП складалась із великих ацинусів, вистелених високим циліндричним епітелієм, що утворював папілярні вирости в кінцевих, найбільш секреторно активних, відділах залоз. В багатьох залозах епітеліальні клітини були вищими, ніж у контрольних тварин, але в них менш інтенсивно забарлювалась базофільна зернистість в цитоплазмі, зона Гольджі була ширшою, виглядала більш вакуолізованою. В окремих ацинусах спостерігалась десквамація епітелію з великих ділянок і оголення базальних мембран. В інших ацинусах спостерігали гомогенне забарвлення ядер в окремих епітеліоцитах або більших чи менших їх групах, пікноз ядер в клітинах, розташованих серед епітелію нормальної будови (мал. 2б). В цілому, структура ВП свідчила про початок зниження функціональної активності і деструктивних змін на тлі численних ділянок гіпертрофії залозистого епітелію.

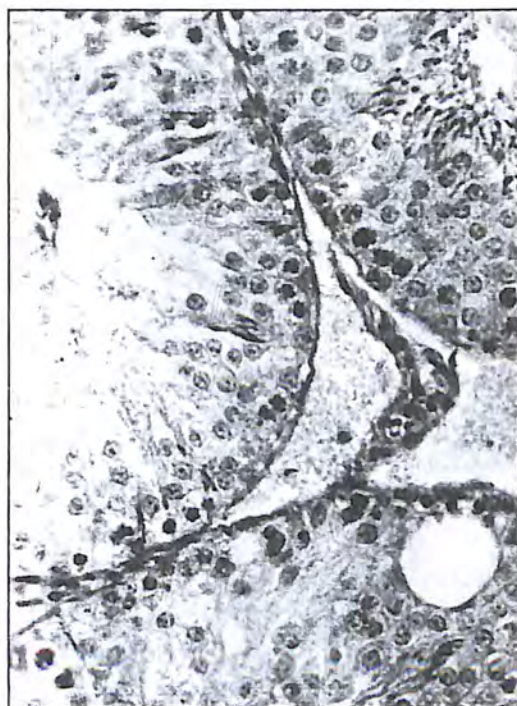
Як відомо, тривале застосування агоністів ЛГ-РГ в першій стадії дії спричиняє різке зростання продукування Т протягом 1-2 тиж з наступним зниженням його рівня в плазмі крові на 3-й тиждень до посткастраційних величин [3, 7], що призводить до атрофічних змін секреторного епітелію ВП. Використана нами доза препаратів не викликала подібних ефектів навіть через 4 тиж. Очевидно, вона була недостатньою для суттєвого блокування ресинтезу вільних рецепторів до ЛГ-РГ в гіпофізі і припинення продукування гонадотропних, а відповідно і статевих гормонів, тому що сурфагон і деслорелін не є депонованими препаратами. Ймовірно також, що протягом 4 тиж атрофічні зміни у ВП не встигають досягти значного ступеня, оскільки їм передують стимуляція передміхурової залози, що її спричинює зазначена активація секреції Т. Отже, застосована доза є субтерапевтичною, а за ступенем прояву морфологічних змін в ВП і сім'яниках – пороговою.

У сім'яниках тварин, які отримували Нф протягом 28 діб, більша частина клітин Лейдіга належала до функціонально активних типів В і С, представлених великими полігональними клітинами з великим круглим нормохромним ядром і великим ядерцем, та типу Д – великі клітини з маленьким інволюючим ядром. В сім'яних каналцях були представлені всі стадії циклу сперматогенного епітелію, рідко виявлялись локальні порушення. Підрахунок сперматозоїдів з епідидимісів тварин виявив парадоксальне, на перший погляд, зниження їх кількості ($41,7 \pm 2,6$ млн/мл) відносно контролю ($P < 0,01$).

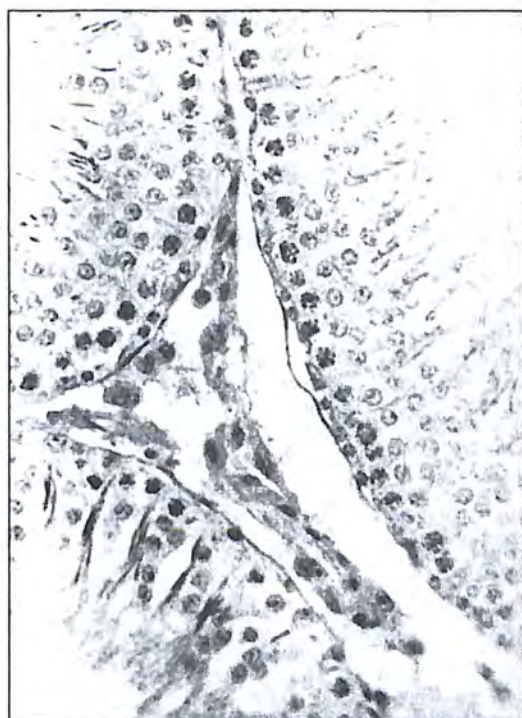
Введення ніфтоліду протягом 28 діб не спричинювало виражених атрофічних ефектів в ВП. Спостерігалась гетерогенність гістологічної структури залози в окремих гістіонах. У поодиноких ацинусах епітелій був десквамований, в інших ацинусах – між високими циліндричними епітеліоцитами нор-



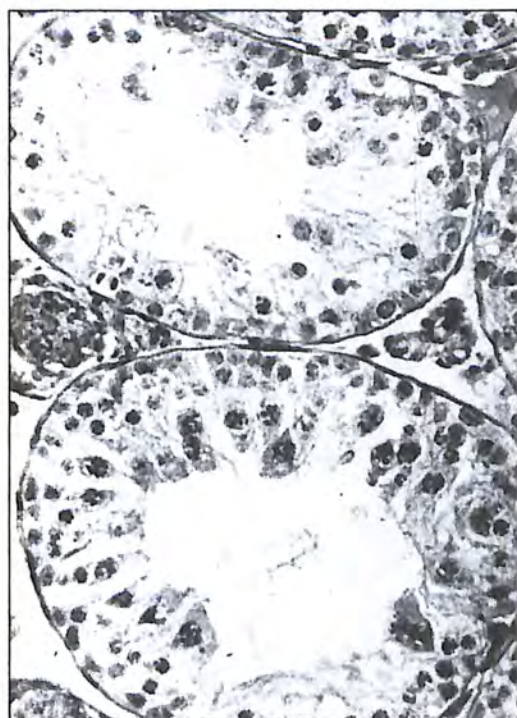
а



б

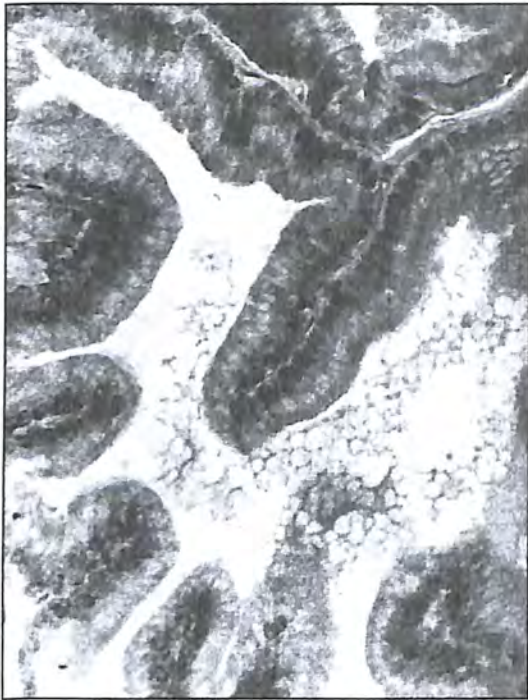


в



г

Мал. 1. Гістологічна структура сім'яників щурів: а – контроль; б – деслорелін, 50 мкг/кг; в – ніфтолід, 10 мг/кг; г – деслорелін + ніфтолід. Гематоксилін-еозин, x200.



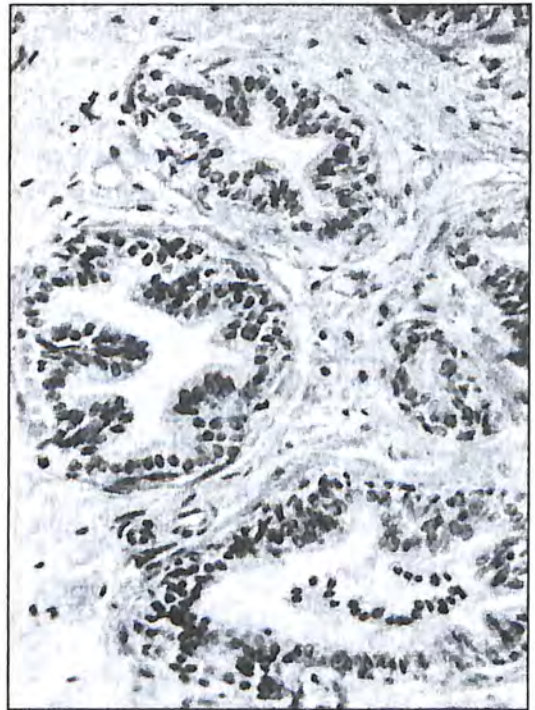
а



б



в



г

Мал. 2. Гістологічна структура вентральної долі передміхурової залози щурів:
а – контроль; б – деслорелін, 50 мкг/кг; в – ніфтолід, 10 мг/кг; г – деслорелін + ніфтолід.
Гематоксилін-еозин, х 200.

мальної будови знаходились епітеліоцити або групи клітин з гомогенно забарвленим чи пікнотичним ядром. В більшості ацинусів епітелій був гіпертрофований і зрідка в ньому знаходили картини мітотичного поділу залозистих клітин. Як відомо, епітелій ВП належить до тканин з низькою проліферативною активністю і більшість його клітин знаходиться в стані проліферативної рефрактерності (G_0) [8, 9]. Картини мітотичного поділу свідчать про наявність стимулів, що вивели клітини з цього сталого стану. Як показали гормональні дослідження, рівень тестостерону у тварин, що отримували Нф протягом 28 діб, становив $15,7 \pm 1,53$ нмоль/л і був в 1,86 рази вищим, ніж у контрольних тварин ($9,4 \pm 1,07$ нмоль/л) ($P < 0,01$). У проведених раніше дослідженнях [10, 11] показано, що при застосуванні Нф в цій же дозі протягом 10 діб спостерігались виражені атрофічні зміни у всіх додаткових статевих залозах, включаючи ВП. Але особливістю Нф як нестероїдного антиандрогена, тобто блокатора андрогенних рецепторів є те, що, блокуючи дію андрогенів також і в центрах регуляції їх продукування, тобто в гіпоталамусі, за принципом негативного зворотного зв'язку він стимулює гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярну систему [12, 13]. Внаслідок посилення гонадотропної стимуляції в крові зростає рівень Т і саме це призводить до зменшення ефекту незмінної дози Нф. Саме дією Нф, а не відсутністю його ефекту, можна пояснити той факт, що за умов зростання рівня Т не відбувається зростання маси ВП відносно контролю. Це може свідчити про встановлення рівноваги між проліферативними і атрофічними процесами у ВП за даних умов.

Комбіноване застосування аналогів ЛГ-РГ з Нф призводило до різкого зменшення кількості сперматозоїдів в епідидимісах тварин до $3,7 \pm 1,7$ млн/мл при введенні Дсл разом з Нф і $5,1 \pm 0,8$ млн/мл – при введенні Срф з НФ. У деяких тварин спостерігались сперміолітичні процеси – розпад сперматозоїдів на головки і хвіст, фрагментування хвостового відділу.

При поєднаному застосуванні кожного з агоністів ЛГ-РГ з НФ в більшості каналців зникали круглі сперматиди на відповідних стадіях циклу сперматогенного епітелію. Лише в небагатьох каналцях XII-XIV стадій зберігались сперматиди останніх стадій формування. В більшості каналців сперматогенез припинявся на стадії пахітени. В інтерстиціальному просторі зберігалась невелика кількість клітин Лейдіга. Основна частина їх популяції була представлена малими клітинами з гіперхромним ядром, щільною гомогенною оксифільною цитоплазмою. Невелика частина клітин за всіма ознаками належала до типу В, дещо більше таких клітин було у тварин, які отримували Дсл з Нф. Гормональні дослідження показали, що рівень Т становив $2,6 \pm 0,36$ нмоль/л у тварин, які отримували Срф з Нф, і $3,2 \pm 0,28$ нмоль/л у тварин, що отримували Дсл з Нф, що значно нижче, ніж у тварин, які отримували тільки аналоги ЛГ-РГ ($P < 0,01$).

У ВП відбувалось руйнування секреторних залоз і заміщення їх сполучною тканиною. Прошарки сполучної тканини між секреторними залозами були розширеними, містили значну кількість фібробластів і волокон. Форма збережених залоз часто наближалась до трубчастої. Внаслідок загибелі більшої частини секреторних епітеліальних клітин порушувалось співвідношення епітеліальних клітин до базальних, і епітелій набував вигляду двошарового. Структура ВП була наближеною до посткастраційної.

Таким чином, при комбінованому застосуванні Нф з агоністами ЛГ-РГ Срф і Дсл в мінімальних дозах спостерігалось потенціювання їхньої дії. Звертає на себе увагу той факт, що за умов сумісної дії препаратів рівень Т у плазмі виявився навіть нижчим за такий при введенні тільки агоністів ЛГ-РГ. Так само виразніше пригнічувався сперматогенез. Можливо, що за умов активації гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної системи ніфтолідом створювались умови, за яких порогова доза синтетичних аналогів ЛГ-РГ сумується з власним

ЛГ-РГ і більш ефективно блокується ресинтез відповідних рецепторів на гонадотропних клітинах гіпофіза.

Проте характер атрофічних змін у ВП не може бути зумовлений лише зниженням рівня Т у плазмі крові, оскільки має значно більшу вираженість. Логічним поясненням потенціюючого впливу агоністів ЛГ-РГ на антиандрогенні ефекти в сім'яниках та передміхуровій залозі є збільшення ефективності фармакологічної блокади клітинних рецепторів андрогенів завдяки послабленню секреції Т і підвищенню конкурентної здатності флутаміду зв'язуватись з рецепторами внаслідок перерозподілу тканинних концентрацій блокатора і андрогену на користь першого.

Проведені дослідження виявили значне взаємне посилення дії препаратів при їх сумісному застосуванні, тобто відбувається потенціювання антиандрогенної дії флутаміду (ніфтоліду) при використанні його у поєднанні з агоністами ЛГ-РГ в порогових дозах, що дає підстави рекомендувати клінічне вивчення ефективності лікування РПЗ значно зменшеними дозами цих лікарських засобів.

Література

1. Резников О.Г. Значення і механізми дії андрогенів на нормальну та малігнізовану передміхурову залозу // *Ендокринологія*. 1998, 3, №1, 59-70.
2. Возианов А.Ф., Резников А.Г., Клименко И.А. Эндокринная терапия рака предстательной железы. К.: Наукова думка, 1999. 277 с.
3. Newling D.W.W. Tailoring of hormonal therapy in prostate cancer // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2000, 3, 21-27.
4. Синицын П.В., Варга С.В., Резников А.Г. Потенцирование диэтилстильбэстролом антиандрогенных свойств нифтолида в предстательной железе // *Фармакол. токсикол.* 1988, №4, 75-77.
5. Reznikov A.G., Varga S.V., Chaikovskaya L.V. et al. Endocrine mechanisms of suppressive effect of low dose estrogen-antiandrogen treatment on androgen-dependent organs of male rats // *J. Endocrinol. Invest.* 1996, 19, 654-658.
6. Бариляк І.Р., Неумержицька Л.В., Бишовець Т.Ф., Даниленко В.С. Вивчення гонадотоксичної дії нових лікарських засобів та їх впливу на репродуктивну функцію тварин: Метод. рекомендації. К., МОЗ України, Держ. Фарм. центр, 2000. 24 с.
7. Кукес В.Г. Фармакодинамика и фармакокинетика лекарственного депо-препарата гозерелин // *Вопр. биол., мед. фармацевт. химии*. 1998, № 2, 42-45.
8. Портной А.С., Гродзовская Ф.Л. Рак и аденома предстательной железы. Л.: Медицина, 1984. 272 с.
9. Cunha G.R., Donjacour A.A., Cooke P.S. et al. The endocrinology and developmental biology of the prostate // *Endocr. Rev.* 1987, 8, № 3, 338-362.
10. Резников А.Г., Варга С.В., Демкив Л.П. и др. Экспериментальное изучение антиандрогенной активности 4-нитро-3-фторметилизобутиранилида (нифтолида) у крыс и морских свинок // *Фармакол. токсикол.* 1977, № 3, 336-342.
11. Резников А.Г., Чайковская Л.В., Полякова Л.И. и др. Эффекты комбинированного воздействия нифтолида и низких доз противоопухолевого препарата хлортрианизена на предстательную железу крыс // *Эксперимент. онкология*. 1999, 21, № 3-4, 269-273.
12. Резников А.Г., Варга С.В. Антиандрогены. М.: Медицина, 1988. 208 с.
13. Reznikov A.G. Feedback control of gonadotropin secretion in mammalian and human males: effects of androgen receptor blockers // *Endocrinol. Exp.* 1990, 24, 267-274.

Морфологические изменения органов репродуктивной системы у крыс в условиях совместного применения флутамида и агонистов гонадолиберина в минимальных дозах

Л.И.Полякова, Л.В.Чайковская, А.Г.Резников

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

Совместное применение флутамида (нифтолида) с каждым из агонистов ЛГ-РГ (сурфагоном и деслорелином) в дозах, которые при отдельном введении вызывали слабые атрофические изменения в вентральной доле предстательной железы и семенниках крыс, приводило к взаимному усилению – потенцированию антиандрогенного действия препаратов на морфологию предстательной железы и семенников, их сперматогенную и гормональную функцию.

Ключевые слова: предстательная железа, семенники, агонисты ЛГ-РГ, сурфагон, деслорелин, трипторелин, антиандроген, флутамид, тестостерон, сперматогенез, морфология.

Morphological changes in reproductive organs in rats during combined treatment with flutamide and minimal doses of gonadotropin releasing hormone agonists

L.I.Polyakova, L.V.Chaikovskaya, A.G.Reznikov

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

The combined treatment with flutamide (niftolide) and each of LHRH agonists studied, surfagon and deslorelin, resulted in potentiation of antiandrogen effects of the preparations both on morphology of the ventral prostate and testes and their spermatogenic and hormonal activities, while given alone they caused mild atrophic changes in the organs mentioned.

Key words: prostate, testes, LHRH agonists, surfagon, deslorelin, triptorelin, antiandrogen, flutamide, testosterone, spermatogenesis, morphology.

ДИСБАЛАНС СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У ПУБЕРТАТІ ЯК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗУ ДЕЯКИХ ФОРМ ЕНДОКРИННОГО БЕЗПЛІДДЯ

Л.Б.Літвінова

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

У самок шурів у препубертаті штучно знижували рівень ендогенних стероїдів, метаболітів тестостерону: естрогенів (введенням інгібітора ароматази) або 5 α -відновлених андрогенів (введенням інгібітора 5 α -редуктази). У шурів протягом пубертатії розвивалась у першому випадку гіперандрогенія на тлі недостатності естрогенів, у другому – гіперестрогенія. Зміни андроген-естрогенного гомеостазу у пубертаті призводили у дорослому віці до патології репродуктивної функції, головним проявом якої було порушення статевого циклу. Віддаленим наслідком пубертатної андрогенізації було пригнічення гонадотропної секреції, гонадального синтезу андрогенів, пізніх стадій фолікулогенезу і овуляції. Зменшення кількості овуляцій, навіть за умов збереженого циклу, може спричиняти зниження плідності самок. Пубертатна естрогенізація самок призводила у репродуктивному віці до пригнічення секреції прогестерону у післяовуляційний період. Недостатність лютеїнової фази оваріального циклу може стати причиною невиношування вагітності, безпліддя ендокринного генезу.

Ключові слова: статевий цикл, оваріальний цикл, лютеїнова стадія, фолікулогенез, овуляція, жовті тіла, андрогени, естрогени, гонадотропіни, інгібітори ферментів.

Надійність функціонування репродуктивної системи забезпечується комплексом регуляторних механізмів, провідною ланкою яких є гормони, що синтезуються в органах гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [1]. Гормональні взаємовідносини, які віддзеркалюють стан цієї системи у критичному і найбільш вразливому періоді її становлення (пубертатії), відіграють першорядну роль у репродуктивному здоров'ї осіб жіночої статі [2, 3]. Вплив негативних чинників на різні ланки статеві системи, що дозріває, спричиняє дисбаланс гормонів, зокрема андрогенів та естрогенів. Метаболіти основного андрогену тестостерону – естрадіол (E₂) та дигідротестостерон (ДГТ) утворюються в органах і тканинах, які містять відповідні ферменти – ароматазу і 5 α -редуктазу [4]. Активність ферментів і співвідношення цих стероїдів варіюють у онтогенезі [5, 6], що впливає на темп статевого дозрівання [3, 7, 8]. Несвоєчасна пубертатія, яка спричинена порушеннями стероїдного гомеостазу, сприяє розвитку аномалій статеві системи, які можуть виявлятися у репродуктивному віці [9].

Мета дослідження – на підставі вивчення стану репродуктивної системи дорослих самок шурів з різним рівнем метаболітів тестостерону у пубертаті визначити роль андрогенів і естрогенів у розвитку недостатності оваріальної функції.

Матеріали і методи

Робота виконана на самках шурів популяції Вістар. У тварин препубертатного віку моделювали різні рівні ендогенних андрогенів і естрогенів шляхом введення інгібіторів ферментів синтезу гормонів. Інгібітори ферментів вводили одноразово (на 35-у добу життя) внутрішньом'язово в олійному розчині. Контрольні самки отримували розчинник (кісточкову олію) за тих самих умов. Ін'єкцією інгібітора 5 α -редуктази – 17 β -діетил-3-оксо-4-метил-4-андростан-17 β -карбоксаміду (4-МА; у дозі 1 мг на самку) блокували утворення ДГТ з тестостерону [10]. Метаболізм останнього за цих умов зміщувався у бік ароматизації з підйомом у пубертаті (на 40-у добу) ендогенного рівня E₂ у крові у три рази [11]. Уведенням інгібітора ароматази – 4-

гідроксиандростендіону (4-ОН-А; у дозі 5 мг на 100 г маси тіла) викликали зменшення концентрації E_2 у циркуляції на 80% і збільшення в організмі рівня ендогенних андрогенів (накопичення тестостерону та його 5α -відновленого метаболіту ДГТ). Відношення андрогенів до естрогенів у крові цих самок у пубертаті зросло у 13,2 рази [11].

У контрольній групі щурів ($n=13$) та групах піддослідних самок ($n=7$ у кожній групі) з вищенаведеним гормональним тлом у пубертаті обстежували стан репродуктивної системи у дорослому (4-місячному) віці. Тривалість і фазову структуру естрального циклу оцінювали за змінами цитології вагінальних мазків протягом 16-добового періоду досліджень. Рівні прогестерону (Δ^4P), тестостерону і E_2 у плазмі крові визначали радіоімунологічним методом. Вміст сумарних гонадотропінів у гомогенатах гіпофізів визначали методом біологічного тестування за зміною маси оваріально-маточного комплексу інфантильних щурів-реципієнтів [14] і виражали в умовних одиницях (у.о.). На серійних гістологічних зрізах яєчників диференціювали і підраховували кількість фолікулів, які дозрівали (преантральні, багато- і однопорожнинні), число атретичних і жовтих тіл та виражали на один зріз гонади [15]. Зразки крові, гіпофізів, яєчників брали зранку (10-11 год) у щурів, які знаходились у стадії дієструсу.

Результати та їх обговорення

Естральний цикл, який віддзеркалює функціональну активність репродуктивної системи, у нашому експерименті виявлявся у 100% щурів контрольної і дослідних груп. Тривалість циклу у піддослідних самок вірогідно не відрізнялась від контролю (табл.). У фазовій структурі циклу контрольних щурів міжтічковий період (метаеструс+дієструс) перевищував ($P<0,01$) тічкову стадію (проеструс+еструс) на 104%. У самок дослідних груп тривалість тічкової фази не змінювалась. Тривалість міжтічкового періоду у піддослідних щурів (введення 4-МА) була скороченою і не відрізнялась від такої тічкової стадії циклу цих самок. Тривалість міжтічкового періоду у самок другої групи (введення 4-ОН-А) подовжувалась у порівнянні з такою у контрольних і піддослідних (введення 4-МА) щурів. Отже, зміни співвідношення андрогенів і естрогенів протягом статевого дозрівання виявлялись у порушенні тривалості міжтічкового періоду циклу.

У щурів з природно коротким (4-6-добовим) естральним циклом міжтічкова фаза характеризується розвитком післяовуляційних жовтих тіл, а в міру їх

Таблиця. Вплив гормонального дисбалансу у пубертаті на репродуктивну функцію дорослих самок щурів ($M\pm m$)

Показник, одиниця вимірювання	Контроль	Дослід, 4-МА	Дослід, 4-ОН-А
Естральний цикл			
Тривалість, доба: -цикл	5,60±0,59	4,59±0,23	6,00±0,89
-тічкова фаза	1,81±0,11	2,01±0,21	1,72±0,12
-міжтічкова фаза	3,70±0,57	2,40±0,15 ^{а)}	4,38±0,88 ^{б)}
Частота тічки	3,20±0,32	3,57±0,15	2,83±0,35 ^{б)}
Гормони			
Δ^4P , нмоль/л	52,50±6,09	25,00±4,38 ^{а)}	36,50±8,33
Тестостерон, нмоль/л	2,45±0,37	2,41±0,27	1,32±0,19 ^{а,б)}
E_2 , нмоль/л	0,64±0,10	0,86±0,14	1,09±0,32
$E_2/\Delta^4P \times 10^{-2}$	1,88±0,88	4,13±0,96 ^{а)}	2,89±0,25
Тестостерон/ E_2	4,00±0,53	3,67±1,13	1,57±0,39 ^{а,б)}
Гонадотропіни, у.о.	1,11±0,09	1,24±0,06	1,68±0,19 ^{а,б)}
Відносна маса статевих органів			
Яєчники, мг на 100 г	30,61±2,59	29,73±4,72	30,00±2,66
Матка, мг на 100 г	70,40±8,58	125,25±19,69 ^{а)}	98,33±10,11

Примітка. Вірогідність різниці $P (<0,05 - 0,001)$;

^{а)} – між показниками контрольної і дослідних груп;

^{б)} – між показниками двох дослідних груп.

лютеолізу – зростанням і дозріванням малих оваріальних фолікулів [16, 17]. Кожна стадія міжтічкового періоду супроводжується відповідним гормональним тлом: спочатку високою концентрацією $\Delta^4\text{P}$ у крові (лютеїнова фаза), а потім – прогресивним збільшенням рівня андрогенів і естрогенів, які синтезуються фолікулами, що дозрівають (фолікулінова фаза). Отже, тривалість міжтічкового періоду циклу залежить від швидкості лютеолізу жовтих тіл та/або фолікулярного дозрівання, що в обох випадках пов'язане з гормональною насиченістю організму.

У нашому експерименті у самок першої дослідної групи (введення 4-МА) концентрація $\Delta^4\text{P}$ у крові знижувалась на 52,4%, що на тлі незначного підйому рівня E_2 у крові призводило до зсуву співвідношення цих гормонів у бік естрогенів (див. табл.). За умов відносної естрогенізації організму самок у гонадах відзначалась стимуляція фолікулогенезу: збільшувалась кількість фолікулів, що дозрівали ($19,90 \pm 1,15$ проти $7,15 \pm 0,68$ у контролі; $P < 0,001$). Число жовтих тіл від попередніх овуляцій в яєчниках піддослідних щурів ($15,45 \pm 0,86$) було більше ($P < 0,05$), ніж у контрольних самок ($13,05 \pm 0,55$). Ці дані свідчать про нормальну гонадотропну регуляцію завершальних стадій стимульованого естрогенами фолікулогенезу та його кульмінаційного етапу – овуляції. З іншого боку, естрогенам притаманний лютеолітичний ефект [16], що прискорює лізис жовтих тіл, а звідси – зниження рівня $\Delta^4\text{P}$ у циркуляції та скорочення лютеїнової фази міжтічкового періоду циклу. Подібну картину гормональних змін (рівня $\Delta^4\text{P}$ і E_2 у крові) спостерігали у жінок з недостатністю лютеїнової фази менструального циклу [18]. Однією з причин виникнення недостатності лютеїнової фази з незначним підйомом післяовуляційного рівня $\Delta^4\text{P}$ у крові стає невиразний і розтягнутий у часі преовуляційний викид ЛГ і ФСГ [19]. У матках жінок з такою патологією знижувався вміст цитозольних рецепторів $\Delta^4\text{P}$, а естрогенів, навпаки, зростав [18]. У нашому досліді проявом імовірного зростання кількості рецепторів E_2 у піддослідних щурів (введення 4-МА) була утеротропна реакція – збільшення маси матки (див. табл.). Порушення рецепторних систем у матці може запобігати імплантації заплідненої яйцеклітини або виношуванню вагітності [20].

У піддослідних самок другої групи (введення 4-ОН-А) концентрації $\Delta^4\text{P}$ і E_2 у циркуляції вірогідно не відрізнялись від таких у контролі (див. табл.). Рівень тестостерону і його відношення до E_2 у крові суттєво знижувались. Виявлена гіпоандрогенія супроводжувалась збільшенням вмісту гонадотропнів у гіпофізах піддослідних самок. Констатація цих фактів давала підстави до припущення про накопичення гонадотропнів та затримку їх секреції і більшою мірою це стосувалось ЛГ, який регулює синтез андрогенів у гонадах [4, 6]. Отже, андрогенізація організму самок (після введення 4-ОН-А), яку спостерігали під час пубертатії [11], призводила до пригнічення секреції андрогенів яєчниками у дорослому віці. Що спричиняло гіпоандрогенію у віддалені строки? Відомо [6, 21], що андрогени – тестостерон і особливо ДГТ за механізмом негативного зворотного зв'язку пригнічують секрецію ЛГ. Гальмування останньої у пубертаті під впливом надлишку андрогенів, за нашими даними [8, 11], затримує першу овуляцію і статеве дозрівання щурів. Пригнічення гонадотропної секреції у пубертаті, імовірно, зберігається до репродуктивного віку, спричиняючи гіпоандрогенію.

В яєчниках цих щурів кількість фолікулів, які дозрівали ($13,55 \pm 0,98$), була вищою, ніж у контролі ($P < 0,001$). Поява у гонадах антральних фолікулів підтверджувала факт наявності у циркуляції ФСГ, оскільки він контролює процес утворення порожнини у фолікулах [22]. Кількість жовтих тіл ($6,10 \pm 0,37$) у гонадах піддослідних щурів (введення 4-ОН-А) знижувалась на 53,3%, тобто лише частина фолікулів, що дозрівали, досягала овуляції. Інші фолікули піддавались атретичним перетворенням, про що свідчило зростання числа

атретичних тіл ($27,85 \pm 0,86$ проти $22,45 \pm 1,17$ у контролі; $P < 0,05$). Збільшення фолікулярних атрезій на тлі низького рівня андрогенів у крові правомірно вважати наслідком порушення механізмів центральної регуляції фолікулогенезу, зокрема його пізніх стадій, і овуляції, які контролюються ЛГ [22]. Недостатність гонадотропної стимуляції, пригнічуючи фолікулогенез, сприяла подовженню фолікулінової фази, що пояснювало пролонгацію міжтічкового періоду циклу піддослідних тварин. Недостатність фолікулінової стадії оваріального циклу і зменшення кількості овуляцій можуть знижувати плодючість самок або стати причиною безпліддя [18, 20].

Розлади репродуктивної функції самок, у яких під час статевого дозрівання моделювали різні рівні андрогенів і естрогенів, пов'язані, насамперед, з порушенням центральних механізмів регуляції, з секреторною активністю гіпофіза. Відомо, що необхідним чинником, який стимулює секрецію гонадотропнів, є активація НА-ергічної системи гіпоталамуса [1]. НА-ергічний механізм, який реалізується через β -адренорецептори, пригнічує секрецію гонадотропнів, а через α -адренорецептори стимулює її [19]. В активації НА-ергічної системи беруть участь і андрогени [5], і естрогени [16]. Встановлено [1, 19], що останні вірогідно змінюють співвідношення α - і β -адренорецепторів на користь перших. Роль андрогенів у цьому процесі не з'ясована. Можливо, у самок гіперандрогенія та зниження рівня естрогенів (введення 4-ОН-А) у пубертаті спричиняли збільшення кількості β -адренорецепторів, що затримувало секрецію ЛГ і подовжувало термін між відкриттям піхви і першою овуляцією [11]. Цей ефект зберігався і виявлявся у дорослому віці у вигляді гальмування секреції ЛГ, що, в свою чергу, пригнічувало оваріальний синтез андрогенів і завершальні стадії фолікулогенезу.

Таким чином, виходячи з отриманих результатів, можна констатувати, що будь-які зміни гормонального, стероїдного гомеостазу у період дозрівання жіночої репродуктивної системи призводять до негативних наслідків у дорослому віці. Одним з найвиразніших проявів таких наслідків є порушення статевого циклу, спричинене недостатністю оваріальної функції. Пубертатна гіперандрогенія (введення 4-ОН-А) призводить у репродуктивному віці до пригнічення фолікулогенезу і зменшення кількості овуляцій, що, навіть за умов збереженого циклу, може значно знижувати плодючість самок. Віддаленим наслідком пубертатної естрогенізації (введення 4-МА) є пригнічення секреції прогестерону у післяовуляційний період і недостатність функції жовтих тіл, що, імовірно, може стати причиною невиношування вагітності та безпліддя ендокринного генезу.

Висновки

1. У самок щурів зміни андрогенно-естрогенного балансу в організмі у критичному періоді становлення репродуктивної системи (пубертації) спричиняють статеві розлади у дорослому віці.

2. Аномалії певних стадій (фолікулінової або лютеїнової) оваріального циклу у репродуктивному віці залежать від рівня метаболітів тестостерону (естрогенів та ДГТ) під час статевого дозрівання.

3. Естрогенізація організму щурів (на тлі нестачі 5α -відновлених андрогенів) у пубертаті пригнічує синтез прогестерону в яєчниках у репродуктивному віці, що стає причиною розвитку недостатності лютеїнової фази оваріального циклу.

4. Гіперандрогенізація під час пубертатогенезу спричиняє у дорослому віці недостатність фолікулінової стадії оваріального циклу та пригнічення синтезу і секреції андрогенів у гонадах. Розвиток такої патології пов'язаний з порушеннями механізмів центральної регуляції функції яєчників.

Література

1. Бабичев В.Н. Нейроэндокринология репродуктивной системы // Пробл. эндокринолог. 1988, **44**, № 1, 3-12.
2. Бабичев В.Н. Нейроэндокринный контроль процессов пубертации у человека и приматов // Пробл. эндокринолог. 1994, **40**, № 4, 51-56.
3. Ojeda S.R., Urbanski H.F. Puberty in the rat // In: The physiology of reproduction. E. Knobil, J.D. Neill (eds.). 2-nd ed. New York: Raven Press, Ltd., 1994, 363-409.
4. Дегтярь В.Г., Кушлинский Н.Е. Метаболизм андрогенов // Успехи совр. биол. 2000, **120**, № 1, 48-59.
5. Резников А.Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. К.: Наукова думка, 1982. 252 с.
6. Дегтярь В.Г. Роль 5α -восстановленных 3,17-диолов у млекопитающих // Успехи совр. биол. 1992, **112**, вып. 3, 422-436.
7. Cohen J., Dore C., Robain B. et al. Plasma concentration of free 5α -androstane- 3α , 17β -diol and related gonadal steroids during spontaneous and induced sexual maturation in the female rat // Biol. Reprod. 1984, **N30**, 105-110.
8. Литвінова Л.Б. Роль 5α -відновлених андрогенів у регуляції пубертатогенезу // Ендокринологія. 1999, **4**, № 2, с. 253.
9. Патология полового развития девочек и девушек /Под ред. Ю.А.Крупко-Большовой, А.И.Корниловой. К.: Здоров'я, 1990. 232 с.
10. Brooks J.R., Baptista E.M., Berman C. et al. Response of rat ventral prostate to a new and novel 5α -reductase inhibitor // Endocrinology. 1981, **109**, N3, 830-836.
11. Литвінова Л.Б. Статеві стероїди в ініціації пубертатогенезу у самок // Фізіол. ж.. 2000, **46**, № 3, 33-37.
12. Abul-Hajj Yusuf J. The effect of the aromatase inhibitor, 4-(phenylthio)-4-androstene-3,17-dione, on dimethylbenz (a) anthracene-induced rat mammary tumor // J. Steroid. Biochem. 1989, **34**, N 1-6, 439-442.
13. Farookhi R. Effects of aromatisable and nonaromatisable androgen treatments on luteinizing hormone receptors and ovulation in immature rats // Biol. Reprod. 1985, **33**, N2, 363-369.
14. Ludwig D.J. The effect of androgen on spermatogenesis // Endocrinology. 1950, **46**, N 5, 453-481.
15. Санецкий П.В., Фоменко В.Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. М.: Медицина, 1979. 232 с.
16. Бабичев В.Н. Нейрогормональная регуляция овариального цикла. М.: Медицина, 1984. 240 с.
17. Хиршфилд А.Н., Шмидт В.А. Кинетические аспекты развития фолликулов у крыс // Онтогенез. 1989, **20**, № 1, 5-27.
18. Феськов А.М. Гистологические особенности эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием // Укр. мед. часопис. 2000, **1/11**, № 1(15), 120-123.
19. Игнатков В.Я., Пишулин А.А., Маркович С.П. и др. Лечение больных с нарушением овуляторной функции центрального генеза препаратами, влияющими на адренергические механизмы // Акуш. и гинекол. 1990, № 4, 28-32.
20. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: Медицина, 1997. 85 с.
21. Motta M., Martini L. Studies on the feed-back activity of 5α -reduced metabolites of testosterone // J. Steroid. Biochem. 1976, **N 7**, 1177-1184.
22. Боярский К.Ю. Овариальная стимуляция и фолликулогенез в конце 90-х годов: на пороге будущего // Пробл. репродукции. 1997, № 4, 61-68.

Дисбаланс половых гормонов в пубертате как фактор патогенеза некоторых форм эндокринного бесплодия

Л.Б.Литвинова

Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины, 61022 Харьков, Украина

У самок крыс в пубертате искусственно снижали уровни эндогенных стероидов, метаболитов тестостерона: эстрогенов (введением ингибитора ароматазы) или 5α -восстановленных андрогенов (введением ингибитора 5α -редуктазы). В первом случае у крыс в течение пубертации наблюдалась гиперандрогения на фоне недостаточности эстрогенов, во втором – гиперэстрогения. Изменение андроген-эстрогенного гомеостаза в пубертате приводило у взрослых животных к патологии репродуктивной функции, главным проявлением которой было нарушение

структуры полового цикла. Отдаленным последствием пубертатной андрогенизации было угнетение гонадотропной секреции, гонадального синтеза андрогенов, поздних стадий фолликулогенеза и овуляции. Уменьшение числа овуляций, даже в условиях сохраненного цикла, может вызывать снижение плодовитости самок. Пубертатная эстрогенизация организма приводила в репродуктивном возрасте к угнетению секреции прогестерона в постовуляторный период. Недостаточность лютеиновой фазы овариального цикла, вероятно, может стать причиной невынашивания беременности и бесплодия эндокринного генеза.

Ключевые слова: половой цикл, овариальный цикл, лютеиновая стадия, фолликулогенез, овуляция, желтые тела, андрогены, эстрогены, гонадотропины, ингибиторы ферментов.

Imbalance of sexual hormones in puberty as a pathogenesis factor of some endocrine infertility forms

L.B. Litvinova

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

In prepubertal female rats low endogenous estrogen or 5 α -reduced androgen levels were modeled by treatment with aromatase or 5 α -reductase inhibitors, respectively. The former resulted in hyperandrogenemia with lack of estrogens during pubertation; the latter led to the hyperestrogenemia. The altered androgen-estrogen homeostasis in puberty evoked the disturbance of reproductive function in adult animals that mainly consisted in the disorder of the estrous cycle. The depression of the gonadotrophin secretion, the ovarian androgen synthesis, the latest stages of folliculogenesis and ovulation were the remote results of female pubertal androgenization. The diminishing of ovulation number provokes the decrease of fertility, notwithstanding preserved estrous cycle. The pubertal estrogenization resulted in suppression of progesterone secretion in postovulatory period in adulthood. Luteal phase lack of the ovarian cycle contributed to the break off pregnancy that could be the cause of the endocrine infertility.

Key words: estrous cycle, ovarian cycle, luteal stage, folliculogenesis, ovulation, yellow bodies, androgens, estrogens, gonadotrophins, enzyme inhibitors.

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИЙ ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ГЕМОПОЕТИЧНИМИ КЛІТИНАМИ ЕМБРІОНАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ

О. І. Смикодуб

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

Проводилось лікування вперше виявленого інсулінозалежного цукрового діабету методом трансплантації суспензії гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини, які містять стовбурові клітини. Було показано позитивну динаміку клінічних та лабораторних показників, а також зменшення лікувальної дози інсуліну. Трансплантація виявилась тим ефективнішою, чим меншими були метаболічні порушення та інсулінова недостатність на момент трансплантації, і чим раніше після встановлення діагнозу було розпочато лікування.

Ключові слова: інсулінозалежний цукровий діабет, гемопоетичні клітини ембріональної печінки людини, стовбурові клітини.

Вперше виявлений інсулінозалежний цукровий діабет (ІЗЦД) – це аутоімунний діабет I типу, при якому до часу клінічних проявів зруйновано більше 80% β -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози. Цим терміном в діабетології позначають перші 6 міс перебігу ІЗЦД, який вимагає призначення інсуліну.

Аутоімунний процес вважають ведучим у патогенезі цукрового діабету (ЦД) [1-3]. Існує генетична схильність до виникнення ЦД. Визначена значима кореляція між виникненням ІЗЦД та певними антигенами лейкоцитів людини, які кодуються системою HLA.

В крові хворих на ЦД присутні різноманітні антитіла: до антигенів β -клітин, до інсуліну, проінсуліну, глутаматдекарбоксилази, карбоксипептидази H, гангліозидних антигенів. Прогресує інфільтрація острівців моноцитами/макрофагами та Т-лімфоцитами – розвивається інсуліт, продукція інсуліну зменшується і його кількість стає недостатньою для підтримки рівня глюкози крові в межах норми.

Зміни показників імунітету при ІЗЦД досить виразні: зменшення абсолютної та відносної кількості лімфоцитів крові, збільшення співвідношення клітин $CD4^+/CD8^+$, пригнічення активності системи нормальних кілерів, зростання рівнів імуноглобулінів (Ig) всіх типів, а особливо IgG [3] (з подальшим поступовим їх зменшенням). Уражається функція фагоцитозу (адгезія, хемотаксис, внутрішньоклітинне перетравлювання бактерій), яка корелює з рівнем глікемії [4-6].

Враховуючи здатність гемопоетичних клітин (ГК) до відновлення імунологічної реактивності реципієнтів з вродженими та набутими імунодефіцитами, ми зробили спробу вивчити можливість застосування трансплантації клітин ембріональної печінки (ЕП) з метою переривання аутоімунного процесу та стримування деструкції β -клітин при ІЗЦД. В цей період 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, в тому числі і в клітини імун-

ної системи. Крім цього, ЕКС містять у високій концентрації різноманітні цитокіни та біологічно активні речовини (еритропоетин, α -фетопротеїн, інтерлейкіни, ФНП, 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 [7, 8].

До початку проведення досліджень у групі хворих на цукровий діабет ми мали власний позитивний досвід проведення трансплантацій хворим при апластичних анеміях, цитостатичній хворобі, гострих лейкозах, солідних пухлинах, синдромі набутого імунodefіциту, вторинних імунodefіцитних станах, таких аутоімунних захворюваннях, як неспецифічний виразковий коліт, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, псоріаз [8-11].

Застосування ЕКС у лікуванні цукрового діабету у вітчизняній та світовій практиці на момент початку роботи (1991 рік) не було описане.

Матеріали і методи

В дослідну групу увійшли пацієнти з вперше виявленим ІЗЦД. Група складалася з 27 пацієнтів (15 чоловіків та 12 жінок) віком від 17 до 35 років (середній вік – 24,6 \pm 2,21 років). Діагноз встановлювали відповідно до класифікації, запропонованої Комітетом експертів ВООЗ з ЦД [12, 13]. Усі пацієнти дали згоду на проведення лікування та досліджень.

При маніфестації ІЗЦД у хворих дослідної групи було діагностовано кетоацидоз, рівень глікемії становив у середньому 16,94 \pm 1,51 ммоль/л, рівень глюкозурії – в середньому 55,13 \pm 2,02 г/л. Глікемічний профіль хворих був таким: 9⁰⁰ – 6,94 \pm 0,51 ммоль/л, 12⁰⁰ – 9,8 \pm 1,84 ммоль/л, 15⁰⁰ – 5,7 \pm 0,79 ммоль/л, 18⁰⁰ – 6,3 \pm 0,66 ммоль/л, 21⁰⁰ – 8,5 \pm 0,72 ммоль/л. Тривалість характерних для ІЗЦД симптомів до моменту виявлення захворювання становила від 1 до 5 міс (в середньому – 2,50 \pm 0,33 міс). Термін від моменту виявлення ІЗЦД, початку інсулінотерапії і до проведення трансплантації ГК ЕП був різним – від 1 до 6 міс і становив в середньому 3,04 \pm 0,86 міс (табл. 1).

Контрольну групу склали 20 хворих, подібних за віком, статтю, тривалістю захворювання, вираженістю метаболічних порушень. Усі розбіжності у показниках між дослідною та контрольною групою невірогідні. Період спостереження складав від 1 до 4 років.

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на вперше виявленій ІЗЦД

Показники	Група хворих	
	контрольна	дослідна
Кількість хворих	20	27
Середній вік, роки	26,12 \pm 2,45	24,6 \pm 2,21
Тривалість анамнезу до встановлення діагнозу, міс	2,76 \pm 0,28	2,50 \pm 0,33
Тривалість захворювання після встановлення діагнозу, міс	2,91 \pm 0,74	3,04 \pm 0,86
Маса тіла, кг	72,2 \pm 4,03	69,4 \pm 4,41
Глікемія натще на момент виявлення захворювання, ммоль/л	18,13 \pm 1,18	16,94 \pm 1,51
Добова глюкозурія на момент виявлення, г/л	52,62 \pm 3,48	55,13 \pm 3,02
Глікемія натще на момент початку дослідження, ммоль/л	6,33 \pm 0,88	6,94 \pm 0,51

Усім хворим проводилася інсулінотерапія. Добова доза інсуліну у хворих дослідної групи була різною і становила в середньому 0,88 \pm 0,11 ОД/кг. Глікемія натще у хворих всієї групи складала в середньому 6,94 \pm 0,51 ммоль/л. Необхідною умовою для проведення трансплантації було досягнення компенсації або субкомпенсації вуглеводного обміну.

Результати імунологічного обстеження (табл. 3, 4) показали порушення клітинного та гуморального імунітету у всіх обстежених хворих.

До трансплантації ГК ЕП була зменшена (порівняно з групою здорових осіб) абсолютна кількість лімфоцитів, знижена абсолютна кількість CD3⁺-лімфоцитів, виявлені значні відхилення мінімальних та максимальних значень кількості CD4⁺-лімфоцитів та CD8⁺-лімфоцитів по групі в цілому. Відносний та абсолютний вміст CD4⁺- та CD8⁺-лімфоцитів в середньому був нижчий за норму. Збільшеною була відносна кількість CD22⁺-лімфоцитів, а також вміст імунoglobulinів класу G.

Ембріони 6-8-тижневої гестації отримували в ході медичних абортів за соціальними показаннями в гінекологічних стаціонарах м. Кієва від здорових жінок, попередньо обстежених на наявність вірусних та гемічних інфекцій. Пренатальна діагностика донора ембріонального матеріалу включала 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 проводилося згідно з загальноприйнятою технологією, яка включала наступні етапи: вилучення ембріональної печінки, гомогенізацію, фільтрацію через фільтри для переливання крові та ін'єкційні голки чим раз меншого діаметру [5]. Як криопротектор використовували 5% ДМСО (диметилсульфоксид). Контейнери з суспензією об'ємом від 0,5 до 1 мл заморожували до -196°C за допомогою в камері програмного заморожувача Kryo10 (Messer Griesheim GmbH) [5]. Кріоконсервовані суспензії зберігали у банку ембріональних тканин в рідкому азоті при температурі -196°C .

Проводилось тестування функціонального стану кріоконсервованих клітинних суспензій – у розмороженій порції (0,5 мл) традиційними способами визначали: загальну кількість ядровміщуючих 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 [14]; кількість колонієутворюючих одиниць гранулоцит-еритроцит-моноцит/макрофаг-мегакаріоцитарних (КУО-ГЕММ в 1 мл) – таким самим методом клонування КУО в метилцелюлозі [14]; кількість CD34⁺ – ранніх попередників гемопоєзу – визначали 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 димедролу 10 мг та преднізолону 30 мг. Для трансплантації ГК ЕП підбирали ембріональну клітинну суспензію, що містила клітини віком від 6 до 8 тиж гестації (в середньому $6,92 \pm 0,32$ тиж). Об'єм клітинної суспензії, що вводився, складав 0,5-3,5 мл (в середньому $-2,34 \pm 0,18$ мл) з кількістю ядровміщуючих клітин – $0,1-3,6 \times 10^6/\text{мл}$, вмістом КУО-ГМ – $0,1-2,6 \times 10^5/\text{мл}$, вмістом КУО-ГЕММ – $0,01-0,3 \times 10^5/\text{мл}$, вмістом CD34⁺ – $1-12 \times 10^6/\text{мл}$.

Субпопуляції імунокomпетентних клітин вивчали методом лазерної проточної цитофлуориметрії. Дослідження проводили за допомогою непрямого імунофлуоресцентного 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. Вміст імуноглобулінів визначали методом радіальної імунодифузії за Манчіні.

За норму були взяті імунологічні показники 20 здорових людей у віці від 17 до 35 років (середній вік – $26,7 \pm 4,3$ років).

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

Отримані дані комплексного обстеження аналізувалися методом варіаційної статистики за допомогою статистичного пакету CSS (Complete Statistical System). Для оцінки статистичної вірогідності різниці використовувався критерій t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

27 пацієнтам з клінічним діагнозом вперше виявленого ІЗЦД було проведено трансплантацію ГК ЕП. Трансфузії ЕКС усім хворим перенесли задовільно, ускладнень відмічено не було.

У 19 хворих (70% випадків) спостерігали прояви синдрому раннього пост-трансплантаційного поліпшення загального стану: зменшення слабкості, появу бадьорості, збільшення апетиту, покращання настрою.

Разом з тим, у частини хворих (52% випадків) спостерігали і більш глибокі психосоматичні зміни – зменшення депресії, фобій, тривоги за своє майбутнє, зміцнення віри в одужання, збільшення фізичної та розумової працездатності, підсилення здатності концентрувати увагу (що проявлялося, наприклад, поліпшенням показників професійної та учбової діяльності), нормалізація сну. Реакції були виражені протягом декількох перших днів, потім дещо зменшувалися та тривали протягом 1-2 міс.

Таблиця 2. Динаміка добової дози інсуліну (ОД/кг/добу) у хворих на вперше виявлений ІЗЦД у дослідній та контрольній групах

Строки спостереження	Контрольна група			Дослідна група			
	n	M±m	P	n	M±m	P	P ₁
Перед трансплантацією	20	0,77±0,04	-	27	0,88±0,11	-	<0,5
1-7 днів	20	0,74±0,05	>0,5	27	0,83±0,09	>0,5	<0,5
8-14 днів	20	0,74±0,04	>0,5	27	0,71±0,09	<0,25	>0,5
15-28 днів	20	0,71±0,04	<0,5	27	0,62±0,07	<0,05	<0,5
29-45 днів	20	0,72±0,04	<0,25	27	0,58±0,07	<0,05	<0,5
46-60 днів	20	0,71±0,04	<0,5	27	0,48±0,04	<0,001	<0,001
2-3 міс	20	0,74±0,03	>0,5	24	0,51±0,04	<0,002	<0,001
4-6 міс	19	0,75±0,04	>0,5	21	0,50±0,04	<0,002	<0,001
7-9 міс	19	0,77±0,05	>0,5	20	0,52±0,03	<0,002	<0,001
10-12 міс	18	0,84±0,05	>0,5	20	0,55±0,04	<0,001	<0,001

Примітка: P - порівняно з вихідним рівнем, P₁ - порівняно з контрольною групою.

Найважливішим клінічним ефектом, виявленим в процесі спостереження за хворими після трансплантації ГК ЕП, була гіпоглікемізуюча дія ембріональних клітинних суспензій. Висновок про ефективність клітинної терапії робили, базуючись на ступені зменшення дози екзогенного інсуліну, частоті та тривалості неповної ремісії (табл. 2). Критерієм неповної ремісії вважали зменшення потреби в інсуліні <0,4 ОД на 1 кг маси тіла при задовільному метаболічному контролі [3].

У всіх хворих зменшувалася добова доза інсуліну у зв'язку зі зменшенням глікемії протягом декількох днів. Відбувалося це по-різному. У 16 чоловік (60%) добову дозу інсуліну почали зменшувати вже з першої доби, бо в них з'явилися "м'які" гіпоглікемічні стани один або два рази на день (глікемія на рівні 2,7-3,0 ммоль/л). Характерним для цих станів було те, що вони не набували виражених проявів, мали мінімальний вплив на самопочуття хворих та легко переривалися прийомом їжі. У 11 чоловік (40 %) спостерігали гіперглікемічну реакцію з помірним збільшенням добової дози протягом першого тижня. Через 6-8 год після трансплантації у цих пацієнтів спостерігалось підвищення рівня глюкози крові на 20-30%, що, як правило, компенсувалось збільшенням сумарної дози інсуліну. Підвищення дози інсуліну відбувалось, як правило, за рахунок збільшення дози інсуліну короткого терміну дії. У подальшому динаміка зниження денної дози інсуліну в обох групах не відрізнялась. Також не спостерігали різниці у частоті виникнення та тривалості неповної ремісії у хворих з різною первинною реакцією на введення ембріональної тканини.

На малюнку наведена динаміка добової дози інсуліну, що вводився. В дослідній групі вірогідне зменшення дози інсуліну спостерігали через 2-3 тиж. Доза інсуліну складала в середньому 0,62±0,07 ОД/кг/добу (P=0,05 порівняно з дозою інсуліну до трансплантації). Максимально індивідуальна доза інсуліну у хворих зменшувалася у строки від 14 до 90 днів після трансплантації, в середньому – через 53,03±5,21 днів, на 20-100%. В цілому по групі максимальне зниження дози інсуліну відзначено у термін, який відповідає строку спостереження у 45-60 днів після трансплантації. Доза інсуліну складала в середньому 0,48±0,04 ОД/кг/добу, виявлено зменшення її на 45,5%. Вірогідне зменшення дози введеного інсуліну, порівняно з дозою до трансплантації, спостерігалось протягом одного року. Починаючи з 3-го місяця і протягом усього терміну спостереження доза інсуліну, що вводився, була вірогідно нижчою порівняно з контрольною групою.

Через 2-4 тиж після трансплантації ми спостерігали збільшення абсолютної кількості лімфоцитів, кількості Т-лімфоцитів, зростання абсолютної

Таблиця 3. Імунні показники хворих на вперше виявлений інсулінозалежний цукровий діабет (контрольна група)

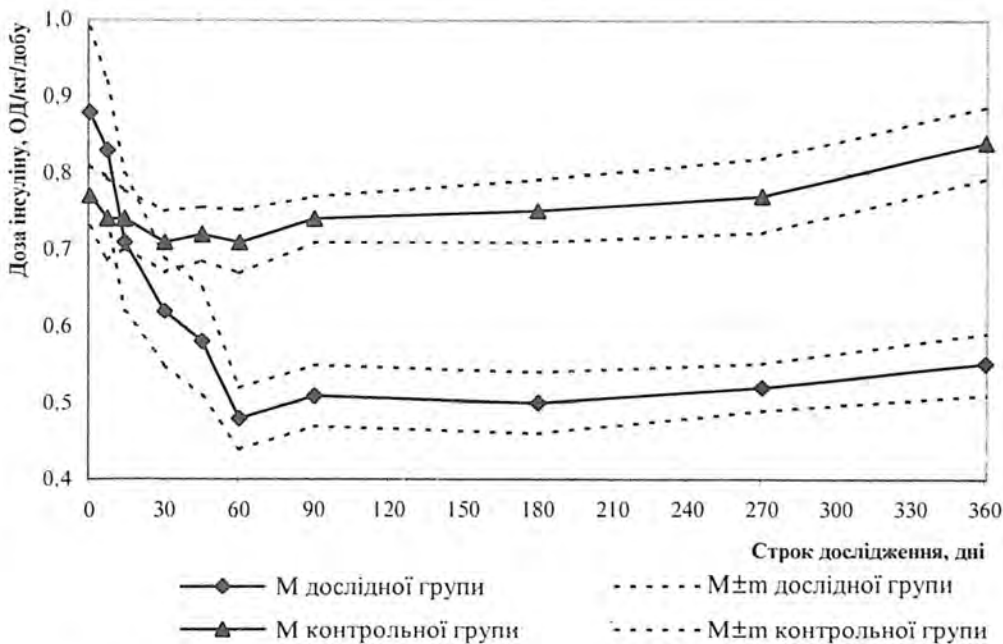
Показники	Здорові (n=20)	Строки спостереження											
		Вихідні дані хворих (n=20)		14-28 днів (n=20)		2-3 міс (n=20)		4-6 міс (n=18)		9-12 міс (n=17)			
		M±m	P ₁	M±m	P ₁	M±m	P ₁	M±m	P ₁	M±m	P ₁		
Лімфоцити, Г/л	1,91±0,22	**	1,14±0,11	**	0,92±0,07	**	1,11±0,11	**	1,25±0,09	**			
T-лімфоцити, CD3+, Г/л	1,34±0,02	**	0,61±0,08	**	0,54±0,04	**	0,51±0,07	**	0,62±0,12	**			
T-лімфоцити, CD3+, %	58,8±1,51	**	53,53±2,46	**	58,7±3,01	**	45,9±2,39	**	49,6±3,04	**			
T-хелпери, CD4+, Г/л	0,88±0,01	**	0,32±0,07	**	0,36±0,04	**	0,36±0,06	**	0,41±0,05	**			
T-хелпери, CD4+, %	40,2±0,82	**	61,0±1,53	**	54,1±2,27	**	49,9±5,87	*	62,1±1,37	**			
T-супресори, CD8+, Г/л	0,61±0,2	**	0,24±0,07	**	0,24±0,06	**	0,28±0,06	**	0,28±0,07	**			
T-супресори, CD8+, %	21,79±2,11	**	39,4±1,78	**	44,5±1,53	**	54,9±1,61	**	45,2±1,41	**			
CD4+/CD8+	1,47±0,22	**	1,27±0,12	**	1,44±0,09	**	1,23±0,09	**	1,37±0,12	**			
V-лімфоцити, CD22+, Г/л	0,21±0,08	**	0,35±0,06	**	0,38±0,05	**	0,38±0,06	**	0,35±0,07	**			
V-лімфоцити, CD22+, %	8,2±1,24	**	21,1±0,57	**	19,0±1,28	**	20,45±0,43	*	17,83±0,49	**			
Імуноглобуліни G, г/л	11,33±1,48	**	13,44±1,45	**	12,26±1,12	**	12,56±0,98	**	13,93±1,23	**			

Примітка: * – коефіцієнт вірогідності <0,001; ** – коефіцієнт вірогідності <0,05; P – порівняно з вихідним рівнем, P₁ – порівняно з рівнем у здорових.

Таблиця 4. Імунні показники хворих на вперше виявлений інсулінозалежний цукровий діабет, яким проводили трансплантацію ГК ЕП

Показники	Здорові (n=20)	Строки після трансплантації											
		Перед трансплантацією (n=27)		14-28 днів (n=27)		2-3 міс (n=24)		4-6 міс (n=21)		9-12 міс (n=20)			
		M±m	P ₁	M±m	P ₁	M±m	P ₁	M±m	P ₁	M±m	P ₁		
Лімфоцити, Г/л	1,91±0,20	**	1,74±0,11	**	1,32±0,07	*	1,53±0,10	**	1,45±0,09	**			
T-лімфоцити, CD3+, Г/л	1,34±0,02	**	1,26±0,08	**	0,78±0,09	**	0,81±0,11	*	0,96±0,12	**			
T-лімфоцити, CD3+, %	58,81±1,51	**	54,24±2,46	**	57,87±3,01	**	51,47±2,39	**	62,35±3,04	**			
T-хелпери, CD4+, Г/л	0,88±0,01	**	0,62±0,07	**	0,58±0,11	*	0,53±0,09	*	0,60±0,12	*			
T-хелпери, CD4+, %	40,20±0,80	**	33,12±1,53	**	42,18±2,27	**	37,25±1,87	**	40,34±1,37	**			
T-супресори, CD8+, Г/л	0,61±0,02	**	0,49±0,07	*	0,41±0,06	*	0,48±0,09	*	0,32±0,12	*			
T-супресори, CD8+, %	21,79±2,11	**	31,83±1,78	**	28,74±1,53	**	30,22±1,61	**	23,55±1,41	**			
CD4+/CD8+	1,47±0,22	**	1,46±0,12	*	1,54±0,10	*	1,27±0,09	*	1,97±0,12	*			
V-лімфоцити, CD22+, Г/л	0,21±0,08	**	0,19±0,04	**	0,15±0,02	*	0,14±0,06	*	0,21±0,07	**			
V-лімфоцити, CD22+, %	8,20±1,24	**	10,45±0,57	**	12,53±1,28	**	10,85±0,43	**	12,31±0,49	**			
Імуноглобуліни G, г/л	11,33±1,48	**	9,41±1,34	*	9,53±0,39	*	8,82±0,40	*	9,57±0,87	*			

Примітка: * – коефіцієнт вірогідності <0,001; ** – коефіцієнт вірогідності <0,05; P – порівняно з вихідним рівнем, P₁ – порівняно з рівнем у здорових, P₂ – порівняно з рівнем у групі контролю.



Мал. Динаміка дози інсуліну (ОД/кг/добу) у хворих ІЗЦД в дослідній та контрольній групах.

(більше як вдвічі) та відносної (в 1,8 рази) кількості CD8⁺-клітин. Вірогідно зменшився вміст імуноглобуліну G. У строк від 2 до 3 міс після трансплантації зберігалось збільшення Т-лімфоцитів порівняно з вихідними даними. Зберігалось також збільшення кількості клітин з супресорною активністю (CD8⁺-лімфоцитів). З часом зменшувалася кількість CD22⁺-лімфоцитів, причому якщо через 2-4 тиж вірогідно зменшився лише їх процентний вміст, то через 2-3 міс – і їх абсолютна кількість (табл. 3, 4).

Зважаючи на унікальність відкритого нами явища гіпоглікемізуючого ефекту ембріональних клітинних суспензій, ми дозволимо собі навести детальний клінічний приклад.

Хвора Д., 1970 р. н., знаходиться під спостереженням в Клініці клітинної терапії з грудня 1994 р. з приводу інсулінозалежного цукрового діабету. Вважає себе хворою з вересня 1994 р., коли без будь-якої причини з'явилися типові для цукрового діабету скарги: спрага, часте надмірне сечовиділення, сухість у роті, похудання. 20.10.94 р. у прекомахозному стані доставлена в реанімаційне відділення. З 28.10.94 р. до 17.11.94 р. лікувалася в ендокринологічному відділенні міського ендокринологічного диспансеру. Встановлений діагноз: цукровий діабет, тип I, вперше виявлений, тяжка форма, стан декомпенсації. При поступленні глікемічний профіль був таким: 13,2–11,7–21,0–9,1–11,0 ммоль/л, глюкозурія – 53,0 г/л, ацетонурія ++++. Отримувала традиційне лікування: інсулінотерапія (42 ОД/добу), інфузійна, дезінтоксикаційна терапія, препарати калію, вітаміни, гепатотропні засоби. Виписана додому у субкомпенсованому стані.

З 26.12.94 р. до 5.01.95 р. лікувалася в Клініці клітинної терапії (історія хвороби № 13127). При поступленні до клініки стан був компенсованим, отримувала інсулін В у добовій дозі 38 ОД (0,67 ОД/кг) – вранці 20 ОД та ввечері – 18 ОД. 27.12.1994 р., через 2 міс після встановлення діагнозу та 3 міс з часу появи перших типових скарг, проведена трансплантація гемопоетичних клітин ембріональної печінки людини (зразок 3038С131: вік ембріону – 6 тиж, кількість клітин

– $21,5 \times 10^6$ /мл, об'єм введеної суспензії – 2,5 мл). Спосіб введення – внутрішньовенний крапельний.

Трансплантацію хвора перенесла без ускладнень. Гіпоглікемізуючий ефект ембріональної тканини почав виявлятися вже на першу добу: через 10 год з'явилися помірні гіпоглікемічні явища у вигляді відчуття голоду, внутрішнього дрожу (глікемія – 2,7 ммоль/л), зупинені хворою самостійно прийомом їжі. Наступної доби була знижена доза інсуліну на 2 ОД ввечері. Подібний гіпоглікемічний стан з'являвся раз на 4-5 днів. Під контролем глікемії через 2 тиж добову дозу інсуліну, що вводився, зменшили на 4 ОД (вранці – 20 ОД, ввечері – 14 ОД). Через 1,5 міс дозу інсуліну знизили до 24 ОД (вранці – 14 ОД, ввечері – 10 ОД). Максимальне зниження відмітили через 2 міс – на 51%. Доза інсуліну, який вводили, складала 20 ОД на добу (0,33 ОД/кг добу) – вранці 12 ОД, ввечері – 8 ОД інсуліну В. У хворої розвинулась неповна ремісія захворювання, яка тривала 9 міс.

Через 11 міс після першої трансплантації ГК ЕП і 13 міс від початку захворювання у зв'язку з погіршенням показників глікемії дозу інсуліну збільшили до 36 ОД на добу (0,59 ОД/кг на добу). 30.11. 95 р. провели повторну трансплантацію ГК ЕП: зразок 3038А206, вік ембріону – 6 тиж, кількість клітин – $18,1 \times 10^6$ /мл, об'єм введеної тканини – 2 мл. Спостерігали розвиток гіперглікемічної реакції на введення ембріональної тканини протягом першого тижня з підвищенням добової дози інсуліну з 36 ОД до 40-42 ОД на добу та наступним зниженням до 34-32 ОД. На теперішній час добова доза інсуліну становить 26-28 ОД, або 0,48 ОД/кг.

Ми спостерігали відновлення імунологічної реактивності хворої вже на 9-ту добу після першої трансплантації. Збільшилась абсолютна кількість лімфоцитів, $CD3^+$ -лімфоцитів, різко збільшилась кількість $CD8^+$ -лімфоцитів, нормалізувався коефіцієнт $CD4^+/CD8^+$ з 7,6 до 1,22, зменшилась абсолютна та відносна кількість $CD22^+$ -лімфоцитів. Нормалізувались показники гуморального імунітету – спостерігали зниження до норми вмісту імуноглобулінів класу G. Дані зміни утримувались протягом 3-х міс. Суб'єктивний стан хворої значно змінився: через 1-2 тиж після трансплантації вона стала бадьорішою, змінився настрій, зникло звичайне відчуття втоми ввечері, підсилювся апетит, незважаючи на постійне зниження дози інсуліну, який вводився. Спостереження триває.

Для аналізу чинників, що впливають на досягнення неповної ремісії, всі хворі були розділені на дві групи: ті, що її досягли, та ті, що не досягли. До першої групи увійшли 16 хворих з дослідної групи (65%) та 7 хворих з контрольної групи (35%). Різниця за частотою виникнення та тривалістю неповної ремісії – статистично вірогідна.

У хворих, що не досягли неповної ремісії, порівняно з тими, що її досягли, до трансплантації був виявлений більший ступінь метаболічних порушень: усі хворі знаходилися у стані субкомпенсації вуглеводного обміну, мали вірогідно вищий рівень глікемії натще, вищу вихідну дозу інсуліну.

При порівнянні показників хворих, що не досягли неповної ремісії, у дослідній та контрольній групах, в контрольній групі вихідна доза інсуліну та рівень глікемії натще виявилися вірогідно нижчими, отже, можна говорити про більш тяжкий первинний перебіг ЦД у хворих дослідної групи порівняно з контролем у групі без неповної ремісії.

Важливу роль у досягненні неповної ремісії відіграв фактор часу – строк від виявлення ІЗЦД до проведення трансплантації. В групі з неповною ремісією цей період був у середньому $2,09 \pm 0,32$ міс, без ремісії – $3,7 \pm 0,23$ міс, різниця вірогідна ($P < 0,001$).

В дослідній групі з неповною ремісією раніше спостерігали вірогідне зменшення дози інсуліну, її більшу тривалість та більше максимальне зменшення дози.

У зв'язку з погіршенням показників вуглеводного обміну у термін від 2 до 13 міс 8 хворим були проведені повторні трансплантації ГК ЕП. В результаті спостерігалось подовження строку неповної ремісії у 5 хворих. У 3 хворих, які первинно не досягли неповної ремісії, спостерігали помірне зменшення добової дози інсуліну.

Ми вважаємо, що отримані результати відображають реакції підсилення імунного захисту, які відмічаються після трансплантації ГК ЕП, а також послаблення або призупинення аутоімунного процесу у β -клітинах острівців Лангерганса (зменшення частки Т-супресорів, нормалізація імунорегуляторного коефіцієнту, зменшення кількості В-лімфоцитів). У той же час, причиною гіпоглікемізуючої дії ЕКС не можна вважати лише імунокоригуючий ефект, адже ми спостерігали ранній розвиток гіпоглікемії вже через кілька годин та протягом першої доби після трансплантації з необхідністю відповідного зменшення дози інсуліну наступної доби.

Дані, наведені у статті, стали основою патенту України № 27048 від 28.02.2000 р. "Лікарський препарат імунокоригуючої дії на основі клітинної суспензії, спосіб лікування цукрового діабету з використанням цього препарату". Патенти одержані також у Росії (№ 2126260 від 20.02.1999 р.) та в Греції (№ 1002968 від 9.09.1998 р.).

Автор статті дякує академіку Єфімову А.С. та к.м.н. Новицькій А.В. – співавторам цього методу [15-17].

Висновки

1. Трансплантація ГК ЕП сприяла відновленню показників клітинного та гуморального імунітету у хворих на вперше виявленій ІЗЦД.

2. ГК ЕП позитивно впливали на вуглеводний обмін – виявляли гіпоглікемічний ефект, сприяли стійкій компенсації захворювання. При цьому добова доза інсуліну поступово протягом 2-3 міс зменшувалась (максимально – до 45,5%).

3. Трансплантація ГК ЕП позитивно впливає на психофункціональний та фізичний стан хворих.

Література

1. Єфімов А.С., Полторак В.В. Аутоімунні аспекти інсулінзалежного сахарного діабета. Попытки иммунокоррекции на ранних стадиях заболевания // Пробл. эндокринол. 1989, N5, 85-90.
2. Baker J. Autoimmune endocrine disease // JAMA. 1997, 278, 1931-1937.
3. Foster D. W. Diabetes Mellitus / By Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed., 1999, 2060-2081.
4. 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.
5. 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.
6. 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, N2, 2000.
7. Fine A. Human fetal tissue research: practice, prospects and policy // Cell Transplantation. 1994, 3, N2, 113-145.
8. Смикодуб О. І. Клітинна терапія – новий напрямок в клініці внутрішніх хвороб // Матер. 14-го з'їзду терапевтів України. К., 1998, 586-588.
9. Смикодуб О. І. Клітинна терапія – сучасний напрямок імунотерапії в онкологічній практиці // Імунотерапія при лікуванні злоякісних новоутворень: Матер. наук.-практ. конф. К., 1998, 115-121.

10. Гриневич Ю. Я., Смикодуб О. І., Бендюг Г. Д. та ін. Застосування трансплантації кріоконсервованих гемопоетичних клітин ембріональної печінки в комплексному лікуванні хворих на злоякісні новоутворення: Метод. рекомендації. К., 1999.
11. 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, N1-2, 36-40.
12. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998.
13. 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.
14. Hann V., Bodger M., Hoffbrand A. Development of pluripotent hematopoietic progenitor cells in the human fetus // Blood. 1983, 62, N4, 118-123.
15. Смикодуб О.І., Єфімов А.С., Новицька А.В. Лікарський препарат імунокоригуючої дії на основі клітинної суспензії, спосіб лікування цукрового діабету з використанням цього препарату. Патент на винахід № 27048 від 28.02.2000. Держпатент, Україна.
16. Ефимов А. С., Смикодуб А. И., Новицкая А. В. Лекарственный препарат иммунокорригирующего действия на основе клеточной суспензии и способ лечения сахарного диабета с использованием этого препарата. Патент на изобретение N 2126260 от 20 февраля 1999 г. Российское агентство по патентам и товарным знакам.
17. 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. Number: 1002968. Date of patent: Sep. 9, 1998. Industrial property organization.

Лечение больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом гемопоэтическими клетками эмбриональной печени

А.И.Смикодуб

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

Проводилось лечение впервые выявленного инсулинзависимого сахарного диабета методом трансплантации суспензий гемопоэтических клеток эмбриональной печени человека, содержащих стволовые клетки. Была показана положительная динамика клинических и лабораторных показателей, а также уменьшение лечебной дозы инсулина. Трансплантация оказалась тем более эффективной, чем меньшими были метаболические нарушения и инсулиновая недостаточность на момент трансплантации, а также чем раньше после установления диагноза было начато лечение.

Ключевые слова: *инсулинзависимый сахарный диабет, гемопоэтические клетки эмбриональной печени человека, стволовые клетки.*

Treatment of patients with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus with hematopoietic cells of embryonic liver

A.I.Smykodoub

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

Newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus was treated by transplantation of suspensions containing hematopoietic stem cells of human fetal liver. Positive changes in clinical and laboratory results, as well as reduction of therapeutic dose of insulin were demonstrated. The less expressed metabolic disorders and insulin deficiency were observed at the time of transplantation and the earlier the treatment started, the more effective transplantation proved to be.

Key words: *insulin-dependent diabetes mellitus, hematopoietic cells of human embryonic liver, stem cells.*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЬЮТЕРНЫХ СИСТЕМ И ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРАКТИЧЕСКОЙ ДИАБЕТОЛОГИИ

*Н.Д.Тронеко, Н.Д.Халангот**

*Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев; *Донецкий медицинский университет, 83003 Донецк, Украина*

Проведен анализ использования информационных технологий в диабетологии в странах Западной Европы и СНГ: показаны возможности телемедицины в оптимизации лечения сахарного диабета, обсуждён первый опыт создания диабетологических регистров. Поставлена задача создания системы электронной записи данных о сахарном диабете, способной осуществлять не только эпидемиологический анализ, но и мониторинг лечения индивидуальных больных. Приведена информация о программе BSteleDiab, функции анализа которой позволяют сравнивать клинические группы больных диабетом в рамках программы контроля качества медицинской помощи и технологий Европейского бюро ВОЗ.

Ключевые слова: электронная запись клинических данных, сахарный диабет, телемедицина, компьютерные сети.

Не подлежит сомнению факт уверенного внедрения компьютерных систем и информационных технологий (КСИТ) в медицинскую практику. Существуют международные периодические издания, специально посвященные медицинским приложениям КСИТ ("Computer Methods and Programs in Biomedicine", "IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine"), проводятся специальные конгрессы. Последний такой конгресс, посвященный практическому использованию медицинской информатики в биометрии и эпидемиологии – Medical Infobahn for Europe (MIE 2000) состоялся в Ганновере (Германия), в его программу (<http://www.mie2000.de/>) были включены 6 докладов, посвященных использованию КСИТ в лечении и диагностике сахарного диабета (СД), тогда как количество сообщений о применении КСИТ при других заболеваниях не превышало 1-2 в каждом случае. Рассматривались, в частности, вопросы информационной поддержки процесса принятия клинических решений при лечении диабета путём развития компьютеризированных указаний [P.Varahona et al., 2000], использования Интернета в обучении пациентов [S.Plougmann et al., 2000], помощи им при проведении интенсивной инсулинотерапии [E.Biermann et al., 2000], опыту создания и функционирования международной диабетической компьютерной системы [S.Pruna et al., 2000]. На предыдущем конгрессе (MIE 99) обсуждалось внедрение англоязычной терминологии, разработанной в рамках проекта ВОЗ DiabCare (1), в иноязычную среду, технические аспекты – разработка ЧИП-карточек для хранения диабетической информации. Значительным практическим результатом использования КСИТ следует считать размещение в Интернете сайтов, на которых представлены рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета 1-го типа – Международная Диабетическая Федерация, 1998 (<http://mta.gsf.de/okis/index0.htm>) и 2-го типа – Европейская Группа Политики Диабета, 1999 (www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/guidelines). Информация, содержащаяся на этих сайтах, является плодом усилий по достижению консенсуса диабетологов многих стран, отражает новейшие подходы и кон-

цепции диабетологии, доступна любому специалисту, владеющему английским языком и имеющему доступ в Интернет. Нам представляется необходимым широкое использование и учёт этой информации в учебном процессе (высшее медицинское образование и повышение квалификации по эндокринологии), практической работе (эндокринологические службы областей и районов Украины), научных и эпидемиологических исследованиях в области диабетологии. Важным является вопрос об адекватном переводе англоязычной терминологии, использовании терминов и клинических классификаций в отечественной клинической практике и научной литературе, имеющих полные международные аналоги. В противном случае использование КСИТ в диабетологии в принципе невозможно. К сожалению, такая работа ещё далеко не закончена.

Основные усилия по информатизации в области диабетологии в течение последних 5 лет сконцентрировались в рамках проекта "Сеть качественной помощи больным СД" (DiabCare Quality Network project), финансируемого программой Европейской комиссии по телекоммуникациям (Telematics Application programme, EC-DG XIII). Клинической основой, позволившей начать процесс внедрения КСИТ в лечение СД, стало создание Основного информационного листа (ОИЛ) выполнения Сент-Винсентской декларации (СВД) [1].

ОИЛ содержит не только "формальные" данные, позволяющие проводить статистический и эпидемиологический анализ, но и важнейшие индивидуальные клинические данные, позволяющие рассматривать его как аналог истории болезни. Это создает возможность говорить о реальном контроле качества лечения больных СД. Клинические параметры ОИЛ разработаны на основе полученных в последние годы подходов к предотвращению осложнений СД. Эти подходы подтверждены результатами надежных клинических исследований. ДССТ [2] для 1-го типа СД и UKPDS [3] для 2-го типа СД.

Сведения, содержащиеся в сети Internet (<http://www.diabcare.de>) и в многочисленных публикациях [4-10], позволяют следующим образом описать DiabCare Q-NET: на основе ОИЛ в Европе удалось создать диабетологическую сеть, в которую входят 9 стран. К 1998 г. накоплена индивидуальная информация о 50000 больных СД.

Информация доступна для анонимного сравнения. Существует обратная связь между диабетологами, госпиталями, врачами общей практики, что на местном уровне позволяет улучшить качество лечения больных. Одним из элементов системы DiabCare Q-NET является Tromsø Hospital и Technical College of Stavanger (Норвегия), которые обеспечивают возможность телеконсультаций, касающихся диагностики и лечения ретинопатии и диабетической стопы.

Техническими средствами передачи информации в проекте DiabCare Q-NET являются программное обеспечение DiabCare Data for Windows и DiabCare Fax System. В разных странах используются различные способы передачи информации – в Испании и Нидерландах используют непосредственное внесение информации в базу данных посредством компьютерной сети, в Италии и Германии (Баварии) – передают ОИЛ по факсу и затем информация вносится с использованием специального программного обеспечения. В некоторых странах (Франция, Австрия) автоматическое внесение данных не получило еще развития, информация передается и сохраняется на бумажных носителях ОИЛ или используется система EDI или EpiInfo на основе DOS.

Существенным недостатком последней является невозможность внесения новой информации о больном, т.е. невозможность использовать базу данных как историю болезни. Таким образом, реальные успехи в создании диабетоло-

ческой сети более скромны – о полноценном использовании КСИТ можно говорить только в тех странах, где используется последняя версия программного обеспечения DiabCare for Windows (Нидерланды – 3000 больных СД, Испания – 1500 больных СД из 16 центров). Очевидно, что в Западной Европе еще далеко не закончена работа по внедрению КСИТ в лечение СД.

Работа по созданию регистров больных СД, использованию КСИТ начата и в СНГ. В частности, как показал анализ данных литературы и информации, содержащейся на российском сайте Диабет+Интернет (<http://www.diabet.ru>), предприняты первые попытки создания локальных регистров СД и их анализа [8-10].

Анализ регистров СД 2 типа в одном из районов Московской области (население 179349/1117 больных) и небольшом городе (население 23239/425 больных СД) позволил авторам сделать несколько важных для здравоохранения выводов, касающихся неадекватного лечения (бутил-бигуаниды) в городе, что вероятно связано и с большой распространенностью осложнений. В данном исследовании в качестве основы не использовали ОИЛ, что значительно снижает возможности сравнения полученных результатов с аналогичными данными европейских клиник и систем здравоохранения. Сами авторы отмечают, что для диагностики нефропатии не использовали определение микроальбуминурии, при диагностике нейропатии полагались на данные невропатолога, который не использовал соответствующие тесты, имеющиеся в ОИЛ. Диагностика ретинопатии осуществлялась окулистом. Авторы делают вывод о том, что для получения достоверной информации о СД необходимо проведение обучения эндокринологов, терапевтов и специалистов современным подходам к классификации СД и его осложнений [10].

По данным Европейского бюро ВОЗ [7], в странах СНГ начато накопление данных на основе ОИЛ, при этом в некоторых странах созданы значительные базы данных (Беларусь – 9000, Грузия – 5000, Киргизстан – 9000). Информации об использованном при этом программном обеспечении и анализе этих баз данных найти не удалось. С наибольшей вероятностью речь идет об использовании программы DiabCare for EpiInfo, недостатки которой были отмечены выше.

Помимо DiabCare Q-NET имеются еще несколько успешных примеров использования компьютерных технологий в лечении СД. В частности, в Великобритании (Кардифф) создана небольшая сеть, объединяющая 7 врачей общей практики и специалиста-офтальмолога в госпитале. Сообщается о высокой эффективности телеконференций для диагностики ретинопатии – в течение 5 мин удается обсудить цветную фотографию сетчатки конкретного пациента [11]. На большом клиническом материале (129 больных) получены данные о возможности скрининга диабетической ретинопатии при помощи передачи изображения сетчатки через Internet [12]. Таким образом, анализ данных литературы выявил актуальность исследований по внедрению КСИТ в лечение СД.

В Украине с 1998 г. в рамках международного научно-исследовательского проекта “Диабетическая компьютерная система и коммуникативные технологии для Черноморского региона” (BlackSeaTeleDiab) выполняется работа по созданию программного обеспечения компьютеризации диабетологической помощи. BlackSeaTeleDiab представляет собой мультидисциплинарный исследовательский проект, целью которого является обеспечение обмена клинической информацией между врачами и учеными в странах Черноморского региона для выработки решений, направленных на улучшение помощи диабетикам в соответствии с рекомендациями Сент-Винсентской Декларации (SVD) [1]. Проект построен в организационных рамках DiabCare Quality Network (Q-Net), международного проекта Черноморский диабет

(BlackSeaDiab Action Project) [13] и Должной Европейской Системы записи клинических данных – GEHR <http://www.chime.ucl.ac.uk/>. [14]. Проект может быть приложен к любому хроническому заболеванию, но использует диабет как модель, поскольку стандарты сбора данных и клинического наблюдения для диабета наиболее развиты.

Целью является развитие стандартизированного программного обеспечения (на национальных языках стран Центральной и Восточной Европы – участниц проекта) для сохранения и передачи медицинской информации и эпидемиологических данных между участвующими организациями. Создана стандартизированная база данных пациентов с хроническими осложнениями диабета, изучение которой поможет определить, какие из исходов диабета связаны с характеристиками пациентов, состоянием обучения больных и врачей, а какие – с отсутствием технологий и информации. Связь между учеными и клиницистами будет стимулировать обмен планами лечения и протоколами, создаст инфраструктуру обмена медицинской информацией между странами Европейского Союза и Восточноевропейскими странами.

Проект использует опыт развития подобных систем для передачи информации о диабете в Великобритании [15].

Ключевыми элементами проекта являются:

1. Внедрение электронной системы учета индивидуальных клинических данных в архитектуре GEHR.

2. Развитие стандартного программного обеспечения.

3. Создание информационной инфраструктуры по обмену медицинской информацией между учреждениями в отдельных странах и между странами.

4. Электронная передача медицинским учреждениям клинических данных, которые могут включать в себя текстовую информацию, волновые формы и изображения.

Проект финансируется Европейской Комиссией (13 директорат) и Фондом INCO-COPERNICUS (Contract No. PL960121).

Важным преимуществом программного обеспечения BSTD является полное соответствие заложенной в него клинической терминологии международному набору терминов в диабетологии <http://www.diabcare.de>, возможности предоставления отчёта о базе данных в формате DiabCare Aggregated Data (DAD) – (<http://qct.who.dk/diabetes/>), что позволяет сравнивать избранные клинические группы больных диабетом в рамках программы качества медицинской помощи и технологий Европейского бюро ВОЗ [16].

Координатором проекта является Шеффилдский университет (Великобритания), участниками – Институт диабета и болезней метаболизма им. Паулеску, Румынское общество телемедицины (Румыния), Институт патологии АН (Молдова), Афинский университет (Греция), Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, Донецкий медицинский университет, Республиканская клиническая больница им. Семашко (Украина). Уже накопленная в процессе создания программного обеспечения база данных BSTD в конце 2000 г. составила: в Румынии – 6000, в Украине – 1600, в Молдове – 500 больных.

Украинская часть проекта координируется Украинской диабетической федерацией, её выполнение поможет созданию информационной инфраструктуры, необходимой для создания национального диабетического регистра, задача по созданию которого была поставлена в комплексной программе “Цукровий діабет”, утверждённой Указом Президента Украины от 22 мая 1999 г. № 54599.

Литература

1. DiabCare Group. Recommendations to facilitate the implementation of St Vincent declaration initiatives by national, regional and local diabetes task forces. WHO, Copenhagen, 1992.
2. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.* 1993, **329**, 977-986.
3. UK Prospective Diabetes Study Group // *Lancet.* 1998, **352**, 837-853.
4. DiabCare Q-NET: National Solutions for Data Collection. D. Westphal, K. Piwernetz, M.R. Gallego, F. Storms, M. Massi-Benedetti, R. Landgraf, A. de Leiva, L. Kleinebreil, K. Stahr-Johansen, M. Porta, S. Skeie, M. Fahlen and E. Hardt-Stremair. – <http://www.diabcare.de/dabindex.html>.
5. DiabCare Q-NET: Implementation Results. D. Westphal, K. Piwernetz, M.R. Gallego, F. Storms, M. Massi-Benedetti, R. Landgraf, A. de Leiva, L. Kleinebreil, K. Stahr-Johansen, M. Porta, S. Skeie, M. Fahlen and E. Hardt-Stremair; DiabCare Office, Munich, Germany and DiabCare Consortium. – <http://www.diabcare.de/dabindex.html>.
6. Westphal D. and Piwernetz K. DiabCare Q-Net. Quality Network in Europe. The St Vincent Declaration Newsletter, Issue 12, Spring 1998.
7. Clinical databases for quality improvement in diabetes. The St Vincent Declaration Newsletter, Issue 13, Summer 1998.
8. Древаль А.В., Мисникова И.В., Редькин Ю.А. Применение современных информационных технологий в оценке качества лечения больных сахарным диабетом // *Распространённые эндокринопатии – сахарный диабет, остеопороз, эндемический зоб: Матер. науч.-практ. конф. Пушино, 1997, 29-34.*
9. Редькин Ю.А., Мисникова И.В., Древаль А.В., Берташ С.А. Анализ эффективности обучения больных ИЗСД на основе создания компьютерной информационной базы данных // *Там же, 102-103.*
10. Древаль А.В., Мисникова И.В., Редькин Ю.А. и др. Первый опыт исследования эпидемиологии ИНСД с помощью компьютерного регистра // *Московский областной научно-исследовательский институт (МОНИКИ), http://www.diabet.ru/free_reg/index.htm.*
11. Owens D.R., Savill A.W., Smithers M.G. TeleDiab – a telemedicine approach to diabetic care. EASD'99, 35th Annual Meeting, Brussels, September 28th – October 2nd 1999. Abstr. 942 // *Diabetologia.* 1999, **42**, suppl. 1.
12. Liesenfeld B., Kohner E., Piehlmeier W. et al. A telemedical approach to the screening of diabetic retinopathy: digital fundus photography // *Diabetes Care.* 2000, **23**, N3, 345-348.
13. BlackSeaDiab Action Project News. October 1995 Assoc. Prof. Dr. C.Ionescu-Tirgovist and Dr. S.Pruna, Inst. N.Paulescu, Bucharest Romania.
14. Good European Health Record EC AIM GEHR A2014. <http://www.chime.ucl.ac.uk/>
15. Sheffield/Hull Interchange of Diabetes Information Group (SHINDIG) Sheffield Regional Health Authority, Sheffield UK.
16. Pruna S., Georgescu M., Stanciu E. et al. The BlackSeaTeleDiab System: Development-Implementation-Clinical Evaluation. Medical Infobahn for Europe (MIE 2000), Hannover, Germany. Aug 27-Sep 1, 2000, 656-660.

Використання комп'ютерних систем та інформаційних технологій у практичній діабетології (огляд)

М.Д. Тронько, М.Д. Халангот*

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ; *Донецький медичний університет, 83003 Донецьк, Україна*

Наведено аналіз використання інформаційних технологій у діабетології в країнах Західної Європи та СНД стосовно можливостей телемедицини в оптимізації лікування цукрового діабету та перший досвід створення діабетологічних реєстрів. Поставлено завдання впровадження системи електронного запису даних щодо цукрового діабету, спроможної виконувати як епідеміологічний аналіз, так і моніторинг лікування індивідуальних хворих. Надана інформація про програму BSteleDiab, функції аналізу якої дозволяють порівнювати клінічні групи хворих на цукровий діабет в межах програми контролю якості медичної допомоги та технологій ВООЗ. **Ключові слова:** електронний запис клінічних даних, цукровий діабет, телемедицина, комп'ютерні мережі.

The use of computer systems and information technologies in practical diabetology (a review)

N.D.Tronko, N.D.Khalangot*

*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv; *Donetsk Medical University, 83003 Donetsk, Ukraine*

The use of informational technologies in diabetology both in West European and NIS countries has been reviewed. Possibilities of telemedicine in optimization of treatment have been shown. The first experience of compiling diabetologic register has been discussed. A task of developing a system of electronic record of data on diabetes mellitus (DM) able both to solve epidemiological problem and perform monitoring of treating individual patient has been set. Information on the BSTeleDiab program is given. Its functions of the analysis allow a comparison of clinical DM patients groups within the QCT- WHO Program.

Key words: *electronic record of clinical data, diabetes mellitus, telemedicine, computer network.*

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ

Л.А. Могильницька, Б.М. Маньковський*

Обласна клінічна лікарня, 29000 Хмельницький; *Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, Київ 04114, Україна

Встановлено, що ендотелій відіграв велику роль в регуляції судинного тонусу, артеріального кровотоку та тиску. Охарактеризовані біологічно активні речовини, що виробляються ендотелієм та мають судиннорозширюючу та судиннозвужуючу дію. В огляді підсумовуються сучасні дані про стан системи ендотелію, продукції, біологічної активності та чутливості тканин до основних біологічно активних речовин, що виробляються ендотеліальними клітинами при цукровому діабеті. Окремо описані зміни вироблення та дії ендотелінів та оксиду азоту у людей та тварин з цукровим діабетом. Проаналізовано значення таких чинників, як гіперглікемія, гіперінсулінемія, дисліпопротеїдемія, оксидативний стрес, неензиматичне гліколізування, активація сорбітолового шляху обміну глюкози в розвитку ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті. Окремо розглянуті дані про ендотеліальну дисфункцію як маркер або етіологічний чинник розвитку метаболічного синдрому, взаємозв'язок порушення функції ендотелію та інсулінорезистентності.

Ключові слова: ендотелій, ендотеліальна дисфункція, цукровий діабет, гіперглікемія, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, ендотелін, оксид азоту.

В останні роки з'явилися дані про важливу роль біологічно активних речовин, що виробляються ендотелієм, в регуляції судинного тонусу, місцевих процесів гемостазу, проліферації, міграції клітин крові в судинну стінку. Порушення цих процесів, так звана ендотеліальна дисфункція, може бути однією з причин розвитку атеросклерозу [1, 2]. В той же час, є дані про те, що ендотеліальна дисфункція лежить в основі метаболічного синдрому, який включає в себе цукровий діабет 2 типу або порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентність, гіперінсулінемію, артеріальну гіпертонію, абдомінальне ожиріння, дисліпідемію, мікроальбумінурію і пов'язаний з розвитком серцево-судинної патології [3].

Інтерес останніх досліджень був сконцентрований на ендотеліальних клітинах через їх анатомічне розташування між циркулюючою кров'ю та гладкими м'язами судинної стінки. Дійсно, хоча вони спочатку розцінювались як внутрішнє вистелення кровоносних судин без особливої функціональної ролі, тепер стало ясно, що ендотеліальні клітини – це багате джерело субстанцій, що регулюють коагуляцію, функції циркулюючих клітин крові та гладком'язових клітин судинної стінки. Із основних повідомлень з цього приводу відомо, що ендотеліальні клітини є головним джерелом простагліцину – вазодилататора та інгібітора функцій тромбоцитів. У 1980 році ці знання були розширені відкриттям R.F.Furchgott і J.V.Zawadzki ендотелійзалежного релаксуючого фактора [4]. Це швидко пояснило причини релаксації артерій у кроликів під дією ацетилхоліну тільки в присутності ендотеліальних клітин. Було також показано, що численні циркулюючі гормони, такі як норадреналін, серотонін, брадикінін, гістамін, речовини, що беруть участь у процесах коагуляції та тромбозу, такі як тромбін, плазмін, плазміноген, а також фактори росту, такі як тромбоцитарний фактор росту, можуть стимулювати виділення ендотеліальних релаксуючих факторів [5]. Ідентифікація ендотелійзалежного релаксуючого фактора – оксиду азоту та визначення його біологіч-

ного шляху утворення веде до кращого розуміння біологічного значення ендотелію як регулятора судинного тонусу.

Ця концепція була розширена повідомленнями, що ендотеліальні клітини впливають на проліферацію гладком'язових клітин. Разом з тим, ендотелій має й антипроліферативні властивості завдяки можливості перетворювати фактор росту-бета – речовини, що за деяких умов може пригнічувати проліферацію [6]. Є дані про те, що оксид азоту теж здатний модулювати проліферацію [7]. Відомо також, що ендотеліальні клітини є джерелом гепарину та гепарину сульфату [6]. Також описані ще два фактори, які виробляються ендотелієм та спричиняють дилатацію гладких м'язів судин: натрійуретичний пептид С-типу та адреномедулін, але їх роль в регуляції судинного тонусу до кінця не вивчена [8].

Крім вазодилатуючих субстанцій ендотеліальні клітини синтезують також важливі вазоконстрикторні фактори, такі як ендотеліни (ЕТ), супероксиданіони, ендопероксида, тромбоксан А2, продукт циклоксигенази – простагландин Н2 [6].

Ці функціональні властивості роблять ендотеліальні клітини реальним органом кровообігу та підводять до питання, чи можуть бути функціональні ушкодження ендотелію підґрунтям для розвитку серцево-судинної патології, порушення церебрального та ниркового кровообігу. В останні роки з'явилися важливі експериментальні та клінічні дослідження щодо стану ендотелію при цукровому діабеті, аналізу яких присвячена ця робота.

Ключові метаболічні зміни, що відбуваються при цукровому діабеті, такі як зміна концентрації глюкози та інсуліну плазми, ліпідів, безпосередньо регулюють відношення між ЕТ та ендотеліальними клітинами, модулюючи експресію рецепторів та відповідь на дію цих пептидів. Крім того, тривалий та надмірний вплив метаболічних порушень на ендотеліальні та гладком'язові клітини судин може сприяти атерогенезу та іншим морфологічним змінам, які побічно впливають на вивільнення та дію ЕТ-1 на різні органи-мішені [9].

Відомо, що ЕТ-1 викликає безперервне збільшення артеріального тиску [10]. Недавнє дослідження показало, що неселективний антагоніст ЕТа/ЕТв рецепторів босестан знижує артеріальний тиск у хворих з есенційною гіпертонією [9]. Таким чином, ЕТ-1 може бути ймовірним посередником в розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет. Виявлено, що рівень ЕТ-1 в плазмі є маркером тяжкості гіпертензії у хворих на цукровий діабет 1 типу. Але гіпертонія при цукровому діабеті 1 типу пов'язана з розвитком або є наслідком діабетичної нефропатії [11]. Напроти, при цукровому діабеті 2 типу гіпертонія передуює нирковим ураженням. Вміст ЕТ-1 підвищується при цукровому діабеті 2 типу у поєднанні з гіпертензією та макросудинними захворюваннями і не підвищується при ізольованій гіпертензії, його рівень вищий при ускладненому діабеті, ніж при неускладненому [12].

Атеросклеротичні ураження судин у хворих на цукровий діабет зустрічаються частіше, ніж в загальній популяції [13]. Порушення функції ендотелію у хворих на цукровий діабет призводить до проліферації гладком'язових клітин – однієї з причин атеросклерозу [11]. Концентрація ЕТ-1 в плазмі та його продукція підвищується у пацієнтів з атеросклерозом [14]. Неселективний антагоніст рецепторів ЕТа/ЕТв запобігає новоутворенню атеросклеротичних уражень інтими в каротидних артеріях моделей атеросклерозу у кроликів, а селективна блокада рецептора ЕТа уповільнює атеросклеротичний процес незалежно від концентрації холестерину в плазмі та артеріального тиску [15]. Інші дослідники стверджують, що підвищення концентрації ЕТ-1 в плазмі є маркером атеросклеротичних макроваскулярних уражень у хворих на цукровий діабет 2 типу, а високий рівень ЕТ-1 в плазмі спостерігається як при цукровому діабеті, так і при атеросклерозі [16]. Потенціальний антипроліфера-

тивний ефект антагоніста ET-1 вказує на те, що блокада системи ендотелінів може мати позитивний вплив на атеросклеротичне ураження при цукровому діабеті. Така блокада також може позитивно впливати на редукцію судинно-го ремоделювання, гіпертрофію міокарда, гломерулосклероз [11].

Важливими здаються дослідження щодо виявлення впливу підвищеного рівня глюкози крові на регуляцію виділення та дії ET-1. Гіперглікемія може викликати зниження, підвищення або ж не впливати на вивільнення ET-1 з ендотеліальних клітин в культурі [17]. Вивчення впливу високого рівня глюкози на чутливість рецепторів до ET-1 привело також до суперечливих результатів. Інкубація культури аортальних гладком'язових клітин при високому рівні глюкози викликала підвищення зв'язування, але не чутливості до ET-1 [18]. Напроти, у перичитах, що інкубувались при високому рівні глюкози, показано статистично невірогідне зменшення кількості рецепторів до ET-1 [19].

Знайдено, що зміна плазмової концентрації ET-1 та судинна відповідь на ET-1 у щурів з індукованим діабетом залежить від тривалості захворювання [20].

Цукровий діабет 2 типу часто супроводжується гіперінсулінемією, а у пацієнтів на інсулінотерапії при 1 типі цукрового діабету спостерігаються коливання інсулінемії. З того часу, як було відкрито, що інсулін підвищує експресію гена ET-1 в ендотеліальних клітинах [21], більшість досліджень було сфокусовано на в'ясненні значення цього ефекту при патологічних станах. Фізіологічна концентрація інсуліну підвищує виділення ET-1 з ендотеліальних клітин людини [22], а індукована гіперінсулінемія підвищує концентрацію ET-1 у людей [22, 23] і тварин [24, 25].

Дослідження також показали вплив інсуліну на зміну тканинної чутливості до ET-1 на рецепторному та пострецепторному рівні. Було продемонстровано, що при інкубації *in vitro* з високими концентраціями інсуліну підвищується експресія рецепторів до ET-1 в аортальних гладком'язових клітинах, а при тривалому спостереженні *in vivo* під впливом інсуліну у щурів з діабетом, індукованим стрептозотоцином, підвищується кількість рецепторів до ET-1 в різних тканинах [24]. При тривалій інкубації гладком'язових аортальних клітин з високими концентраціями інсуліну підвищується експресія рецептора ETa [25]. Навпаки, при короткотривалій інкубації гладком'язових клітин з інсуліном спостерігається пригнічення судинної відповіді на ET-1. Скорочувальна здатність у відповідь на ET-1 знижена у присутності фізіологічних концентрацій інсуліну [26]. У щурів з інтактним ендотелієм звуження артерій при участі ET-1 у відповідь на гідрокарбонат натрію в присутності інсуліну не порушене [27]. Це показує, що вплив інсуліну на чутливість гладких м'язів до ET-1 *in vitro* залежить від тривалості впливу інсуліну та наявності чи відсутності неушкодженого ендотелію для виділення ET-1.

Таким чином, інсулін діє як модулятор ET-1, ET-рецепторів, ET-1-опосередкованої відповіді *in vivo* та *in vitro*. Однак не встановлено, чи мають патофізіологічне значення спровоковані інсуліном зміни активності ET-1 при цукровому діабеті. Разом з тим, є свідчення стимуляції секреції інсуліну ET-1 за рахунок прямого впливу на острівці Лангерганса [28].

У хворих з ожирінням підвищена концентрація ET-1 є типовою ознакою метаболічного синдрому, який включає також і інші чинники ризику розвитку кардіоваскулярної патології [29].

Підвищення ліпопротеїнів в плазмі крові наявні при 1 та 2 типах цукрового діабету у багатьох хворих з поганим метаболічним контролем [30]. Важливі докази вказують на те, що ліпопротеїни плазми порушують вивільнення та дію ET-1. Оксидовані ліпопротеїни підвищують концентрацію ET-1, а також викликають експресію мРНК пре-про-ET в ендотеліальних клітинах свиней та людини, тоді як тільки високі концентрації ліпопротеїдів дуже низької

густини (ЛПДНГ) та ліпопротеїдів низької густини здатні спричиняти подібний ефект [23]. Крім того, підвищений рівень ліпідів підвищує концентрацію ET-1 в ендотеліальних клітинах, плазмі та коронарних судинах *in vivo* [31]. Вплив гіперліпідемії на плазмовий ET-1 синергічний з впливом гіперінсулінемії, а підвищення концентрації ET-1 у пацієнтів з гіперліпідемією передуює розвитку атеросклерозу [31]. Гіперліпідемія здатна порушувати чутливість тканин до ET-1. Гіперхолестеринемія у кроликів викликає надмірну судинну реактивність на вазоактивні пептиди, в тому числі ET-1 [32].

Таким чином, як гіперінсулінемія, так і гіперглікемія, і гіперліпідемія здатні регулювати концентрацію ET-1 в плазмі через вплив на рецептори та тканинну чутливість до пептиду.

Ендотеліальна дисфункція, що викликається гіперглікемією, полягає також у зменшенні продукції ендотеліального оксиду азоту, інактивації оксиду азоту вільними радикалами, підвищенні продукції ендотеліальних вазоконстрикторних речовин, що протидіють судинним ефектам NO [36].

Деякі дослідження показують, що синтез та вивільнення ендотелієм оксиду азоту не зменшується після дії високих концентрацій глюкози [33]. Навпаки, як базальна, так і стимульована секреція, що оцінювалась за концентрацією NO₂, значно підвищувалась в клітинах, що піддавалися впливу високих концентрацій глюкози [33]. Дані про стан ендотеліязалежної релаксації при цукровому діабеті суперечливі. Є повідомлення про посилену, незмінену та ослаблену ендотеліязалежну релаксацію [34]. Разом з тим, роботи G.M.Pierer [37] узгоджують вказані протиріччя і пояснюють їх впливом тривалості захворювання, а саме, фаза посиленої ендотеліязалежної релаксації на початку захворювання переходить у фазу нормальної та ослабленої ендотеліязалежної релаксації. Разом з тим, не схоже, що порушення ендотеліязалежної релаксації, яке знайдене деякими дослідниками [35], можна пояснити зниженою чутливістю гладких м'язів судин до оксиду азоту, тому що при прямому впливі вазодилаторів на діабетичні артерії релаксація не порушена [34].

Встановлено, що інгібітори циклоксигенази та антагоністи рецепторів до простагландину H₂ та тромбоксану A₂ відновлюють ендотеліязалежну релаксацію артерій, які відчували вплив високих концентрацій глюкози. Це свідчить про те, що порушення можуть бути пов'язані з констрикторними простаноїдами, що протидіють розслаблюючій дії NO [36].

Посилена продукція кисневого радикалу та інших вільних радикалів також можуть бути причиною ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті [38]. Супероксиддисмутаза попереджує порушення ендотеліязалежної релаксації, що була спричинена гіперглікемією [39]. Важливо відмітити, що O₂ може викликати скорочення артерій не тільки через інактивацію NO, а також через утворення перекису водню (H₂O₂) та гідроксирадикалу (OH[•]), які стимулюють продукцію констрикторних простаноїдів в ендотеліальних та гладком'язових клітинах [36]. Інші автори висувають концепцію підвищеної активації оксиду азоту як важливого механізму порушення ендотеліязалежної релаксації в артеріях, які піддавались впливу високих концентрацій глюкози [40]. В судинній стінці O₂-радикал є потенційним інактиватором оксиду азоту та селективним інгібітором синтезу простагліцину [41]. Ймовірно, що при діабеті, гіперрегуляції синтезу оксиду азоту недостатньо, щоб протидіяти підвищеній продукції O₂. Встановлено підвищення експресії ендотеліальної NO-синтази та продукції O₂ при підвищенні рівня глюкози [40], але конкретні механізми, що лежать в їх основі, до кінця не з'ясовані. Одним з можливих механізмів може бути те, що високий рівень глюкози підвищує *de novo* синтез діацилгліцеролу в деяких клітинах, в тому числі ендотеліальних [36]. Підвищений вміст діацилгліцеролу в клітинах є потенційним активатором протеїнкінази C. При цукровому діабеті в таких органах, як аорта, серце, нирки

відмічається постійна активація протеїнкінази С [36]. Дослідження гена ендотеліальної NO-синтази засвідчують, що активація протеїнкінази С може опосередковано регулювати виділення NO-синтази [42]. В той же час, активність протеїнкінази С може змінювати функції ендотеліальних клітин при цукровому діабеті. Активація протеїнкінази С обумовлює порушення ендотеліальної релаксації, подібно до того, що спостерігається при діабеті, і може бути можливим механізмом розвитку ендотеліальної дисфункції у відповідь на гіперглікемію [42]. Активація протеїнкінази С підвищує синтез простагландинів завдяки виділенню арахідонової кислоти із фосфоліпідів та синтезу *de novo* простагландин-Н-синтази в ендотеліальних клітинах. Протеїнкіназа С бере участь в утворенні та виділенні супероксиданіонів [5].

Аутооксидация глюкози, що каталізується переміщенням металів та глікозилюванням білків, також спричинює вироблення вільних радикалів – похідних кисню [41]. Одним з можливих механізмів ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті є формування кінцевих продуктів глікозилювання [43]. Під час тривалої дії високих концентрацій глюкози на білки плазми та клітинних мембран проходить їх глікозилювання та перехресне реагування зі специфічними рецепторами, що знаходяться в ендотелії [44]. Ці видозмінені протеїни можуть відкладатися в субендотеліальному шарі судин та викликати ендотеліальну дисфункцію шляхом інактивації NO та порушення ендотеліальної релаксації [45].

Крім того, було показано, що тривала гіперглікемія може індукувати експресію антиоксидантного ензиму в культурі ендотеліальних клітин, що служить адаптацією до прооксидантного стресу [43]. Глікозилювання та подальша інактивація важливих антиоксидантних протеїнів пов'язані з інактивацією та редукцією антиоксидантного захисту [46]. Описане зниження загального антиоксидантного статусу знижує рівень антиоксидантів та підвищує оксидативність плазми при цукровому діабеті 2 типу, що може виступати як можливий механізм розвитку ендотеліальної дисфункції [47].

Підвищений рівень глюкози також здатний стимулювати альдозоредуктазу та сорбітоловий дегідрогеназозалежний внутрішньоклітинний поліоловий шлях в усіх тканинах, де транспорт глюкози не залежить від інсуліну, наприклад, в сітківці, кришталику, периферичних нервах та в ендотелії [46]. Це призводить до виснаження НАДФ-залежної регенерації антиоксидантних молекул, таких як редукований глутатіон, аскорбат, токоферол з їх окисдованих форм. Крім того, підвищення оксидації сорбітолу у фруктозу підвищує співвідношення НАДФ/НАД⁺, пов'язуючи псевдогіпоксію з виробленням супероксиданіона, даючи можливість перетворення простагландину P_gG₂ в простагландин P_gGH₂ через НАДФ-залежну стимуляцію гідропероксидазної активності, що може мати значення у виникненні ендотеліальної дисфункції [48].

Порушення ендотеліальної релаксації суттєво впливає також і на активність ET-1. Добре відомо, що ендотеліальний релаксуючий фактор пригнічує вивільнення ET-1 [49]. Крім того, блокада рецепторів до ET-1 відновлює функцію ендотеліальної релаксації на тваринних моделях атеросклерозу, що свідчить про дію ET-1 як інгібітора NO при патологічних станах [15]. При прогресуванні діабету вивільнення та дія ET-1 змінюються паралельно зі змінами NO та функції ендотелію [50].

На додаток до інактивації NO, стимулювання пероксидації ліпідів, пошкодження глікозаміногліканів також можуть призводити до порушення дії капілярної ендотеліальної ліпопротеїнліпази, що дозволяє пояснити гіпертригліцеридемію, зниження рівня ЛПВГ та посилення атеросклеротичного процесу при 2 типі цукрового діабету [51]. Вільні жирні кислоти порушують ендотеліальну продукцію простагландину і *per se* порушують ендотеліальної вазодилатацію [52]. В доповнення до посилення агрегації тромбоцитів, зменшення

виділення простациклінів, дисліпідемія та часткове підвищення ЛПДНГ можуть сприяти підвищенню протромботичної здатності через підвищення активності антифібринолітичного фактора, такого як інгібітор активатора плазміногену-1, що виробляється ендотелієм [52]. Крім того, в умовах гострої гіперхолестеринемії відмічається неухильне зростання рівня ендотеліну-1 і зниження рівня NO, що вказує на взаємозв'язок рівня ліпопротеїнів крові і функції мембранних ендотеліязалежних регуляторів тонуусу судинної стінки та свідчить про їх важливу патогенетичну роль в розвитку атеросклеротичного процесу [53].

Гіперінсулінемія була запропонована як чинник, що лежить в основі інших факторів ризику серцево-судинної патології, пов'язаних з інсулінорезистентним синдромом, таких як гіпертензія, дисліпідемія, підвищення рівня інгібітора активації плазміногену-1 [54]. Дійсно, розвиток гіперінсулінемії передуює розвитку ендотеліальної дисфункції та гіпертензії у тварин з генетично обумовленим та аліментарним ожирінням при інсулінорезистентному синдромі [55]. Крім того, було продемонстровано, що інсулін може анулювати стимульовану агоністами ендотеліязалежну вазодилатацію при перфузії тваринам з індукованим цукровим діабетом та ожирінням [56].

Інсулінорезистентності відводять важливу роль як в етіології, так і в патогенезі атеросклеротичного ураження судин [57]. В той же час, широко розповсюджена думка про те, що ендотелій – це основний об'єкт впливу різних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, таких як гіперхолестеринемія, гіпертензія, інфекція, куріння, цукровий діабет [58]. Це дозволяє розцінювати ендотеліальну дисфункцію як маркер та потенціальний медіатор ушкодження [58].

Встановлено, що ендотелій відіграє центральну роль в атерогенезі крупних та середніх артерій [58, 59]. Дійсно, первинне ушкодження ендотелію за гіпотезою R. Ross [2] – це “відповідь на пошкодження” та первинне субендотеліальне накопичення атерогенних ліпідів. За гіпотезою K. J. Williams, I. Tabas [1], під терміном “відповідь на накопичення” описують ініціюючу роль ендотелію в атеросклерозі за умов, коли ушкодження ендотелію викликає зниження бар'єрної функції, підвищення проникності та субендотеліального накопичення атерогенних ліпопротеїнів та лейкоцитів. Відомо також, що ендотелій може відігравати визначну роль в атерогенезі шляхом оксидації ліпопротеїнів низької густини, вироблення факторів росту, забезпечення хемотаксису речовин та молекул на поверхні адгезивних молекул та лейкоцитів [59].

Порушення ендотеліальної регуляції судинного тонуусу та ремоделювання судин, що обумовлено проатерогенними порушеннями рівноваги між ендотеліальними медіаторами, такими як NO, простациклін, ендотелін-1, тромбоксан- A_2 , тромбоцитарний фактор росту-бета і трансформуючий фактор росту, сприяє розвитку гіпертонії, вазоспазму та ішемії, в кінцевому результаті – макроангіопатії [60]. Крім того, протромботичні порушення ендотеліального контролю гемостазу, фібринолізу та функції тромбоцитів можуть передувати судинним порушенням [60]. Враховуючи антиатерогенні властивості NO, значна увага зосереджується на ролі цього медіатора в розвитку атеросклерозу [7]. Системне порушення ендотеліязалежної NO-опосередкованої вазодилатації, включаючи недостатність регуляції судинного тонуусу, є загальною ознакою, що виявляється у тварин з індукованим атеросклерозом та передуює розвитку морфологічних пошкоджень [7].

In vivo зміна концентрації циркулюючих ендотеліальних продуктів може свідчити за ендотеліальну активацію та дисфункцію на доклінічній стадії атеросклеротичного ураження судин [3]. Так, концентрація циркулюючого фактора Віллебранда підвищується у осіб з різними факторами ризику серцево-судинної патології [61]. Концентрація тромбомодуліна також підвищена у осіб

з атеросклерозом [62]. Рівень інших циркулюючих продуктів, таких як адгезивні молекули Е-селектину, CD-31, міжклітинні адгезивні молекули може бути раннім передвісником ендотеліальної активації ще до розвитку атеросклеротичного процесу [63].

В той час як ендотеліальна дисфункція великих артерій через численні механізми має велике значення в атеротромботичному процесі, ендотеліальна дисфункція дрібних метаболічно важливих капілярів може пояснювати розвиток метаболічного синдрому паралельно з атеросклерозом крупних судин [64]. Так, капілярна ендотеліальна дисфункція може бути важливою при розвитку атерогенних змін в концентрації ліпопротеїнів через порушення дії ендотеліальної ліпопротеїніліпази. Ліпопротеїніліпаза – це фермент, що забезпечує гідроліз тригліцеридів ліпопротеїнів, що містять аполіпротеїн В. Його фізіологічне місце дії – це поверхня ендотеліальних клітин на межі з глікозаміногліканами [3]. Вивчення активності ліпази у трансгенних мишей та осіб з мутаціями гену ліпопротеїніліпази показало порушення функції ліпопротеїніліпази, що проявлялися у підвищенні рівня тригліцеридів та зниженні холестерину ліпопротеїнів високої густини, що також було відмічено у осіб з раннім атеросклерозом [51]. Таким чином, різні uszkodження на рівні капілярного ендотелію, такі як підвищення рівня вільних радикалів, окисдованих ліпопротеїнів, рідинний зсув напруги можуть призводити до зменшеного доступу тригліцеридів ліпопротеїнів до ліпопротеїніліпази. Так може бути пояснена дисліпідемія при інсулінрезистентному синдромі, що характеризується гіпертригліцеридемією та зниженням рівня ліпопротеїнів високої густини [65].

Як вже було сказано, ендотелій регулює судинний тонус шляхом виділення судиннорозширюючих та судиннозвужуючих чинників. Вважають, що механізми впливу ендотелію на судинний тонус мають переважно аутопаракринний характер [58]. Таким чином, внаслідок ендотеліальної дисфункції зменшується вироблення, вивільнення та дія судиннорозширюючих чинників, а також відбувається посилення продукції вазоконстрикторних чинників, порушення регуляції судинного тонусу [8].

Ендотеліальна дисфункція пояснює підвищення рівня інгібітора активатора плазміногену-1, тканинного активатора плазміногену, що супроводжує пригнічення фібринолізу, а також підвищення концентрації та дії фактора Віллебранда при інсулінрезистентному синдромі [67]. Фактор Віллебранда необхідний для ініціації адгезії тромбоцитів в ділянці ендотеліального пошкодження, так само як і для утворення тромбоцитарних агрегатів з факторами росту ІІb/ІІІа при підвищеному зсуві напруги [67].

Мікроальбумінурія є вагомим чинником ризику розвитку кардіоваскулярної патології у хворих на цукровий діабет, а також у осіб без діабету, тісно пов'язана з інсулінрезистентним синдромом [68]. Останнім часом мікроальбумінурія розглядається як локальне ренальне ускладнення більш генералізованої судинної ендотеліальної дисфункції. С. D. A. Stehouwer з співав. [69] показали, що у хворих на цукровий діабет з мікроальбумінурією спостерігається підвищений рівень фактора Віллебранда у плазмі, причому це підвищення передуює розвитку мікроальбумінурії на три роки [69]. Таким чином, маркери ендотеліальної дисфункції можуть бути предикторами мікроальбумінурії.

На даний момент вважається, що інсулін *per se* здатний викликати NO-залежну вазодилатацію в скелетних м'язах людини та посилювати ендотелій-залежну стимульовану вазодилатацію [70]. Один з можливих метаболічних механізмів вазодилаторної активності інсуліну полягає у пригніченні ліполізу і, як результат, зниженні рівня вільних жирних кислот, що спроможні порушувати функцію ендотелію [71]. Крім того, не можна виключити, що вказаний вплив інсуліну на ендотелій опосередкований через тирозинкіназу [72]. С. J. Task та співав. [73] говорять про те, що порушення інсулінопосередкова-

ної ендотеліязалежної вазодилатації при ожирінні може бути не пов'язане з ендотеліальною вазодилататорною дисфункцією, а розвиватися в результаті судинної нечутливості до інсуліну, як прояв інсулінорезистентності на рівні ендотелію. Втрата тоничної модуляції ендотеліальної вазодилататорної функції гормоном сприяє розвитку судинної патології [71]. Продемонстровано втрату вазодилататорної здатності інсуліну в судинах брижі при інсулінорезистентному синдромі у щурів з індукованим цукровим діабетом та ожирінням [74]. Разом з тим, інсулін, навіть при високій концентрації, не збільшує регулювання судинно-констрикторної реактивності через базальний рівень NO у ізольованих судинах щурів з індукованим цукровим діабетом, а цей дефект на рівні резистивних судин може вказувати на основу розвитку гіпертензії у цих тварин [74]. Вивчення інсулінорезистентності у осіб з гіпертензією та у щурів з індукованою гіпертонією дійсно підтверджує причинне та дійове значення такої судинної інсулінорезистентності в розвитку есенційної гіпертензії [74].

Інші дослідження вказують на важливе значення капілярного ендотелію в транспорті інсуліну з судин в інтерстиціальний простір. Деякі автори демонструють, що ендотелій – це бар'єр для інсуліну, тому зміна концентрації інсуліну в інтерстиції проходить повільніше, ніж в крові [75]. Досліди на собаках показали, що головним детермінуючим фактором функції інсуліну під час гіперінсулінемії є уповільнення транспорту інсуліну через ендотелій [75]. У людей з інсулінорезистентністю також виявлено уповільнення проникнення інсуліну в інтерстиціальний простір [75]. Таким чином, зрозуміло, що резистентність на рівні ендотелію є додатковою складовою інсулінорезистентності. За стаціонарних умов інтерстиціальна концентрація інсуліну не є головним показником дії інсуліну. В динамічних же умовах, коли концентрація інсуліну змінюється, активний чи пасивний трансендотеліальний транспорт інсуліну набуває великого значення як чинник, що лімітує зв'язування інсуліну з рецепторами [75].

Таким чином, ендотеліальна вазодилататорна дисфункція на рівні метаболічно значущих артерій, що знаходяться в скелетних м'язах, може не тільки передувати, але і відігравати основну роль в розвитку інсулінорезистентного синдрому через порушення ендотеліязалежної вазодилатації, що спостерігається при інсулінорезистентних станах, в тому числі, цукровому діабеті 2 типу. Внаслідок порушення ендотеліязалежної вазодилатації може послаблюватись постпрандіальне підвищення кровотоку в інсулінчутливих тканинах, що призводить до порушення інсулінопосередкованого постпрандіального розподілу глюкози та сприяє розвитку інсулінорезистентності [71]. Це вказує на зв'язок між чутливістю до інсуліну та NO-опосередкованою ендотеліальною вазодилататорною функцією у здорових осіб, але цей зв'язок не є універсальним фактом [71].

In vivo порушення обох метаболічно значущих – вазоактивної та транспортної функцій у поєднанні з редукцією капіляризації скелетних м'язів у інсулінорезистентних осіб може викликати інсулінорезистентність та призводити до гіперглікемії та гіперінсулінемії [76]. Але не дивлячись на виявлені порушення ендотеліязалежної вазодилатації та негативний вплив поганого глікемічного контролю при інсулінорезистентних станах, обстеження осіб з 2 типом цукрового діабету вказують на те, що нормалізація кровоплину в скелетних м'язах не дозволяє подолати інсулінорезистентність, яка переважно має відношення до клітинного дефекту інсулінстимульованого проникнення глюкози [77]. В цьому відношенні порушення інсулінстимульованої ендотеліязалежної вазодилатації при інсулінорезистентних станах може мати значення при прогресуванні макроваскулярної патології [53, 70].

Таким чином, порушення функції ендотелію, які характеризуються змінами продукції та дії важливих біологічно активних речовин (ендотеліни, оксид азоту та деякі інші), можуть виступати як патогенетичні механізми розвитку ускладнень цукрового діабету і потребують подальшого вивчення з метою

розробки профілактичних та лікувальних підходів щодо корекції знайдених порушень.

Література

1. Williams K.J., Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced // *Curr. Opin. Lipidol.* 1998, **9**, 471-475.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990 // *Nature.* 1993, **362**, 801-809.
3. Pinkney J.H., Stehouwer C.D.A., Coppack S.W., Yudkin J.S. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome // *Diabetes.* 1997, **46**, 9-13.
4. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* 1980, **288**, 373-376.
5. Williams S.B., Goldfine A.B., Timimi F.K. et al. Acute hyperglycaemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo // *Circulation.* 1998, **97**, 1695-1701.
6. Luscher T.F., Rubanyi G.M., Masaki T. et al. Endothelial control of vascular tone and growth // *Supplement to Circulation.* 1993, **87**, №5, 1-3.
7. Wu G., Meininger C.J. Arginine nutrition and cardiovascular function // *J. Nutr.* 2000, **130**, №11, 2626-2629.
8. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. Функциональное состояние эндотелия у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца // *Кардиология.* 2000, **40**, №6, 14-17.
9. Krum H., Viskoper R.J., Lacourciere Y. et al. The effect of an endothelin-receptor antagonist, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators// *N. Engl. J. Med.* 1998, **338**, 784-790.
10. Vierhapper H., Wagner O., Nowotny P., Waldhausl W. The effect of endothelin-1 in man // *Circulation.* 1990, **81**, 1415-1418.
11. Epstein M., Sowers J.R. Diabetes mellitus and hypertension // *Hypertension.* 1992, **19**, 403-418.
12. Peretto F., Tarquini R., Tapparini L., Tarquini B. Influence of non-insulin dependent diabetes mellitus on plasma endothelin-1 levels in patients with advanced atherosclerosis// *J. Diabetes Complications.* 1998, **12**, 187-192.
13. Єфімов А.С., Скробонська Н.А. Клінічна діабетологія. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
14. Lerman A., Edward B.S., Hallet J.W. et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis // *N. Eng. J. Med.* 1991, **325**, 997-1001.
15. Barton M., Haudenschild C.C., d'Uscio L.V. et al. Endothelin ETA receptor blockade restores NO-mediated endothelial function and inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998, **95**, 14367-14372.
16. Peretto F., Tarquini R., Tapparini L., Tarquini B. Influence of non-insulin dependent diabetes mellitus on plasma endothelin-1 levels in patients with advanced atherosclerosis // *J. Diabetes Complications.* 1998, **12**, 187-192.
17. Hopfner R.L., Gopalarishnan V. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications // *Diabetologia.* 1999, **42**, 1383-1394.
18. Frank H.J., Levin E.R., Hu R.M., Pedram A. Insulin stimulated endothelin binding and action on cultured vascular smooth muscle cells // *Endocrinology.* 1993, **133**, 1092-1097.
19. De la Rubia G., Oliver F.J., Inoguchi T., King G.L. Induction of resistance to endothelin-1's biochemical actions by elevated glucose levels in retinal pericytes // *Diabetes.* 1992, **41**, 1533-1539.
20. Hopfner R.L., McNeill J.R., Gopalakrishnan V. Endothelin plasma levels and endothelin-1 evoked vascular responses at different temporal stages of diabetes in streptozotocin diabetic rats // *Eur. J. Pharmacol.* 1999, **374**, 221-227.
21. Oliver F.J., de la Rubia G., Feener E. // *J. Biol. Chem.* 1991, **266**, 23251-23256.
22. Ferri C., Pittoni V., Piccoli A. et al. Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, **80**, 829-835.
23. Boulanger C.M., Tanner F.C., Bea M.L. et al. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium // *Circ. Research.* 1992, **70**, 1191-1197.
24. Hopfner R.L., Misurski D., Wilson T.W. et al. Insulin and vanadate restore decreased plasma endothelin concentrations and exaggerated vascular responses to normal in the streptozotocin diabetic rat // *Diabetologia.* 1998, **41**, 1233-1240.

25. Hopfner R.I., Hasnadka R.V., McNeill J.R. et al. Insulin increases endothelin-1 evoked intracellular free Ca^{2+} responses by increased ETa receptor expression in aortic smooth muscle cells // *Diabetes*. 1998, **47**, 937-944.
26. Hasdai D., Holmes D.R. J.R., Richardson D.M. et al. Insulin and IGF-1 attenuate the coronary vasoconstrictor effects of endothelin-1 but not sarafotoxin 6c // *Cardiol. Vascular Research*. 1998, **39**, 644-650.
27. Nava P., Collados M.T., Masso F., Guarner V. Endothelin mediation of insulin and glucose induced changes in vascular contractility // *Hypertension*. 1997, **30**, 825-829.
28. Gregersen S., Thomsen J.L., Brock B., Hermansen K. Endothelin-1 stimulates insulin secretion by direct action on the islets of Langerhans in mice // *Diabetologia*. 1996, **39**, 1030-1035.
29. Ferri C., Bellini C., Desideri G. et al. Circulating endothelin-1 levels in obese patients with the metabolic syndrome // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1997, **105**, №2, 38-42.
30. Ramirez L.C., Arauz-Pacheco C., Lackner C. et al. Lipoprotein (a) levels in diabetes mellitus: relationship to metabolic control // *Ann. Intern. Med.* 1992, **117**, 42-47.
31. Mangiafico R.A., Malatino L.S., Santonocito M. et al. Raised plasma endothelin-1 concentration in patients with primary hypercholesterolemia without evidence of atherosclerosis // *Intern. Angiol.* 1996, **15**, 240-244.
32. Merkel L.A., Bilder G.E. Modulation of vascular reactivity by vasoactive peptides in aortic rings from hypercholesterolemic rabbits // *Eur. J. Pharmacol.* 1992, **222**, 175-179.
33. Pieper G.M. Review of alteration in endothelial // *Hypertension*. 1998, **31**, 1047-1060.
34. Cosentino F., Luscher T.F. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998, **32**, №3, 54-61.
35. Fukao M., Hattori Y., Kanno M. et al. Alterations in endothelium-dependent hyperpolarization and relaxation in mesenteric arteries from streptozotocin-induced diabetic rats // *Br. J. Pharmacol.* 1997, **121**, 1383-1391.
36. Tesfamariam B., Brown M.L., Cohen R.A. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein-kinase C // *J. Clin. Invest.* 1991, **87**, 1643-1648.
37. Pieper G.M. Enhanced, unaltered and impaired nitric oxide-mediated endothelium-dependent relaxation in experimental diabetes mellitus: importance of disease duration // *Diabetologia*. 1999, **42**, 204-213.
38. Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction // *Free Radicals Biol. Med.* 1994, **16**, 383-391.
39. Ceriello A., Falletti E., Motz E., et al. Hyperglycaemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidant stress // *Horm. Metab. Research*. 1998, **30**, 146-149.
40. Cosentino F., Hishikawa K., Katusic Z.S., Luscher T.F. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells // *Circulation*. 1997, **96**, 25-28.
41. Wolff S.P. Diabetes mellitus and free radicals // *Br. Med. Bull.* 1993, **49**, 642-652.
42. Mombouli J.V., Vanhoutte P.M. Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995, **35**, 679-705.
43. Ceriello A., Russo P., Amstad P., Cerutti P. High glucose induces antioxidant enzymes in human endothelial cells in culture // *Diabetes*. 1996, **45**, 471-477.
44. Vlassara H., Bucala R. Recent progress in advanced glycation and diabetic vascular disease: role of advanced glycation end product receptors // *Diabetes*. 1996, **45**, 65-66.
45. Bierhaus A., Ziegler R., Nawroth P.P. Molecular mechanisms of diabetic angiopathy-clues for innovative therapeutic interventions // *Horm. Research*. 1998, **50**, 1-5.
46. Giugliano D., Paolisso G., Coppla L. Hyperglycaemia and endothelial dysfunction in human diabetes: does oxidative stress play a role? // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Disease*. 1997, **7**, 1000-104.
47. Aguirre F., Martin I., Grinspon D. et al. Oxidative damage, plasma antioxidant capacity and glycaemic control in elderly NIDDM patients // *Free Radicals Biol. Med.* 1998, **24**, 580-585.
48. Graier W.F., Posch K., Wascher T.C., Kostner G.M. Role of superoxide anions in changes of endothelial vasoactive response during acute hyperglycaemia // *Horm. Metab. Research*. 1997, **29**, 622-626.
49. Mombouli J.V., Vanhoutte P.M. Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995, **35**, 679-705.
50. De Mattia G., Cassone-Faldetta M., Bellini C. et al. Role of plasma and urinary endothelin-1 in early diabetic and hypertensive nephropathy // *Am. J. Hypertension*. 1998, **67**, 983-988.

51. Reymer P.W.A., Gagne E., Groenemayer B.E. et al. A lipoprotein lipase mutation (Asn 291Ser) is associated with reduced HDL cholesterol levels in premature atherosclerosis // *Nature. Genetics.* 1995, **10**, 28-30.
52. Vischer U.M. Insulin resistance and the regulation of vascular tone: is insulin a vasodilator? // *Eur. J. Endocrinol.* 1998, **138**, 262-263.
53. Фролькіс В.В., Кульчицький О.К., Новикова С.М. та співав. Зміна концентрації ліпопротеїнів, ендотеліну-1, NO₂ плазми крові при експериментальній гіперхолестеринемії у кроликів різного віку // *Журн. АМН України.* 2000, **6**, № 3, 575-581.
54. Ruige J.B., Assendelft W.J.J., Dekker J.M. et al. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis // *Circulation.* 1998, **97**, 996-1001.
55. Richardson M., Schmidt A.M., Graham S.E. et al. Vasculopathy and insulin resistance in the JCR: LA-cp rat // *Atherosclerosis.* 1998, **138**, 135-146.
56. Andrews T.J., Laight D.W., Anggard E.E., Carrier M.J. Pharmacological action of insulin to inhibit endothelium-dependent vasodilatation in the obese Zucker rat perfused hindlimb in situ // *Br. J. Pharmacol.* 1998, **125**, p. 117.
57. Rett K. The relation between insulin resistance and cardiovascular complication of the insulin resistance syndrome // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 1999, **1**, 8-16.
58. Quyyumi A.A. Endothelial Function in Health and Disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // *Am. J. Med.* 1998, **105**, 32-39.
59. De Meyer G.R.Y., Herman A.G. Vascular endothelial dysfunction // *Prog. Cardiovasc. Disease.* 1997, **4**, 325-342.
60. De Vriese A.S., Verbeuren T.J., Van de Voorde J. et al. Endothelial dysfunction in diabetes // *Br. J. Pharmacol.* 2000, **130**, №5, 963-974.
61. Blann A.D., Naqvi T., Waite M., McCollum C.N. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension // *J. Human Hypertension.* 1993, **7**, 107-111.
62. Seigneur M., Dufourcq P., Conri C. Levels of plasma thrombomodulin are increased in atheromatous arterial disease // *Thromb. Research.* 1993, **71**, 423-431.
63. Bannan S., Mansfield M.W., Grant P.J. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in relation to vascular risk factors and E-selectin genotype in the first degree relatives of NIDDM patients and in NIDDM patients // *Diabetologia.* 1998, **41**, 460-466.
64. Arosio E., Minuz P., Prior M. Endothelial function and the microcirculation in diabetes mellitus // *Ann. Ital. Med. Intern.* 1999, **14**, 106-113.
65. Tooke J. The association between insulin resistance and endotheliopathy // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 1999, **1**, 17-22.
66. Хомазюк А.И. Роль інсуліна в регуляції кровообігу і патогенезі захворювань серцево-судинної системи // *Укр. кардіол. журн.* 1999, №5, 62-70.
67. Schror K. Blood vessel wall interactions in diabetes // *Diabetes.* 1997, **46**, 115-118.
68. Groop L., Ekstrand A., Forsblom C. et al. Insulin resistance, hypertension, and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia.* 1993, **36**, 642-647.
69. Stehouwer C.D.A., Fischer H.R.A., van Kuijk A.W.R. et al. Endothelial dysfunction preceded development of microalbuminuria in IDDM // *Diabetes.* 1995, **44**, 561-564.
70. Yki-Jarvinen H., Utriainen T. Insulin-induced vasodilatation: physiology or pharmacology? // *Diabetologia.* 1998, **41**, 369-379.
71. Honing M.L.H., Morrison P.J., Banga J.D. et al. Nitric oxide availability in diabetes mellitus // *Diabetes Metabolism Reviews.* 1998, **14**, №3, 241-249.
72. White M.F., Kahn C.R. The insulin signaling system // *J. Biol. Chem.* 1994, **269**, 1-4.
73. Tack C.J., Ong M.K., Lutterman J.A., Smits P. Insulin-induced vasodilatation and endothelial function in obesity/ insulin resistance. Effects of troglitazone // *Diabetologia.* 1998, **41**, 569-576.
74. Walker A.B., Buckingham R.E., Williams G. Impaired insulin-induced vasodilatation in insulin resistant fatty Zucker rats: the basis of hypertension? // *Diabetes.* 1995, **44**, p. 173.
75. Miles P.D.G., Levisetti M., Reichart D. et al. Kinetics of insulin action in vivo: identification of rate limiting steps // *Diabetes.* 1995, **44**, 947-953.
76. Wascher T.C. Endothelial transport processes and tissue metabolism: evidence for microvascular endothelial dysfunction in insulin-resistant disease? // *Eur. J. Clin. Invest.* 1997, **27**, 831-835.
77. Zierath J.R., Krook A., Wallberg-Henriksson H. Insulin action in skeletal muscle from patients with NIDDM // *Mol. Cell. Biochem.* 1998, **182**, 153-160.

Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете 2 типа (обзор)

Л.А.Могильницкая, Б.Н.Маньковский*

*Областная клиническая больница, 29000 Хмельницкий; *Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина*

В последние годы установлено, что эндотелий является важным органом, играющим большую роль в регуляции сосудистого тонуса, артериального кровотока и давления. Охарактеризованы биологически активные вещества, вырабатываемые эндотелием, оказывающие сосудорасширяющее и сосудосуживающее действие. В статье суммированы современные данные о состоянии системы эндотелия, продукции, биологической активности и чувствительности тканей к основным биологически активным веществам, вырабатываемым эндотелиальными клетками при сахарном диабете. Отдельно описаны изменения выработки и действия эндотелинов и оксида азота у людей и животных с сахарным диабетом. Проанализировано значение таких факторов, как гипергликемия, гиперинсулинемия, дислипидемия, оксидативный стресс, неэнзиматическое гликозилирование, активация сорбитолового пути обмена глюкозы в развитии эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете. Отдельно рассмотрены данные о роли эндотелиальной дисфункции в качестве маркера или этиологического механизма развития метаболического синдрома, взаимосвязи нарушенной функции эндотелия и инсулинорезистентности.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, сахарный диабет, гипергликемия, метаболический синдром, инсулинорезистентность, эндотелин, оксид азота.

Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus (a review)

L.A.Mogilnitska, B.M.Mankovsky*

*Regional clinical hospital, 29000 Khmelnytsky; *V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine*

Recently it was shown that endothelium is a very important organ playing a significant role in the regulation of vascular tonus, arterial blood flow and pressure. Biologically active substances produced by endothelial cells could act as vasoconstrictor and vasodilatator agents. In this article the data from studies on production, biological activity and sensitivity of tissues to biologically active substances produced by endothelial cells in diabetes mellitus are reviewed. The impairment of production and action of such endothelium-derived factors as endothelins and nitric oxide in experimental and clinical diabetes mellitus is discussed separately. The significance of hyperglycemia, hyperinsulinemia, dyslipidemia, nonenzymatic protein glycosylation, activation of polyol pathway, oxidative stress in the development of endothelial dysfunction in diabetes mellitus are analyzed. Specifically the data regarding the relationship between endothelial dysfunction and metabolic syndrome were reviewed. It was speculated that endothelial dysfunction could represent a marker of syndrome of insulin resistance or may be one of the causative factors of such syndrome.

Key words: endothelium, endothelial dysfunction, diabetes mellitus, hyperglycemia, metabolic syndrome, insulin resistance, endothelin, nitric oxide.

ЧАСТОТА РІЗНИХ ВИДІВ ТРОФІЧНИХ УРАЖЕНЬ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ З ПІВНІЧНОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

С.В.Землянська, Л.А.Бенедичук*, Т.В.Ярова*, А.Т.Гірілішина**

Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ; *Житомирська обласна лікарня, 10013; **Баришевська районна лікарня Київської області, 07500, Україна

Синдром діабетичної ступні (СДС) належить до найбільш розповсюджених ускладнень цукрового діабету (ЦД) і зустрічається майже у 60% хворих [1-3]. Одним з клінічних проявів СДС є трофічні виразки нижніх кінцівок. Незважаючи на деякі успіхи у профілактиці зазначеного виду ускладнень, у хворих на ЦД ампутації нижніх кінцівок зустрічаються в 10-15 разів частіше, ніж в загальній популяції. Встановлено, що 40-60% всіх ампутацій проводяться у хворих на ЦД [1-5]. Слід зазначити, що у 85% випадків ампутаціям передують трофічні ураження ступні [4]. В цілому ж протягом всього життя діабетичні виразки нижніх кінцівок розвиваються у 15% хворих [3-5].

У розвинутих країнах розповсюдженість трофічних уражень нижніх кінцівок серед хворих на ЦД складає 4-15% [3-6]. Така розбіжність даних може бути пов'язана з якістю контролю ЦД, впровадженням ефективних профілактичних заходів, віком обстежених хворих, тривалістю хвороби тощо.

У вивчених нами джерелах літератури в нашій країні вищезгадані статистичні дані не виявлені. Ми не зустріли також інформації щодо розповсюдженості трофічних уражень в різних регіонах України, тому вважали цілком доцільним визначити частоту даного виду ускладнень з метою розробки методів його профілактики, в тому числі, шляхом організації спеціалізованих кабінетів "Діабетичної ступні".

Матеріали і методи

Хворі на ЦД 1 та 2 типу, які приходили на прийом до районних ендокринологів міст Києва, Житомира та Баришевки, були оглянуті з метою виявлення частоти різних видів трофічних уражень (нейропатичних, нейроішемічних та ішемічних). Ендокринологи, що брали участь у проведених дослідженнях, мали однорідні підходи до оцінки цього виду ускладнення.

За період з 1999 по 2000 рік було обстежено 351 хворого на ЦД 1 та 2 типу, в тому числі 150 чоловіків (42,7%), середній вік яких становив $49,1 \pm 1,3$ років, та 201 жінку (57,3%) з середнім віком – $53,2 \pm 1,0$ рік. Вік обстежених хворих коливався від 15 до 85 років (у середньому – $51,4 \pm 0,8$ років). Хворих на ЦД 1 типу було обстежено 126 (35,9%), 2 типу – 225 (64,1%). Виразки зареєстровані у 56 хворих, з них у 16 (28,6%) пацієнтів з ЦД 1 типу, у 40 (71,4%) – з ЦД 2 типу.

Усі обстежені хворі на ЦД 1 та 2 типу були розподілені на дві групи: 1) хворі з трофічними виразками нижніх кінцівок; 2) хворі без трофічних уражень.

Метою наших досліджень було з'ясувати значення віку хворого та тривалості ЦД у розвитку трофічних уражень нижніх кінцівок. У зв'язку з цим всі обстежені були розподілені на групи в залежності від віку та тривалості хвороби.

Були виділені такі вікові групи: до 40 років – 77 пацієнтів (21,9%), від 40 до 50 років – 75 (21,4%), від 50 до 60 років – 77 (21,9%), від 60 до 70 років – 88 (25,1%), понад 70 років – 34 (9,7%).

У залежності від тривалості ЦД хворі були розділені на п'ять груп: до 5 років – 74 пацієнти (21,1%), 5-10 років – 91 пацієнт (25,9%), 10-15 років – 79 пацієнтів (22,5%), 15-20 років – 52 пацієнти (14,8%), понад 20 років – 55 пацієнтів (15,7%).

Зважаючи на те, що діабетична нейропатія є патогенетичним чинником розвитку трофічних уражень нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет [4,5], кожному хворий мав заповнити

анкету, яка містила питання, що дозволяли виявити симптоми, характерні для цього ускладнення ЦД. До уваги брали також наявність у хворих переміжної кульгавості, що є свідомством ураження судин нижніх кінцівок, і вираженість ішемічного больового синдрому, яка оцінювалась за класифікацією Fontaine [3].

Стадія I. Асимптоматична – можливе відчуття дискомфорту у ступні або кінцівці в цілому; біль може з'являтися при значних фізичних навантаженнях (біг, швидкий підйом сходів).

Стадія II. Переміжна кульгавість – біль, який з'являється у м'язах гомілок після подолання певної відстані і проходить після відпочинку.

Стадія IIa. Дистанція безбольової ходи складає 1-2 км – 200 м.

Стадія IIб. Дистанція безбольової ходи складає <200 м.

Стадія III. Біль у спокої. Полегшення наступає після опускання кінцівки донизу. Можуть виникати трофічні розлади.

Стадія IV. Некроз, виразка, гангрена.

Статистичну обробку даних проводили на ПЕОМ Pentium-233 методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету Microsoft Excel. Вірогідність розбіжностей середніх показників визначали за t-критерієм Стьюдента та за критерієм χ^2 Пірсона (для відносних значень). Розбіжності вважалися вірогідними при значенні $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Серед усіх обстежених хворих на ЦД трофічні виразки нижніх кінцівок було виявлено у 56 пацієнтів (16%). Такий показник суттєво вищий, ніж, наприклад, у Великій Британії – 4-10% [4, 5]. Це може бути пов'язане зі станом компенсації ЦД, наявністю ускладнень, віком обстежених хворих, тривалістю ЦД, а також станом організації спеціальної лікувально-діагностичної допомоги “Діабетична ступня”.

З обстежених хворих у 24 пацієнтів (42,9%) виявлені нейропатичні виразки, у 30 (53,6%) – нейроішемічні, у 2 (3,6%) – ішемічні (мал. 1). Отже, нейроішемічні ураження були переважаючими, що не співпадає з деякими даними літератури [3]. Зазначена розбіжність даних, можливо, пов'язана з невеликою когортою обстежених хворих.



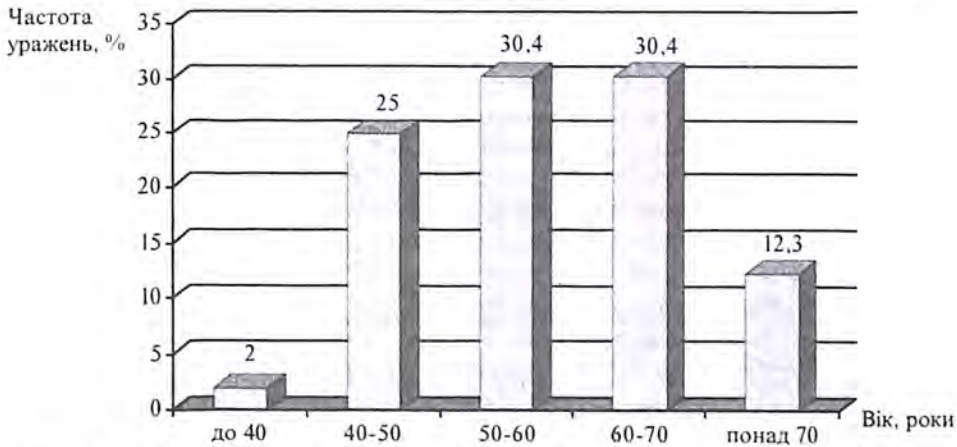
Мал. 1. Структура трофічних уражень нижніх кінцівок у обстежених хворих на ЦД I та 2 типу з північних регіонів України.

У хворих на ЦД, які лікувались в ендокринологічному відділенні Житомирської обласної лікарні, структура трофічних уражень нижніх кінцівок з 1999 по 2000 рік була такою: нейропатичні – 28%, нейроішемічні – 52%, ішемічні – 12%. Із офіційно зареєстрованих в області 20000 хворих на ЦД кількість осіб з трофічними ураженнями нижніх кінцівок становила більше 400, а хворих з високим ступенем ризику розвитку трофічних уражень нижніх кінцівок було 4100.

Середній вік пацієнтів з трофічними ураженнями нижніх кінцівок, обстежених нами, складав $57,3 \pm 1,4$ років. В той же час середній вік пацієнтів без

трофічних виразок становив $50,3 \pm 0,9$ років. Обидва показники були вірогідно розбіжні ($P < 0,01$). Це дає підставу вважати, що вік хворих має значення у розвитку трофічних виразок нижніх кінцівок, що підтверджується даними з розповсюдженості зазначеного виду ускладнень у хворих на ЦД різних вікових груп.

Найчастіше виразки реєструвалися у хворих старших вікових груп: до 40 років – 1 пацієнт (1,8%), 40-50 років – 14 (25,0%), 50-60 років – 17 (30,4%), 60-70 років – 17 (30,4%) і понад 70 років – 7 хворих (12,3%) (мал. 2). Статистична обробка даних за критерієм χ^2 Пірсона підтвердила, що розвиток трофічних уражень нижніх кінцівок залежить від віку хворого ($\chi^2 = 16,2$, $P < 0,01$).



Мал. 2. Частота трофічних уражень нижніх кінцівок у хворих на ЦД 1 та 2 типу в різних вікових групах.

У залежності від тривалості ЦД частота трофічних уражень нижніх кінцівок була наступною: до 5 років – 5 (8,9%) хворих, 5-10 років – 11 (19,6%), 10-15 років – 10 (17,9%), 15-20 років – 17 (30,4%), більше 20 років – 13 (23,2%). Отже, найчастіше виразки нижніх кінцівок реєструються у хворих з тривалістю ЦД більше 15 років, що підтверджено результатами статистичної обробки: $\chi^2 = 19,6$, $P < 0,001$. Тобто, чим більше тривалість ЦД, тим вище ризик виникнення даного виду ускладнень.

Більша кількість виразок припадала на хворих з ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на ЦД 1 типу: відповідно 40 хворих (71,7%) і 16 хворих (28,6%). У пацієнтів з ЦД 2 типу частіше зустрічалися нейроішемічні та ішемічні трофічні ураження – 24 пацієнти (60%). Втім, у хворих на ЦД 1 типу переважаючими були нейропатичні виразки нижніх кінцівок – 9 хворих (56,2%). Отже, хворим на ЦД 1 типу більш притаманні нейропатичні трофічні ураження, а хворим на ЦД 2 типу – нейроішемічні.

Прогресування ураження артерій нижніх кінцівок є чинником ризику розвитку трофічних ушкоджень нижніх кінцівок у хворих на ЦД [2, 4, 5]. Серед обстежених хворих ознаки атеросклерозу судин нижніх кінцівок відзначались у 111 випадках (31,6%). При цьому у 23 пацієнтів (6,6%) з середньою тривалістю ЦД $17,0 \pm 1,5$ років було зареєстровано органічний характер ураження судин нижніх кінцівок (III-IV ступінь ішемічного больового синдрому). Найчастіше зазначений ступінь ураження реєструвався у віковій групі від 60 до 70 років (12 пацієнтів) з середньою тривалістю ЦД $15,7 \pm 1,5$ років. I стадія ішемічного больового синдрому була зареєстрована лише у 2 хворих з вікової групи до 40 років, II стадія – у 38 обстежених хворих (9%) у віковій групі від 60 до 70 років з середньою тривалістю ЦД $12,2 \pm 1,4$ років. У 14 хворих (3,2%) з

вікової групи від 50 до 60 років та середньою тривалістю ЦД $14,2 \pm 2,1$ років зустрічалась Іа стадія. Стадію Іб ішемічного больового синдрому було зареєстровано у 34 хворих з вікової групи від 60 до 70 років та середньою тривалістю ЦД $12,1 \pm 1,8$ років.

Трофічні ураження нижніх кінцівок в залежності від стадії ішемічного больового синдрому відмічалися з такою частотою: І стадія – виразок не було, ІІ стадія – виразки виявлені у 6 хворих (15,0%), Іа стадія – у 7 хворих (17,5%), Іб стадія – у 9 хворих (22,5%), ІІІ-ІV стадія – у 18 хворих (45%). Обробка отриманих даних за допомогою критерію χ^2 Пірсона засвідчила, що частота трофічних уражень нижніх кінцівок залежить від ступеня вираженості ішемічного больового синдрому ($\chi^2=56,9$, $P<0,001$). Тобто, чим більш виразними є прояви цього синдрому, тим вище ризик виникнення трофічних уражень нижніх кінцівок. Наші дані засвідчили, що трофічні ураження нижніх кінцівок зустрічаються не тільки при ІІІ та ІV стадіях ішемічного больового синдрому, як наведено у вищезгаданій класифікації.

Симптоми, характерні для діабетичної нейропатії, зустрічалися у 334 хворих (95,1%). Це свідчить про більшу розповсюдженість діабетичної нейропатії у порівнянні з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок.

Висновки

1. Частота трофічних уражень нижніх кінцівок у хворих на ЦД з північного регіону України становить 16%.

2. У хворих на ЦД І типу частіше виникають нейропатичні виразки нижніх кінцівок, хворим на ЦД 2 типу більш притаманні нейроішемічні виразки нижніх кінцівок.

3. Чинниками ризику виникнення трофічних уражень нижніх кінцівок є похилий вік хворих та довгочасність цукрового діабету.

Література

1. International Consensus and Guidelines on the Diabetic Foot Problems. December 15, 1997. 100 p.
2. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы. Клиника, диагностика, лечение, профилактика: Метод. рекоменд. М., 1998. 143 с.
3. Гурьева И.В., Кузина И.В., Воронин А.В. Синдром диабетической стопы: Метод. рекоменд. М., 2000. 40 с.
4. Boulton A.J.M. Diabetic neuropathy. Marius Press, 1997. 207 p.
5. Boulton A.J.M., Connor H., Cavanagh P.R. The foot in diabetes. Marius Press, 1994. 256 p.
6. Reiber G.E. The epidemiology of the diabetic foot problems // Diabetic Medicine. 1996, №1, suppl. 1, 6-11.

ВПЛИВ УЛЬТРАФІОЛЕТОВОГО ОПРОМІНЕННЯ АУТОКРОВІ НА СТАН МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ОКА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ІЗ ДІАБЕТИЧНОЮ РЕТИНОПАТІЄЮ І ХРОНІЧНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ

О.І.Данилова, Ю.В.Ткачук, К.М.Трощько

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

Розвиток гнійно-запальних захворювань нирок зустрічається у 40-70% хворих на цукровий діабет (ЦД) і патогенетично зв'язаний з формуванням і прогресуванням діабетичних мікроангіопатій, зокрема, діабетичної ретинопатії [1-6]. Традиційна терапія ускладнень ЦД будується з урахуванням численних патогенетичних механізмів їх розвитку, що призводить до вимушеного залучення великого арсеналу фармакологічних засобів, які здатні спричинити поліпрагмазію. Це супроводжується використанням засобів і методів, які спроможні виключати або ослабляти несприятливі впливи лікарської терапії. В останні роки у клінічній практиці все ширше використовується метод реінфузії крові, опроміненої ультрафіолетовими променями (УФОК) [7, 8], який дозволяє скоротити число препаратів, що використовуються. Під впливом УФОК у хворих на ЦД спостерігається активація гуморальної ланки системи імунітету, прискорюється елімінація циркулюючих імунних комплексів, що справляє своєрідний "детоксикуючий" ефект. Це набуває особливого значення у зв'язку з тим, що появилось велике число даних на користь участі імунних порушень у патогенезі діабетичних мікроангіопатій [1-5].

Метою нашого дослідження стало вивчення клінічної ефективності УФОК у хворих на цукровий діабет з діабетичною ретинопатією (ДР) і пієлонефритом.

Матеріали і методи

Обстежено 59 хворих (чоловіків – 31, жінок – 28) з тяжкою формою інсулінзалежного цукрового діабету (ІЗЦД), поєданого з хронічним пієлонефритом, віком від 24 до 60 років з тривалістю захворювання від 6 до 25 років. У 19 хворих діагностована I стадія ДР (діабетична ретинопатія сітківки), у 33 – II стадія (проста ДР), у 7 – III стадія (проліферуюча ДР). Реінфузія УФОК здійснювалася за допомогою вітчизняного апарата МД-73 проточним методом із розрахунку 2-4 мл крові на 1 кг маси тіла хворого. Курс лікування складався із 5-8 процедур з інтервалом в 1-2 дні. Уросептиків хворі не одержували. Усі пацієнти отримували інсулінотерапію, вітаміни групи В, ліпотропні препарати, антиоксиданти, симптоматичні засоби, серцеві, гіпотензивні тощо. Для оцінки ефективності УФОК використовували результати дослідження функцій зору, мікрогемодинаміки бульбарної кон'юнктиви, офтальмоскопії дна ока, а також дані клініко-лабораторного обстеження.

Результати

Клінічні спостереження показали, що УФОК переноситься хворими добре – побічних реакцій і ускладнень ми не відмічали. Проведення курсу квантової гемотерапії призводило до значного поліпшення загального стану хворих: нормалізувалась температура тіла, зникав біль у поперековій ділянці, відчуття ознобу, оніміння кінцівок. Спостерігалися позитивні зміни у показниках загального аналізу крові і сечі. Лейкоцитоз знижувався з $12,7 \pm 0,5 \cdot 10^9$ до $7,1 \pm 0,5 \cdot 10^9$ ($P < 0,001$), ШЗЕ – з $48,0 \pm 9,0$ мм/год до $22,0 \pm 7,0$ мм/год ($P < 0,01$), лейкоцитурія – з 50 ± 6 до 6 ± 1 у полі зору ($P < 0,01$).

До лікування виявлялися виражені зміни функціональних і мікроциркуляторних показників органа зору. Зниження зору відмічено на 87 очах із 112 (77,6%), звуження периферичного зору на 15°-30° – на 76 (67,8%). При біомікроскопічному дослідженні бульбарної кон'юнктиви в усіх хворих виявлені порушення, які виражались в зміні співвідношення артеріола/венула (1:4; 1:5), периваскулярному набряку, блідості тла, зменшенні перфузії капілярних секторів майже до повного їх закриття, наявності сладж-синдрому із уповільненням кровоплину. При кількісному аналізі даних кон'юнктивної мікрогемодинаміки у хворих відмічено значні порушення як загального кон'юнктивного індексу, так і його складових – судинного, зовні- і внутрішньосудинного індексів порівняно з групою здорових осіб ($P < 0,001$).

Після проведення курсу УФОК спостерігалось поліпшення функцій зору: гострота зору підвищилась на 53 очах із 112 (47,3%), розширилось поле зору на 64 очах (57,1%). Середньостатистичні показники функціонального стану органа зору під впливом УФОК представлені у табл. 1.

Таблиця 1. Вплив УФОК на функції зору у хворих на ЦД з діабетичною ретинопатією і хронічним пієлонефритом ($M \pm m$)

Функціональний тест	Здорові	Хворі з діабетичною ретинопатією		
		До лікування	Після лікування	P
Гострота зору, од.	1,0 \pm 0,6	0,63 \pm 0,03	0,87 \pm 0,003	P < 0,05
Сумарне поле зору, град.	551 \pm 4,9	483 \pm 4,1	523 \pm 3,1	P < 0,01

Примітка. Тут і в табл. 2 P дано при порівнянні з групою хворих до лікування.

Таблиця 2. Вплив УФОК на мікрогемодинаміку бульбарної кон'юнктиви у хворих на ЦД з діабетичною ретинопатією і хронічним пієлонефритом ($M \pm m$)

Група хворих	Індекс кон'юнктиви, бали			
	загальний	судинний	зовнішньосудинний	внутрішньосудинний
До лікування (n=38)	16,5 \pm 0,70	6,75 \pm 0,53	2,33 \pm 0,17	7,41 \pm 0,53
Після лікування (n=36)	11,5 \pm 1,45 P < 0,01	5,05 \pm 0,72 P > 0,01	1,50 \pm 0,24 P < 0,01	4,95 \pm 0,24 P < 0,01

Як видно із наведених у табл. 1 даних, після УФОК відмічено статистично вірогідне поліпшення гостроти і поля зору. Кількісна характеристика мікроциркуляторного русла під впливом УФОК у хворих ДР і хронічним пієлонефритом наведена у табл. 2.

Із даних табл. 2 видно, що після УФОК спостерігається вірогідне зниження загального кон'юнктивного індексу, а також зовнішньо- і внутрішньосудинних індексів. Судинні розлади також зазнають змін у напрямку їх зменшення, але не досягають вірогідної величини.

Офтальмоскопічна картина дна ока поліпшилася на 49 очах із 118 (41,5%), що виражалось у ліквідації ретинального набряку, резорбції дрібноп'ятнистих крововиливів, нормалізації ходу і калібру судин.

Таким чином, реінфузія УФОК сприяє позитивним змінам у загальному стані хворих та показниках крові і сечі (знижується лейкоцитоз, ШЗЕ, лейкоцитурія), у системі мікроциркуляції ока та функціональних показниках органа зору. Отримані дані дозволяють вважати доцільним включення УФОК до комплексної терапії хворих на ЦД з діабетичними ретинопатіями та супутніми запальними процесами у нирках.

Висновки

1. Реінфузія УФОК у хворих на ЦД з діабетичною ретинопатією і хронічним пієлонефритом сприяє поліпшенню мікрогемодинаміки ока: ліквідації периваскулярного набряку, оживленню кровоплину, резорбції геморагій, підвищенню зорових функцій, а також зменшенню патологічних змін у клініко-лабораторних показниках крові і сечі.

2. Метод УФОК може бути рекомендований для практичного використання у хворих на цукровий діабет, ускладнений хронічним пієлонефритом.

Література

1. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989. 288 с.
2. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
3. Гогина І.Ф. Патогенетичні аспекти діабетичних ангиоретино-нейропатій та їх корекція: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Одеса, 1995. 32 с.
4. Дедов И.И. Осложнения сахарного диабета (клиника, диагностика, лечение, профилактика). М., 1995. 44 с.
5. Baynes J.W., Thorpe S.R. Role of oxidation in diabetic complications. A new perspective on an old paradigm // *Diabetes*. 1999, **48**, 1-9.
6. Петруня А.М., Высоцкий А.А., Соляник Ф.Т. и др. Имунные и микроциркуляторные механизмы в патогенезе поражения органа зрения у больных сахарным диабетом с наличием гнойно-воспалительных осложнений // *Офтальмол. журн.* 1997, № 7, 305-307.
7. Дубовик В.Г., Гнатенко В.П. Применение квантовой гемотерапии (УФОК) в гнойной хирургии // В кн.: Применение квантовой гемотерапии в медицине. Труды ИФ НАН Украины. К., 1999, с. 118.
8. Карандашов В.И., Чикрин В.В. Влияние комплексной терапии с применением УФ облучения аутокрови на иммунологический статус больных // *Вестник хирургии.* 1993, № 4, 99-102.

ПОКАЗНИКИ БАЗАЛЬНОГО РІВНЯ ГЛЮКОЗИ У КРОВІ ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС ПРИ СПОСТЕРЕЖЕННІ ПРОТЯГОМ 11-12 РОКІВ ПІСЛЯ АВАРІЇ

Н.О.Зуєва, О.М.Коваленко*, А.С.Єфімов

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ; *Інститут клінічної радіології НЦРМ АМН України, 03115 Київ, Україна

Серед соматичних захворювань у ліквідаторів наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС провідне місце належить серцево-судинній патології: атеросклерозу, ішемічній хворобі серця (ІХС), гіпертонічній хворобі, цереброваскулярній патології [1]. За даними літератури, наявність вищенаведеної патології вважається чинником ризику виникнення цукрового діабету II типу [2-5]. До інших чинників ризику розвитку цукрового діабету II типу, за даними ВООЗ, відносять захворювання підшлункової залози, порушення обміну заліза, довготривале підвищення рівня контрінсулінових гормонів – соматотропіну, кортизолу, катехоламінів [6]. Всі ці чинники ризику цукрового діабету II типу також спостерігались у ЛНА на ЧАЕС [7]. Тому метою роботи було динамічне спостереження за рівнем глюкози у крові ЛНА на ЧАЕС у перші 4-6 років та через 11-12 років після аварії.

Матеріали та методи

Спостереження проводили у 54 ЛНА (15 жінок, 39 чоловіків) віком $41,9 \pm 7,5$ років, з індексом маси тіла (ІМТ) – $28,0 \pm 3,9$ кг/м², дозою іонізуючого опромінення – $45,6 \pm 37,5$ бер. У обстежуваних визначали концентрацію глюкози у крові натще (пероральний тест толерантності до глюкози не проводили). Обстеження цих осіб відбувалось у перші 4-6 років після аварії (I етап) та через 11-12 років після аварії (II етап). Анамнез за ЦД II типу обтяженим не був.

Результати та їх обговорення

При обстеженні у 1990-1992 рр. 54 ЛНА – мешканців Києва та області з необтяженим за ЦД II типу анамнезом і нормальними показниками глікемії натще був діагностований ЦД II типу у 2 осіб. На етапі 1997-98 рр. зареєстровано виникнення ЦД II типу ще у 12 осіб (у 4 осіб ЦД був виявлений вперше). Таким чином, протягом 12 років після аварії у 14 осіб з цієї групи був діагностований ЦД II типу. У інших 13 осіб був виявлений рівень глюкози натще $\geq 5,5$ ммоль/л (таблиця), що за класифікацією ВООЗ [6] віднесено до порушення глікемії натще (ПГН) і ризику виникнення ЦД II типу. Отже, поширеність ЦД в цій групі на II етапі спостереження складала 25,9 %, в той час як у популяції США та західноєвропейських країн цей показник становить 13% серед осіб старших 55 років [8]. За даними вітчизняних дослідників поширеність ЦД в Україні складає 1,5% [9]. Отримані нами результати збігаються з даними інших авторів. Так, обстеження понад 5 тис. ЛНА на ЧАЕС виявило у цих осіб зростання поширеності і захворюваності на ЦД II типу протягом післяаварійних років [10].

У літературі є повідомлення про те, що іонізуюче випромінювання навіть у малих дозах може спричиняти деякі патологічні стани. Показано [11], що при дії іонізуючого випромінювання в малих дозах може виникати генетич-

Таблиця. Показники концентрації глюкози натще та ІМТ у ЛНА на ЧАЕС з необтяженим за ЦД анамнезом через 4-6 років та через 11-12 років після аварії у Чорнобилі

Група ЛНА	Доза опромінення, сГр	Через 4-6 років після аварії		Через 11-12 років після аварії		Через 11-12 років після аварії		Тривалість ЦД, роки
		Вік, роки	ІМТ, кг/м ²	Глюкоза натще, мМ/л	Вік, роки	ІМТ, кг/м ²	Глюкоза натще, мМ/л	
Здорові особи (n=27)	33,8±20,2	42,3±5,7	26,7±3,5	4,8±0,1	48,3±6,5	28,6±3,7	4,9±0,2	--
ПГН (n=13)	51,9±34,7	41,9±8,0	28,7±3,0	4,6±0,6	49,4±7,4	30,6±2,7	6,36±1,0**	--
ЦД II типу (n=14)	47,75±54,34	43,1±9,4	27,8±5,5	4,6±0,6	48,9±7,8	27,8±5,4	6,9±1,37*	2,8±2,3

Примітка. * – P≤0,02 та ** – P≤0,05 вчислено відносно здорових та осіб тієї ж групи на I етапі спостереження. Показники дози опромінення, віку та ІМТ наведені у вигляді M±SD, глюкози – M±m.

ний ризик розвитку таких захворювань, як ішемічна хвороба серця, есенціальна гіпертензія та цукровий діабет. При цьому відбуваються точкові зміни в кількох алелях генів, які є причиною переважно невеликих пошкоджень, що з більшою ймовірністю стають біологічними чинниками ризику одночасно для кількох патологічних станів, ніж мутація одного гену з сильно вираженим ефектом. Природне тло іонізуючого випромінювання також є фактором пошкодження хромосом, який відповідає приблизно за половину усіх спонтанних випадків успадкованих захворювань людини [12].

Таким чином, виникнення діабету протягом післяаварійного періоду в групі обстежених нами осіб наводить на думку, що іонізуюче випромінювання може "провокувати" приховані чинники ризику розвитку ЦД II типу, крім спадковості, або може само виступати в якості своєрідного стимулу розвитку чинників цього захворювання.

Література

1. Статистичний довідник. Показники здоров'я і надання допомоги населенню України, що постраждало внаслідок аварії на ЧАЕС. 1987-1995. К.: МОЗ України, МінЧорнобиль України, 1996. 400 с.
2. Тороманян Э.Н. Динамика нарушенной толерантности к глюкозе в связи с влиянием основных факторов риска сахарного диабета: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1986. 17 с.
3. Терещенко И.В., Шевчук В.В. Оценка метаболических и гормональных сдвигов у больных в группах риска по сахарному диабету // Пробл. эндокринологии. 1995, 41, № 4, 11-17.
4. Чазова Л.В., Калинина А.М., Маркова Е.В., Павлова Л.И. Сахарный диабет: распространённость, связь с факторами риска ИБС, прогностическое значение (эпидемиологическое исследование) // Терап. архив. 1996, 68, № 1, 15-21.
5. Gallois Y., Vol S., Caces E., Balkau B. Distribution of fasting serum insulin measured by enzyme immunoassay in an unselected population of 4032 individuals. Reference values according to age and sex. D.E.S.I.R. Study Group // Diabetes & Metabolism. 1996, 22, N 6, 427-431.
6. Report of a WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva, WHO, Department of noncommunicable disease, 1999. 59 p.
7. Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара. К.: Наукова думка, 1995. 500 с.
8. Harris M., Hadden W., Knowler W., Bennett P. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74 years // Diabetes. 1987, 36, 523-534.
9. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 1996 рік. К.: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 1997. 34 с.
10. Данилова О.І., Федірко П.А., Письменна Н.В. та ін. Цукровий діабет, діабетична ангіоретинопатія та діабетична катаракта в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС: результати клініко-епідеміологічних досліджень // Ендокринологія. 2000, 5, № 2, 138-145.
11. Sankaranarayanan K., Chakraborty R., Boerwinkle E.A. Ionizing radiation and genetic risks. VI. Chronic multifactorial diseases: a review of epidemiological and genetical aspects of coronary heart disease, essential hypertension and diabetes mellitus // Mutation Research. 1999, 436, 21-57.
12. Гофман Д. Чернобыльская авария: радиационные последствия для настоящего и будущих поколений. Минск: Вышэйшая школа, 1994. 575 с.

МЕХАНІЗМИ ЗМІН ПЕРИФЕРИЧНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ

В.А.Музь, С.Т.Зубкова

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

Цукровий діабет (ЦД) І типу за умови маніфестації захворювання у дитячому та підлітковому віці характеризується тяжкістю перебігу та ранньою появою інвалідизуючих серцево-судинних ускладнень [1-4]. Від швидкості їх маніфестації залежить прогноз цього захворювання. Метаболічні та імунологічні розлади і мікроангіопатії, які призводять до змін кровообігу у вегетативних центрах, нервових стовбурах, сприяють порушенню вегетативної нервової системи [5]. Вегетативна дисфункція спостерігається у 50-70% дітей, хворих на ЦД І типу. Найбільш схильні до розвитку вегетативних змін діти пубертатного віку [6-8], що пов'язане з ендокринною перебудовою в організмі. Будь-який стрес, у тому числі і захворювання – цукровий діабет, може спричинити дезорганізацію механізмів регуляції вегетативної нервової системи з порушеннями вегетативного гомеостазу [9-11]. Вегетативна дисфункція обумовлює порушення регуляції тонуусу артеріальних судин, розвиток дистонічних змін [12, 13]. У дітей, хворих на ЦД, дослідники виявили різні типи вазомоторних порушень: вазоконстрикцію, вазодилатацію та змішаний тип розладів [14]. Вказані розлади можуть бути причиною обмеження фізичної активності, зниження якості життя.

Рання і своєчасна діагностика серцево-судинних ускладнень при цукровому діабеті у дітей та підлітків, починаючи з початкових стадій їх розвитку, має велике практичне значення і є єдиним шляхом до зниження інвалідності і продовження життя таких хворих.

Метою дослідження було визначення ролі стану вегетативної регуляції у порушенні периферичної гемодинаміки під час функціональних тестів.

Матеріали та методи

Дослідження проведене у 50 підлітків, хворих на цукровий діабет І типу, у віці від 10 до 15 років ($13,0 \pm 0,23$), з тривалістю захворювання від 2 міс до 15 років, у стані суб- та компенсації вуглеводного обміну.

Обстеження стану вегетативної регуляції серцево-судинної системи виконувалось за допомогою кардіоінтервалографії (КІГ) за умов кліно- та ортопроби з реєстрацією 150 кардіокомплексів (електрокардіограф ЕКТ-03М2, комп'ютерна програма "Ритм") та обчисленням показників: мода (Мо), амплітуда моди (АМо, %), варіаційний розмах (ΔX), індекс напруги (ІН), вегетативна рівновага (ВР), вегетативний показник ритму (ВПР), а також вимірюванням артеріального тиску до і після проби.

Стан периферичного кровообігу оцінювали у ділянці гомілок методом оклюзійної венозної плетизмографії (ОКВП) за допомогою 4-канального електроміоплетизмографа ЕМПЛ2-01. Розраховували наступні показники: об'єму артеріальну швидкість кровоплину (ОШК), максимальну артеріальну швидкість кровоплину (МОШК) після 3-хвилинної ішемії, пік часу (t) появи максимального кровоплину, приріст об'ємної швидкості кровоплину (МОШК/ОШК), інтенсивність наростання кровоплину (МОШК/t), венозну сміність (ВС), швидкість скорочення вен (ШСВ) та венозний тонус (ВТ).

Між розрахованими показниками за методами КІГ та ОКВП був проведений кореляційний аналіз з обчисленням лінійних простих кореляційних коефіцієнтів.

Результати та їх обговорення

За даними кореляційного аналізу, в цілому у групі підлітків, хворих на ЦД І типу, спостерігався зворотний кореляційний зв'язок слабкої сили між показником ВР і показником інтенсивності наростання кровоплину (МОШК/т), ($r = -0,29$, $P < 0,05$). Наявність цього зв'язку вказує на те, що швидкість заповнення судин після ішемічної проби, поряд з іншими впливами, може залежати від стану вегетативної реактивності.

У групі підлітків, хворих на ЦД І типу, що мав перебіг з вегетативною рівновагою, спостерігався прямий кореляційний зв'язок середньої сили між показниками ВПР і ОШК ($r = 0,61$, $P < 0,05$), ВПР і МОШК ($r = 0,64$, $P < 0,05$), зворотний зв'язок середньої сили – між ВР і МОШК/ОШК ($r = -0,57$, $P < 0,05$), а також відмічалася тенденція до зв'язку ВПР з показником МОШК/т ($r = -0,37$, $P \leq 0,05$).

У групі пацієнтів, хворих на ЦД І типу, з переважанням тонуусу симпатичного відділу ВНС, у підтриманні вегетативного балансу був встановлений тільки прямий середнього рівня кореляційний зв'язок між ВПР і МОШК/т ($r = 0,53$, $P < 0,05$), який показував, що при зростанні симпатикотонії змінюється розширювальний резерв артеріальних судин.

У підлітків, хворих на ЦД І типу, з перевагою парасимпатичного відділу ВНС спостерігався зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між показниками ВПР і МОШК/т ($r = -0,49$, $P < 0,05$) та прямий – з ШСВ ($r = 0,50$, $P < 0,05$). Був виявлений також зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між ВПР і МОШК/ОШК ($r = -0,44$, $P \leq 0,05$). Перевага парасимпатичної нервової системи супроводжувалась збільшенням швидкості скорочення вен під час проби з венозним дренаванням і зниженням показника МОШК/ОШК за рахунок підвищення величини артеріальної об'ємної швидкості кровоплину, що вказувало на знижений тонуус артеріальних судин та вен (ШСВ – $48,15 \pm 2,15$ мм/100 мл тк/хв/с, при нормі – $35,50 \pm 1,83$ мм/100 мл тк/хв/с, $P < 0,001$).

Виявлені кореляційні зв'язки у хворих на ЦД І типу з вегетативним балансом типу вегетативної рівноваги відображають суттєвий вплив ВНС на швидкісні параметри кровоплину у нижніх кінцівках та властивості судинної стінки. У підлітків, хворих на ЦД І типу, які мають симпатикотонічний варіант у підтриманні вегетативного балансу, був тільки зв'язок між величинами показника вегетативної рівноваги та показника інтенсивності наростання кровоплину, до того ж спрямованість цього зв'язку протилежна такій у пацієнтів з вегетативною рівновагою, що свідчило про роз'єднування тонічної функції судинної стінки та її вегетативної регуляції.

З метою вивчення ролі судинних порушень (тонуус, еластичність) у характері змін типу реакцій артеріального тиску при ортопробі у підлітків, хворих на ЦД І типу, ми співставляли зміни різних типів артеріального тиску (без змін, зниження, підвищення) з величинами показників оклюзійної венозної плетизмографії, які характеризують реакції артеріальних судин (табл.) при реактивній гіперемії.

Встановлено, що час появи (t) максимального кровоплину під час реактивної гіперемії статистично значимо зростав (на 12,5%, $P < 0,02$) тільки у групі підлітків із зниженням артеріального тиску (2 група) у ранній ортостатичний період проби (порівняно з контрольною групою).

Інтенсивність зростання реактивної гіперемії (МОШК/т) у порівнянні з контрольною групою у хворих підлітків не змінювалась ($P > 0,1$). В той же час показник ступеня розтягу артеріальних судин (МОШК/ОШК) у 1-й і 3-й групах хворих підлітків зріс відповідно у 3,5 та 3 рази порівняно з нормою, що можна розцінити, на наш погляд, як прояв компенсаторної реакції. У групі підлітків (2 група) із зниженням артеріального тиску під час ортопроби його величина не відрізнялася від норми.

Таблиця. Показники ОКВП у підлітків, хворих на ЦД I типу, у залежності від типу змін артеріального тиску після ортопроби (M±m)

Показники ОКВП	Контрольна група (n=30)	Хворі на ЦД I типу		
		АТ без змін (1 група, n=10)	АТ ↓ (2 група, n=17)	АТ ↑ (3 група, n=17)
t, с	3,40±0,08	3,16±0,16 P>0,1	4,23±0,17 P<0,02 P ₁ <0,02	3,36±0,09 P<0,1 P ₂ >0,05 P ₃ <0,01
МОШК/t, мл/100 мм тк.·хв/с	4,59±0,23	4,44±0,24 P>0,1	5,03±0,30 P>0,05 P ₁ >0,05	4,83±0,49 P>0,01 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05
МОШК/ОШК, в.о.	6,26±0,19	21,5±5,13 P<0,05	7,03±1,18 P>0,05 P ₁ <0,05	18,20±5,88 P<0,05 P ₂ >0,1 P ₃ <0,05

Примітка. P – вірогідність різниці показників з контрольною групою, P₁ – між 1-ю і 2-ю групами, P₂ – між 1-ю і 3-ю групами, P₃ – між 2-ю і 3-ю групами.

Таким чином, проведений аналіз дозволив встановити, що зниження артеріального тиску (2 група) у ранньому періоді ортостатичної проби відбувається на тлі подовження піку часу появи максимального току крові (P<0,02) при незмінній величині приросту об'ємної швидкості кровоплину (МОШК/ОШК). Подовження періоду t може, на наш погляд, вказувати на початкові мікроциркуляторні порушення у судинах чи зниження чутливості механорецепторів, що впливало на механізм барорефлекторної регуляції, яка бере участь у підтриманні АТ при змінах положення тіла.

Проведений нами аналіз взаємозв'язків між показниками стану ВНС та периферичної гемодинаміки, змінами АТ під час функціональної проби встановив механізми порушень кровообігу у підлітків, хворих на ЦД I типу. Встановлені нами взаємозв'язки між судинними порушеннями і вегетативними змінами відкривають можливості для розробки нових підходів у лікуванні таких хворих з метою підвищення його ефективності.

Висновки

1. Наявність кореляційних зв'язків між показниками периферичної гемодинаміки і вегетативної регуляції залежить від стану вегетативного гомеостазу. Частіше цей зв'язок спостерігається у хворих з вегетативною рівновагою і рідше – при перевазі тонуусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

2. Зниження артеріального тиску у ранньому періоді ортостатичної проби відбувається на тлі подовження піку часу появи максимального току крові після ішемії, що впливає на механізм барорефлекторної регуляції.

Література

1. Богатирьова Р.В. Статистичний огляд основних показників здоров'я населення України та ресурсів охорони здоров'я за 1993-1997 роки. К., 1998. 302 с.
2. Богданович В.Л. Сахарний діабет (лічення и профілактика). Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1998. 192 с.

3. Steffes M.W. Glycemic control and the initiation and progression of the complications of diabetes mellitus // *Kidney Int. Suppl.* 1997, **63**, 36-39.
4. Касаткина Э.П., Сичинава И.Г. Профилактика поздних осложнений сахарного диабета у детей и подростков. Пути оптимизации диспансерной службы // *Сахарный диабет*. 1999, **1**, № 2, 1-7.
5. Левина Л.И., Щеглова Л.В. Диагностика вегетативной дисфункции с помощью корреляционной ритмографии // *Санкт-Петербургские врач. ведомости*. 1996, № 3-4, 11-14.
6. Verrotti A., Chiarelli F., Blasetti A., Morgese G. Autonomic neuropathy in diabetic children // *J. Paediatr. Child Health*. 1995, **31**, N 6, 545-548.
7. Помиткін А.А. Вегетативний гомеостаз у дітей з болем у ділянці серця при незапальних захворюваннях органів кровообігу // *ПАГ*. 1997, № 2, с. 43.
8. Соловьева А.Д., Колосова О.А., Лосева М.М. и др. Термотопография в норме и при синдроме вегетативно-сосудистой дистонии // *Журн. невропатол. психиатрии*. 1985, № 6, 905-910.
9. Бориско Г.А. Особенности адаптационных реакций сердечно-сосудистой системы у здоровых детей и подростков с первичной артериальной гипертензией при эмоциональном напряжении: Автореф. дисс. канд. мед. наук. X., 1998. 16 с.
10. Майданник В.Г., Глебова Л.П., Чернобельська І.Ю. Клініко-інструментальна характеристика перебігу кардіоміопатій у дітей // *ПАГ*. 1998, № 1, 14-17.
11. Хомазюк А.И. Патофизиология коронарного кровообращения. К.: Здоров'я, 1991. 190 с.
12. Tesfaye S., Malik R., Ward J.D. Vascular factors in diabetic neuropathy // *Diabetologia*. 1994, **37**, 847-854.
13. Могилевский Ю.Г. Церебральные формы диабетических ангиопатий: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1971. 18 с.
14. Зубкова С.Т. Особенности нарушений регионарной гемодинамики, кислородообеспечения тканей и пути их коррекции у больных с диабетическими ангиопатиями нижних конечностей: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. К., 1989. 44 с.

ЕРЕКТИЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Є. В. Лучицький, О. В. Качура

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

Потенція визначається як задовільна функціональна здатність досягти ерекції, але в той же час вона може співіснувати з деяким ступенем еректильної дисфункції – субмаксимальною ригідністю або субмаксимальною здатністю до підтримання ерекції. Еректильна дисфункція (ЕД) визначається як постійна нездатність досягти або підтримати ерекцію, достатню для задовільного статевого акту [1].

Порушення статевої функції є одним з найчастіших ускладнень цукрового діабету (ЦД) у чоловіків [2]. В той же час спостерігається значна варіабельність результатів дослідження поширеності ЕД у чоловіків, які страждають на цукровий діабет. Так, за даними Mc Culloch et al. [3], ЕД діагностувалася у 35% чоловіків, хворих на ЦД, у віці 20-59 років. В дослідженнях Т. Е. Чернишової [4] порушення статевої функції відмічалися у 52,3% обстежених, причому нормальна статевая функція спостерігалася у 54,8% чоловіків у віці до 30 років і лише у 16,9% 30-50-річних пацієнтів. Автори стверджують, що суттєвий вплив на розвиток статевої дисфункції справляють тип ЦД, тривалість та тяжкість основного захворювання. В той же час С. Ю. Калиниченко і співавт. [5] виявили ЕД у 70% хворих на ЦД. Помічено, що ЕД у чоловіків значною мірою взаємозв'язана з ЦД, а також серцево-судинними захворюваннями, у першу чергу, артеріальною гіпертензією (АГ) [6].

Мета даної роботи – вивчити поширеність ЕД у хворих на ЦД чоловіків з різних регіонів України, а також у чоловіків з поєднанням ЦД та АГ.

Матеріали та методи

Обстежено 560 чоловіків, хворих на цукровий діабет, в різних регіонах України, віком від 18 до 75 років. Обстежені були розділені на дві групи:

I група – чоловіки, хворі на цукровий діабет, – 427 пацієнтів;

II група – чоловіки, хворі на цукровий діабет та гіпертонічну хворобу, – 133 пацієнти.

При обстеженні враховували вік хворого, тривалість цукрового діабету, тип цукрового діабету, характер терапії.

Для оцінки еректильної функції користувались анкетною Міжнародного індексу еректильної функції (International Index of Erectile Function - IIEF) [7].

Результати та їх обговорення

Встановлено, що еректильна дисфункція відмічалася у 337 із 427 чоловіків (79%), хворих на ЦД, та у 123 із 133 чоловіків з цукровим діабетом та артеріальною гіпертензією (92%). Методом альтернативного статистичного дослідження виявлено, що ЕД у чоловіків з ЦД та АГ зустрічається вірогідно частіше, ніж у чоловіків, які страждають ЦД без АГ.

Аналіз частоти ЕД в залежності від віку показав, що у I групі ЕД зустрічалась найчастіше у чоловіків 41-50 та 51-60 років (відповідно у 28,2% та 27,6%), рідше – у пацієнтів, старших 60 років та у віці 31-40 років (табл.). У обстежених II групи ЕД найчастіше відмічалася також у чоловіків 41-50 років, але на відміну від I групи, майже з такою ж частотою – у хворих, старших 60 років (табл.).

Таблиця. Частота еректильної дисфункції у чоловіків, хворих на цукровий діабет, в залежності від віку та тривалості захворювання

Група обстежених	Вік, роки						Тривалість, роки				
	до 20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60	<1	1-2	2-5	5-10	>10
I група, n	6	27	49	95	93	67	27	36	54	98	122
%	1,80	8,0	14,5	28,2	27,6	19,9	8,0	10,7	16,0	29,1	36,2
II група, n	0	6	12	39	29	37	3	12	19	34	55
%	0	4,9	9,76	31,7	23,6	30,1	2,4	9,8	15,4	27,7	44,7

В залежності від тривалості цукрового діабету ЕД мала подібний характер поширення у обстежених обидвох груп. Найчастіше ЕД відмічалася у чоловіків, які страждали цукровим діабетом більше 10 років, дещо рідше – при тривалості захворювання 5-10 років, рідше – 2-5 років, 1-2 роки і до 1 року (табл.).

ЕД зустрічалася частіше у чоловіків, хворих на цукровий діабет I типу (53,7%), ніж у пацієнтів з ЦД II типу (46,3%). В той же час у хворих на ЦД та АГ дещо частіше спостерігався ЦД II типу – 52,0%, ніж ЦД I типу – 48,0%.

Аналіз частоти ЕД у чоловіків, хворих на цукровий діабет, в залежності від характеру лікування виявив таку картину. У пацієнтів з ЕД інсулінотерапію приймали 52,2% осіб I групи та 44,7% – II групи, пероральні цукрознижуючі препарати – 33,3% та 40,6%, інсулін та цукрознижуючі препарати – 5,6% та 4,9% і не приймали цукрознижуючі препарати – 5,6% та 5,7% пацієнтів відповідних груп. Крім того, немає відомостей про характер лікування у 11 (3,3%) чоловіків I групи та 5 (4,1%) II групи.

Проведений аналіз залежності впливу лікування АГ на розвиток ЕД показав, що 65 пацієнтів (58,5%) приймали інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, 39 (33,8%) – антагоністи кальцію, 42 (31,6%) – діуретики, 25 (22,5%) – бета-блокатори, 11 (10,2%) – препарати центральної дії, 3 (4,2%) – альфа-блокатори і 18 (16,9%) – інші антигіпертензивні препарати.

Наші дослідження свідчать про високу поширеність ЕД у чоловіків, хворих на ЦД, і близькі до результатів, отриманих С.Ю.Калиниченко та співавт. [5], – 79% та 70% відповідно.

ЕД значно частіше зустрічалася у чоловіків, старших 40 років, як у пацієнтів I, так і II груп. В той же час ЕД у чоловіків віком до 40 років частіше зустрічалася у хворих I групи. Подібні результати були отримані іншими авторами [8], які відмітили, що у чоловіків, хворих на ЦД, у віці 36-50 років ЕД відмічалася у 68%, а у віці 18-35 років – у 40%. Необхідно зазначити, що ЕД частіше спостерігається у чоловіків старших вікових груп і в загальній популяції [9], а старіння є одним із чинників, які асоціюються з ЕД.

Суттєве значення у патогенезі ЕД як у пацієнтів I, так і II групи має тривалість ЦД. ЕД переважно зустрічалася у чоловіків з тривалістю основного захворювання більше 5 років. Подібні результати були отримані Т.Е.Чернишовою [4]. Безумовно, певну роль при цьому відіграє віковий чинник – чим більша тривалість ЦД, тим старшим є пацієнт.

Наші дані не підтверджують раніше отримані результати про те, що у чоловіків з ЦД I типу ЕД відмічається у 10 разів частіше, ніж при ЦД II типу [4]. ЕД дійсно частіше зустрічалася у хворих на ЦД I типу, але ця різниця не була такою вражаючою. Дещо частіше ЕД зустрічалася у чоловіків I та II груп, які приймали інсулін, але не слід забувати, що пероральні препарати переважно приймали чоловіки з ЦД II типу.

Безумовно, більша частота ЕД у чоловіків з ЦД та АГ зумовлена як негативним впливом судинних змін (внаслідок АГ), так і прийомом антигіпертензивних препаратів. В той же час, неможливо оцінити роль окремих ліків, тому що переважна більшість пацієнтів приймали по 2-3 препарати.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що ЕД є частим ускладненням у чоловіків, хворих на ЦД. Суттєве значення для розвитку ЕД мають вік пацієнта та тривалість ЦД. АГ є чинником, який призводить до частішого розвитку ЕД у чоловіків, хворих на ЦД.

Висновки

1. Еректильна дисфункція є частим ускладненням цукрового діабету і виявлена у 79% чоловіків, хворих на цукровий діабет.

2. У чоловіків з поєднанням цукрового діабету та артеріальної гіпертензії частота еректильної дисфункції складає 92%.

3. Суттєвий вплив на розвиток еректильної дисфункції справляє вік пацієнта та тривалість цукрового діабету.

Література

1. NIH Consensus Development Panel Impotence. // JAMA. 1999, **270**, 83-90.
2. Kolodny R., Kahn C.B., Goldstein L., Barnett D. Sexual dysfunction in diabetic men //Diabetes. 1974, **23**, N 1, 306-309.
3. Mc Culloch D.K., Campbell I.W., Cetal Wu F. The prevalence of diabetic impotence //Diabetologia. 1980, **28**, 279-283.
4. Чернышова Т.Е. Нарушение половой функции у мужчин, больных сахарным диабетом // Врач. дело. 1983, N 11, 82-85.
5. Калиниченко С.Ю., Козлов Г.И., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Опыт применения силденафила цитрата (виагры) у пациентов с сахарным диабетом // Тер. архив. 1999, N 10, 78-80.
6. Feldman H.A., Goldstein L., Hatzichriston D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study // J.Urol. 1994, **151**, N 1, 54-61.
7. Rosen R.C., Riley A., Wagner G.etal. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction // Urology. 1997, **49**, 822-830.
8. Сильницкий П.А., Ворохобина Н.В., Рыбкина Е.В. Функциональное состояние системы гипофиз-гонады у мужчин с сахарным диабетом и у мужчин с заболеваниями щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. 1990, N 6, 29-34.
9. Kaiser F.E., Viosca S.P., Morley L.E. et al. Impotence and aging: clinical and hormonal factors // J. Am. Geriatr. Soc. 1988, **36**, 511-519.

КЛАСИФІКАЦІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

В.А. Олійник

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

Остання класифікація захворювань щитоподібної залози входить складовою частиною у Десятий перегляд Міжнародної класифікації хвороб, який, на відміну від попередніх, носить нову назву – Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. Хворобам щитоподібної залози у цій класифікації відведені рубрики E00-E07 та C73.

E00 Синдром природженої йодної недостатності

E00.0 Синдром природженої йодної недостатності, неврологічна форма
Ендемічний кретинізм, неврологічна форма

E00.1 Синдром природженої йодної недостатності, мікседематозна форма
Ендемічний кретинізм: гіпотиреоїдний або мікседематозна форма

E00.2 Синдром природженої йодної недостатності, змішана форма
Ендемічний кретинізм, змішана форма

E00.9 Синдром природженої йодної недостатності, не уточнений
Природжений гіпотиреоз внаслідок йодної недостатності БДВ*
Ендемічний кретинізм БДВ

E01 Хвороби щитоподібної залози, пов'язані з йодною недостатністю, та подібні стани

E01.0 Дифузний (ендемічний) зоб, пов'язаний з йодною недостатністю

E01.1 Багатовузловий (ендемічний) зоб, пов'язаний з йодною недостатністю
Вузловий (ендемічний) зоб, пов'язаний з йодною недостатністю

E01.2 Зоб (ендемічний), пов'язаний з йодною недостатністю, не уточнений
Ендемічний зоб БДВ

E01.8 Інші хвороби щитоподібної залози, пов'язані з йодною недостатністю, та подібні стани
Набутий гіпотиреоз внаслідок йодної недостатності БДВ

E02 Субклінічний гіпотиреоз внаслідок йодної недостатності

E03 Інші форми гіпотиреозу

* БДВ – без додаткових відомостей

- E03.0 Природжений гіпотиреоз з дифузним зобом**
Зоб (нетоксичний) природжений: БДВ або паренхіматозний
- E03.1 Природжений гіпотиреоз без зоба**
Аплазія щитоподібної залози (з мікседемою)
Природжена атрофія щитоподібної залози
Природжений гіпотиреоз БДВ
- E03.2 Гіпотиреоз, викликаний медикаментами та іншими екзогенними речовинами.** У разі необхідності ідентифікувати причину використовують додатковий код зовнішньої причини (клас XX).
- E03.3 Постінфекційний гіпотиреоз**
- E03.4 Атрофія щитоподібної залози (набута)**
- E03.5 Мікседематозна кома**
- E03.8 Інший уточнений гіпотиреоз**
- E03.9 Гіпотиреоз не уточнений**
Мікседема БДВ
- E04 Інші форми нетоксичного зоба**
- E04.0 Нетоксичний дифузний зоб**
Зоб нетоксичний: дифузний (колоїдний), простий
- E04.1 Нетоксичний одновузловий зоб**
Колоїдний вузол – кістозний або тиреоїдний
Нетоксичний мононодозний зоб
Тиреоїдний (кістозний) вузол БДВ
- E04.2 Нетоксичний багатовузловий зоб**
Кістозний зоб БДВ
Полінодозний (кістозний) зоб БДВ
- E04.8 Інші уточнені форми нетоксичного зоба**
- E04.9 Нетоксичний зоб, не уточнений**
Зоб БДВ
Вузловий (нетоксичний) зоб БДВ
- E05 Тиреотоксикоз (гіпертиреоз)**
- E05.0 Тиреотоксикоз з дифузним зобом**
Екзофтальмічний або токсичний зоб БДВ
Хвороба Грейвса
Дифузний токсичний зоб
- E05.1 Тиреотоксикоз з токсичним одновузловим зобом**
Тиреотоксикоз з токсичним мононодозним зобом
- E05.2 Тиреотоксикоз з токсичним багатовузловим зобом**
Токсичний вузловий зоб БДВ
- E05.3 Тиреотоксикоз з ектопією тиреоїдної тканини**
- E05.4 Тиреотоксикоз штучний**
- E05.5 Тиреотоксичний криз або кома**

- E05.8 Інші форми тиреотоксикозу**
Гіперпродукція тиреостимулюючого гормону
У разі необхідності ідентифікувати іншу причину використовують додатковий код зовнішньої причини (клас XX).
- E05.9 Тиреотоксикоз неуточнений**
Гіпертиреоз БДВ
Тиреотоксична хвороба серця
- E06 Тиреоїдит**
- E06.0 Гострий тиреоїдит**
Абсцес щитоподібної залози
Тиреоїдит: піогенний, гнійний
У разі необхідності ідентифікувати інфекційний агент використовують додатковий код B95-B97.
- E06.1 Підгострий тиреоїдит**
Тиреоїдит: де Кервена, гігантоклітинний, гранулематозний, негнійний
- E06.2 Хронічний тиреоїдит з транзиторним тиреотоксикозом**
- E06.3 Автоімунний тиреоїдит**
Тиреоїдит Хасімото, хаситоксикоз (транзиторний), лімфоаденоматозний зоб, лімфоцитарний тиреоїдит, лімфоматозна струма
- E06.4 Тиреоїдит, спричинений лікарським препаратом**
У разі необхідності ідентифікувати лікарський препарат використовують додатковий код зовнішньої причини (клас XX).
- E06.5 Інший хронічний тиреоїдит**
Тиреоїдит хронічний: БДВ, фіброзний, дерев'янистий, Ріделя
- E06.9 Тиреоїдит неуточнений**
- E07 Інші хвороби щитоподібної залози**
- E07.0 Гіперсекреція кальцитоніну**
С-клітинна гіперплазія щитоподібної залози
Гіперсекреція тиреокальцитоніну
- E07.1 Дисгормональний зоб**
Сімейний дисгормональний зоб
Синдром Пендреда
- E07.8 Інші уточнені хвороби щитоподібної залози**
Дефект тирозинозв'язуючого глобуліну
Крововилив у щитоподібну залозу
Інфаркт щитоподібної залози
Синдром порушення еутиреозу
- E07.9 Хвороба щитоподібної залози, неуточнена**
- C73 Злоякісне новоутворення щитоподібної залози**

Деякі тризначні категорії у цій класифікації ідуть не підряд (наприклад, E07.1 і одразу за нею – E07.8), це зроблено для можливості подальшого розширення і перегляду розділів класифікації за рахунок залишених вільних місць.

Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує в інтересах порівняння даних у міжнародному масштабі користуватись у практичній діяльності саме цією затвердженою класифікацією і не вносити у неї несанкціонованих змін.

Література

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision. Vol. 1. World Health Organization, Geneva, 1992. ICD-10.

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Н.Д.Тронько, А.С.Ефимов, Б.Н.Маньковский

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

Первая широко распространенная классификация сахарного диабета была опубликована ВОЗ в 1980 году и в измененном виде – в 1985 году. Классификации 1980 и 1985 гг. включали клинические классы и два статистических класса риска. В 1980 году комитет экспертов предложил выделять два основных типа сахарного диабета: инсулинзависимый диабет, или тип 1, и инсулиннезависимый диабет, или тип 2. В предложении 1985 года термины тип 1 и тип 2 были опущены, но подразделение заболевания на два основных типа сохранилось и был добавлен новый тип диабета, вызванный нарушениями питания. В обеих этих классификациях другие классы диабета включали реже встречающиеся типы болезни и нарушение толерантности к глюкозе, а также гестационный диабет (диабет беременных). Это было отражено в последующей международной номенклатуре болезней, вышедшей в 1991 году, и в 10-м издании международной классификации болезней 1992 года. Классификация диабета 1985 года была широко распространена. Она представляла собой компромисс между клинической и этиологической классификацией и позволяла классифицировать конкретных пациентов в клинически приемлемых терминах, даже если специфическая причина или этиология болезни были неизвестны.

Новая пересмотренная классификация, предложенная ВОЗ в 1999 году, включает как стадии диабета, основанные на клинически четких критериях (табл. 1), так и дополнительную этиологическую классификацию (табл. 2).

Классификация описывает клинические стадии и этиологические типы сахарного диабета и другие категории гипергликемии.

Клинические стадии отражают тот факт, что диабет, независимо от его этиологии, прогрессирует и проходит несколько клинических стадий в процессе своего развития. Более того, конкретные пациенты могут переходить из одной стадии в другую в обоих направлениях. Люди, у которых имеется или развивается диабет, могут быть классифицированы по стадиям в зависимости от клинических характеристик, даже при отсутствии информации относи-

Таблица 1. Клинические стадии заболеваний, приводящих к нарушениям содержания глюкозы в крови

Нормогликемия

Нормальная толерантность к глюкозе

Гипергликемия

Нарушение регуляции содержания глюкозы крови

Нарушение толерантности к глюкозе и/или

Нарушение гликемии натощак

Сахарный диабет

Не требующий введения инсулина

Требующий введения инсулина для достижения компенсации диабета

Требующий введения инсулина для сохранения жизни

Таблица 2. Этиологическая классификация заболеваний, приводящих к нарушениям содержания глюкозы в крови

Тип 1 (*деструкция бета-клеток, обычно ведущая к абсолютной инсулиновой недостаточности*)

Аутоиммунная
Идиопатическая

Тип 2 (*может различаться от преимущественно инсулинорезистентности с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественно дефекта секреции с наличием или отсутствием инсулинорезистентности*)

Другие специфические типы

Генетические дефекты с нарушением функции бета-клеток
Генетические дефекты действия инсулина
Заболевания экзокринной части поджелудочной железы
Эндокринопатии
Вызванные лекарственными или химическими веществами
Инфекции
Редкие формы иммунообусловленного сахарного диабета
Другие генетические синдромы, иногда связанные с диабетом

Гестационный диабет

тельно этиологии заболевания. Классификация по этиологическим типам стала возможной в связи с улучшением понимания причин развития сахарного диабета, достигнутому в последние годы.

Все больные сахарным диабетом могут быть разделены в зависимости от клинической стадии и это достижимо при всех обстоятельствах. Уровень гликемии может изменяться в течение времени в зависимости от выраженности вызывающего гипергликемию патологического процесса. Болезненный процесс может присутствовать, однако может не прогрессировать достаточно долго, не вызывая гипергликемию. Этиологическая классификация отражает факт, что дефекты или процессы, которые могут приводить к развитию диабета, могут быть выявлены на любой стадии развития диабета – даже на стадии нормогликемии. Так, выявление антител к островковым клеткам у людей с нормальным содержанием глюкозы в крови делает очень вероятным предположение, что у этого человека имеется аутоиммунный сахарный диабет 1 типа. К сожалению, к настоящему времени имеется мало чувствительных или высокоспецифических индикаторов развития сахарного диабета 2 типа, хотя они могут быть обнаружены, если этиология болезни будет более четко описана. Одинаковые патологические процессы могут вызывать нарушение гликемии натощак и(или) нарушение толерантности к глюкозе без развития критериев, достаточных для постановки диагноза сахарного диабета. У некоторых больных диабетом адекватный гликемический контроль может быть достигнут путем уменьшения массы тела, физических упражнений и(или) назначения пероральных сахароснижающих средств. Эти больные, таким образом, не нуждаются во введении инсулина, и диагноз может измениться на нарушение толерантности к глюкозе или нормогликемию. Другие больные нуждаются в инсулине для достижения адекватного контроля, но могут выжить без инсулина. Эти пациенты, по определению, имеют определенную остаточную продукцию инсулина. Лица, у которых имеется выраженная деструкция бета-клеток и нет остаточной продукции инсулина, нуждаются в инсулине для сохранения жизни. Выраженность метаболических нарушений может уменьшаться (например, при уменьшении веса) или прогрессировать (при прибавлении в весе), или оставаться неизменной.

Рекомендуется прекращение использования терминов “инсулинзависимый сахарный диабет” и “инсулиннезависимый сахарный диабет” как в полном, так и в сокращенном виде. Эти термины являются путающими и часто приводят к тому, что больные классифицируются на основании проводимого лечения, а не на основе патогенеза. Термины “тип 1” и “тип 2” должны быть опять введены в практику. Этиологически тип 1 предполагает развитие у больных заболевания, обусловленного первично деструкцией островковых панкреатических бета-клеток и предрасположенного к кетоацидозу. Тип 1 включает случаи, вызванные аутоиммунным процессом, а также те, которые обусловлены деструкцией бета-клеток и предрасположены к развитию кетоацидоза, этиология и патогенез которых неизвестны (идиопатические случаи). Этот тип не включает такие формы деструкции бета-клеток, при которых могут быть названы специфические конкретные причины, их вызвавшие (например муковисцидоз, митохондриальные дефекты и другие). Некоторые лица с этим типом диабета могут быть выявлены на более ранних клинических стадиях, чем стадии “сахарный диабет”. Тип, называемый “тип 2”, включает наиболее распространенную форму диабета, которая развивается вследствие дефекта (ов) в секреции инсулина, почти всегда при наличии выраженного дополнения в виде инсулинорезистентности.

Хотя представляется, что неправильное питание может играть роль в развитии некоторых типов диабета, доказательства того, что диабет может быть вызван неправильным питанием или недостаточностью белков, не представляются достаточно убедительными. Исходя из этого, рекомендовано удаление из классификации ранее имевшегося класса “Диабет, вызванный неправильным питанием”. Подтип этого типа – протеиндефицитный панкреатический диабет может рассматриваться сейчас как измененная вследствие недостаточного питания форма сахарного диабета, для изучения которой нужны дополнительные исследования. Другой подтип – фиброкалькулезный панкреатический диабет сейчас классифицируется как болезнь экзокринной части поджелудочной железы – фиброкалькулезная панкреатопатия, которая может приводить к развитию сахарного диабета.

Класс “Нарушенная толерантность к глюкозе” сейчас классифицируется как стадия нарушенной регуляции глюкозы, так как она может отмечаться при любом гипергликемическом состоянии и сама по себе не является сахарным диабетом.

Клиническая стадия, именуемая “Нарушенная гликемия натощак”, введена заново для классификации людей, у которых содержание глюкозы в крови натощак превышает нормальные показатели, но недостаточно высоко для постановки диагноза сахарный диабет.

Тип “гестационный” диабет сохранен, но сейчас включает группы, ранее классифицировавшиеся как гестационное нарушение толерантности к глюкозе и гестационный сахарный диабет.

Согласно современной клинической классификации разделяют следующие клинические стадии: сахарный диабет, нарушенная регуляция глюкозы – нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак, и нормогликемия.

Сахарный диабет, независимо от вызвавшей его причины, разделяется на: “Нуждающийся в инсулине для выживания” (что соответствует ранее использовавшемуся клиническому классу – инсулинзависимый сахарный диабет), то есть С-пептиддефицитный;

“Нуждающийся в инсулине для своего контроля”, то есть для поддержания адекватного метаболического контроля, а не для выживания; у больных имеется некоторая эндогенная секреция инсулина, недостаточная, однако, для поддержания нормогликемии без введения экзогенного инсулина;

“Не нуждающийся в инсулине”, то есть может быть удовлетворительно компенсированным с помощью нефармакологических методов или лекарств, отличных от инсулина. Вместе взятые, два последних подкласса представляют собой класс, ранее известный под названием “инсулиннезависимый сахарный диабет”.

Нарушенная регуляция глюкозы представляет собой метаболическое состояние, промежуточное между нормальным гомеостазом глюкозы и сахарным диабетом. Следует четко указать, что нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак не являются взаимозаменяемыми понятиями и отражают различные нарушения регуляции глюкозы: одно – в состоянии натощак и другое – постпрандиально (после еды). Нарушенная толерантность к глюкозе не является отдельным классом, как в предыдущей классификации, а рассматривается как стадия в естественном процессе развития патологического процесса – нарушения обмена углеводов. Стадия нарушенной гликемии натощак выделена также потому, что лица с этим состоянием, также как и с нарушенной толерантностью к углеводам, имеют повышенный риск прогрессирования в стадию сахарного диабета и риск развития макрососудистых заболеваний. Нарушенная гликемия натощак отмечается при содержании глюкозы в крови, которое меньше, чем необходимо для постановки диагноза сахарный диабет, но выше, чем нормальные лабораторные показатели (табл. 3).

Таблица 3. Диагностические критерии сахарного диабета и других категорий гипергликемии

Критерии диагностики	Концентрация глюкозы, ммоль/л (мг%)		
	Цельная кровь		Плазма
	Венозная	Капиллярная	Вена
Сахарный диабет			
Натощак или	$\geq 6,1$ (≥ 110)	$\geq 6,1$ (≥ 110)	$\geq 7,0$ (≥ 126)
Через 2 ч после нагрузки глюкозой	$\geq 10,0$ (≥ 180)	$\geq 11,1$ (≥ 200)	$\geq 11,1$ (≥ 200)
Нарушение толерантности к глюкозе			
Натощак или	$< 6,1$ (< 110) и	$< 6,1$ (< 110) и	$< 7,0$ (< 126) и
Через 2 ч после нагрузки глюкозой	$\geq 6,7$ (≥ 120)	$\geq 7,8$ (≥ 140)	$\geq 7,8$ (≥ 140)
Нарушение гликемии натощак			
Натощак	$\geq 5,6$ (≥ 100) и	$\geq 5,6$ (≥ 100) и	$\geq 6,1$ (≥ 110) и
и (если определяется)	$< 6,1$ (< 110)	$< 6,1$ (< 110)	$< 7,0$ (< 126)
Через 2 ч после нагрузки глюкозой	$< 6,7$ (< 120)	$< 7,8$ (< 140)	$< 7,8$ (< 140)

Показатели, при которых ставится диагноз нарушенной гликемии натощак – содержание глюкозы в плазме крови натощак 6,1 ммоль/л (110 мг/дл) или более (в цельной крови – 5,6 ммоль/л; 100 мг/дл), но менее, чем 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) (в цельной крови – 6,1 ммоль/л; 110 мг/дл). В случаях, если производится пероральный тест на толерантность к глюкозе, у некоторых лиц с нарушенной гликемией натощак может отмечаться и нарушенная толерантность к глюкозе или сахарный диабет, но эти состояния не могут быть выявлены без проведения указанного теста. Если ресурсы позволяют, рекомендуется проведение теста на толерантность к глюкозе всем лицам, у которых выявлена нарушенная гликемия натощак, для исключения диагноза сахарный диабет.

У лиц, у которых выявляются критерии для постановки диагнозов нарушенной толерантности к глюкозе или нарушенной гликемии натощак, может быть нормогликемия в повседневной жизни, что подтверждается нормальным или почти нормальным уровнем гликозилированного гемоглобина. На-

рушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак не являются клиническими классами сами по себе, а скорее представляют собой категории риска в плане будущего развития сахарного диабета и(или) сердечно-сосудистых заболеваний. Эти состояния могут развиваться как промежуточные состояния для каждого из типов сахарного диабета, приводимых в классификации. Само собой разумеется, что нарушенная толерантность к глюкозе выявляется только при проведении перорального глюкозного теста.

Содержание глюкозы в плазме венозной крови натощак менее 6,1 ммоль/л (110 мг/дл) было выбрано в качестве нормального показателя. Хотя этот выбор является произвольным, подобные показатели отмечаются у лиц с доказанной нормальной толерантностью к глюкозе, хотя у некоторых лиц может выявляться нарушенная толерантность к глюкозе в случае проведения теста на толерантность. Показатели выше указанного связаны с прогрессирующим риском развития микро- и макрососудистых осложнений.

Патологические или этиологические процессы, которые часто ведут к началу сахарного диабета, могут быть выявлены у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Выявление патологических процессов на ранних стадиях может быть полезным, если прогрессирование в более выраженные стадии может быть предотвращено. С другой стороны, эффективное лечение или в ряде случаев естественное течение некоторых форм сахарного диабета могут приводить к обратному развитию гипергликемии – в состоянии нормогликемии. Предлагаемая классификация включает стадию нормогликемии, к которой относятся лица, у которых имеются признаки патологического процесса, возможно приводящего к развитию сахарного диабета, или у которых произошло обратное развитие гипергликемии.

Основным изменением, при рекомендации критериев для диагностики сахарного диабета по сравнению с ранее использовавшимися, является снижение уровня глюкозы плазмы крови, при котором ставится диагноз диабета, до 7,0 ммоль/л (126 мг %) и выше по сравнению с ранее рекомендовавшимся уровнем 7,8 ммоль/л (140 мг%). Для цельной крови предлагаемая граница 6,1 ммоль/л (110 мг%) и выше по сравнению с ранее рекомендуемыми 6,7 ммоль/л (120 мг%).

Новые диагностические критерии выбраны для того, чтобы критерий содержания глюкозы крови натощак соответствовал критерию содержания глюкозы крови через 2 ч после нагрузки глюкозой (этот показатель не изменен). Это соответствие уровня глюкозы крови натощак и через 2 ч после нагрузки было определено на основании нескольких популяционных исследований.

Мы считаем необходимым использование приведенной классификации и диагностических подходов в ежедневной практике врачей-эндокринологов в Украине.

Литература

World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, 1999. 59 p.

Пам'яті Володимира Федоровича Чеботарьова



З квітня 2001 року минув рік з передчасної смерті доктора медичних наук, професора Володимира Федоровича Чеботарьова.

Чеботарьов В.Ф. народився у м. Києві в родині відомих лікарів. Продовжуючи родинні традиції, у 1956 р. він вступив до Київського медичного інституту на лікувальний факультет, який закінчив з відзнакою у 1962 р. Прагнення до наукової діяльності привело Володимира Федоровича до аспірантури Київського медичного інституту, де у 1966 р. він захистив кандидатську дисертацію, присвячену вивченню імунобіологічних реакцій при дії кортикостероїдних препаратів. З 1969 р. подальша наукова діяльність Чеботарьова В.Ф. нерозривно пов'язана з Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України. Ба-

гаторічні плідні дослідження ролі тимуса і кори надниркових залоз в регуляції імунологічних реакцій завершилися успішним захистом докторської дисертації у 1981 році.

Володимир Федорович Чеботарьов – відомий вчений патофізіолог-імунолог, висококваліфікований дослідник з енциклопедичними знаннями. Він розробив і очолив нові напрямки розвитку імуноендокринології: вивчення особливостей, механізмів та засобів реабілітації вторинного імунodefіциту при ендокринних захворюваннях; загального імунного стану осіб, які постраждали від аварії на ЧАЕС; імунологічного забезпечення лікування ендокринних захворювань трансплантуванням гормонотворюючих тканин. Він зробив великий внесок у вивчення механізму дії біологічно активних препаратів тимуса, що є підґрунтям для створення методів профілактики, діагностики та комплексного лікування цукрового діабету, захворювань щитоподібної залози, онкологічних недуг.

Трудова діяльність Чеботарьова В.Ф. пов'язана не лише з науковою працею. Протягом десятиліть він передавав свої знання вченого та досвід експериментатора студентам Київського медичного університету.

Свою багатогранну діяльність вченого професор В.Ф. Чеботарьов поєднував з організаційною та громадською роботою. Він був віце-президентом Все-союзної спілки імунологів, членом президії Української спілки ендокринологів, членом двох республіканських проблемних комісій, двох спеціалізованих вчених рад із захисту дисертацій, входив до складу редколегій та був редактором наукових журналів та збірників.

Чеботарьов В.Ф. – автор понад 200 наукових праць, у тому числі 5 монографій. Під його керівництвом виконано 8 кандидатських дисертацій. За багаторічну і сумлінну працю Володимиру Федоровичу Чеботарьову присвоєно звання "Відмінник охорони здоров'я"; він нагороджений медаллю "Ветеран праці", грамотою Президії Верховної Ради УРСР "За самовіддану роботу по ліквідації аварії на Чорнобильській АЕС та усунення її наслідків". У 1999 р. він став лауреатом Державної премії України з науки і техніки. Вимогливість до себе і співробітників поєднувалися у В.Ф. Чеботарьова з готовністю прийти на допомогу у важку хвилину. Світла пам'ять про Чеботарьова Володимира Федоровича, чудову людину і вченого, завжди буде зберігатися у наших серцях.

Пам'яті Бориса Олексійовича Зелінського



1 січня 2001 року на 69-му році життя після тяжкої хвороби помер визначний вчений, методист, лікар, завідувач кафедрою ендокринології Вінницького медичного університету доктор медичних наук, професор Борис Олексійович Зелінський.

Б.О.Зелінський народився у с.М.Чернявка Ружинського району Житомирської області у сім'ї службовців. Після закінчення у 1956 р. Вінницького медінституту він працював завідувачим райздороввідділом у м.Вчорайше Житомирської області, а в 1958 р. був зарахований до клінічної ординатури на кафедру терапії Вінницького медінституту, де залишився на наукову і педагогічну роботу. У 1964 р. захистив кандидатську дисертацію "Комплексное изучение состояния гемодинамики у больных гипертонической болезнью", а в 1971 р. – докторську дисертацію "Сравнительное исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы при гипертониях различного генеза". З 1973 р. став завідувачем курсу ендокринології, а з 1977 р. – кафедри ендокринології Вінницького медінституту. При цьому проявилися його неабиякі здібності не тільки як вченого, але й педагога, клініциста, вихователя наукових і лікарських кадрів, організатора охорони здоров'я.

Оскільки кафедра ендокринології була першою у колишньому СРСР, то не було ніяких методичних матеріалів з викладання ендокринології у медвузах. За короткий час з ініціативи та під керівництвом Б.О.Зелінського було розроблено і видано низку методичних рекомендацій та посібників для студентів і лікарів-практиків з різних питань діагностики та лікування ендокринних захворювань. У 1981 р. при кафедрі був створений курс післядипломної підготовки з ендокринології лікарів України.

Головними напрямками наукової діяльності Б.О.Зелінського було вивчення стану серцево-судинної системи за ендокринної патології – у хворих на цукровий діабет, хвороби надниркових залоз і щитоподібної залози, розробка методів діагностики серцево-судинних ускладнень та лікування, реабілітації, оцінки життєдіяльності, медико-соціальної експертизи хворих з ендокринною патологією. Під його керівництвом захищено 18 кандидатських та 1 докторська дисертація, щорічно проводилися обласні науково-практичні конференції. Він був президентом Асоціації ендокринологів Вінничини, членом редакційної ради 4 журналів.

Як завідувач клінічною кафедрою, професор Б.О.Зелінський значну увагу приділяв організаційно-методичній та лікувально-профілактичній роботі. За його безпосередньої участі у Вінниці був створений перший в Україні багатопрофільний клінічний диспансер.

Все вищенаведене свідчить про високу ерудицію Б.О.Зелінського і його професіоналізм як викладача, клініциста, наукового працівника. Світла пам'ять про Бориса Олексійовича Зелінського назавжди збережеться у серцях тих, хто його знав.