

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

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2015

TOM 20, № 3
VOLUME 20, No. 3

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік

Київ
Kyiv

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2015

Том 20, №3
Volume 20, No. 3

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008
Наказом МОН України від 07.10.2015 р. № 1021 журнал внесено до
Переліку наукових фахових видань України (медичні та біологічні науки)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]
КВАЧЕНІЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора з клінічної ендокринології]
МИКОША О.С. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]
ГИРЯВЕНКО О.Я. [відповідальний секретар]
Богданова Т.І., Боднар П.М., Большова О.В., Гульчій М.В., Єфімов А.С., Зубкова С.Т., Караченцев Ю.І.,
Коваленко А.Є., Ковзун О.І., Корпачев В.В., Кравченко В.І., Луцицький Є.В., Маньковський Б.М.,
Науменко В.Г., Олійник В.А., Орленко В.Л., Полторак В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Боцюрко В.І. (Івано-Франківськ), Вендзилович Ю.М. (Львів), Власенко М.В. (Вінниця), Войнілович В.О. (Чернігів),
Кирилюк М.Л. (Київ), Ларін О.С. (Київ), Мельниченко Г.О. (Російська Федерація), Нагатакі Ш. (Японія),
Павлюк П.М. (Київ), Спринчук Н.А. (Київ), Ткач С.М. (Київ), Томас Дж. (Велика Британія),
Хатч М. (США), Шестакова М.В. (Російська Федерація), Ямашіта С. (Японія)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна
тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96
E-mail: iem_admi@bigmir.net

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті <http://www.endokrynologia.kiev.ua>
Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки
ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 30.10.2015 р. (протокол № 8)

*Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. За точність викладеного матеріалу відповідає автор публікації.
Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів
дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.
Журнал включено до Загальнодержавної реферативної бази даних «Україніка наукова» та УРЖ «Джерело».*

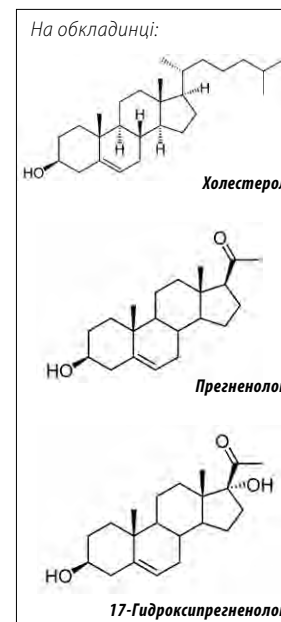
Видавець: ПП Медкнига, www.medkniga.kiev.ua
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК №3066 від 20.12.2007

Керівник проекту – О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56
Відділ маркетингу – Т.Г. Овчаренко (066) 753-81-78, (067)-847-85-05
Адреса: вул. Сирецька, 31, м. Київ, 04073, Україна
Тел./факс: (044) 485-15-86

Підписано до друку 30.10.2015. Наклад 4000 прим.

Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл. - вид. арк.

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2015
© Медкнига, 2015



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 562 Особливості дії цукрознижувальної терапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу
К.О. Зуєв, В.І. Паньків, Т.Ю. Юзвенко, Д.Г. Козут, О.Я. Гирявенко
- 567 Програнулін у хворих на цукровий діабет 2-го типу без хронічної ниркової недостатності: асоціація з про-/антиатерогенними чинниками
М.Ю. Горшунська
- 573 Ларнамин® — «препарат сопровождения» у больных с ожирением на этапе снижения массы тела
Л.В. Журавлева, Т.А. Моисеенко
- 582 Рівень оксиду азоту та активність його синтаз у тканині щитоподібної залози пацієнтів із хворобою Грейвса
О.В. Калініченко, Т.М. Мишуніна, М.Д. Тронько, Л.Ю. Зурнаджи
- 590 Корекція вагінальної мікрофлори жінок із гіперандрогенією та репродуктивними втратами на прегравідарному етапі
Л.М. Семенюк
- 594 Вплив тауринвмісного препарату Кратал на оксидантний статус мітохондрій серця щурів із метаболічним синдромом
Н.І. Горбенко, Т.С. Звягіна, О.Ю. Боріков, А.С. Шаламай

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

- 599 Инновационные технологии в лечении беременных, больных сахарным диабетом. Ведение беременных на помповой инсулинотерапии (клинический случай)
Н.П. Кошечкина, В.Б. Малашонков, Ю.Б. Кошевой

ORIGINAL PAPERS

- 562 Features of the effect of glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes mellitus
K.A. Zuyev, V.I. Pankiv, T.Yu. Yusvenko, D.G. Kogut, O.Ya. Giryavenko
- 567 Progranulin in Type 2 diabetes patients without chronic renal insufficiency: association with pro/antiatherogenic factors
M.Y. Gorshunskaya
- 573 Larnamin® — «maintenance drug» in obese patients at the stage of weight loss
L.V. Zhuravlyova, T.A. Moiseyenko
- 582 Level of nitric oxide and its synthases activity in the thyroid tissue of Graves' disease patients
O.V. Kalinichenko, T.M. Myshunina, M.D. Tronko, L.Yu. Zurnadzhi
- 590 Correction of vaginal microflora in women with hyperandrogenia and reproductive losses at pregravid stage
L.M. Semenyuk
- 594 The impact of Taurine-containing drug Kratal on heart mitochondria oxidative status in rats with metabolic syndrome
N. Gorbenko, T. Zvyagina, O. Borikov, A. Shalamay

CLINICAL OBSERVATIONS

- 599 Innovative technologies in the treatment of pregnant women with diabetes mellitus. Management of pregnant women using an insulin pump therapy (medical case)
N.P. Koshevaia, V.B. Malashonok, Yu.B. Koshevoi

ОГЛЯДИ

- 604 Адренокортикальний рак: особливості діагностики та лікування (огляд літератури та власні дослідження)

А.М. Кваченюк, І.С. Супрун, К.В. Негрієнко, Д.А. Кваченюк

ЛЕКЦІЇ

- 617 Об истории паращитовидных желез и паратиреоидной хирургии (сообщение 2)

С.И. Рыбаков

- 626 Клинические исследования по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

И.П. Пастер

ПОСТ-РЕЛІЗ

- 636 Актуальні питання захворювань щитоподібної залози та іншої ендокринної патології

- 644 Міжнародна виставка «Охорона здоров'я 2015»: платформа, що об'єднує спеціалістів галузі

- 646 Ювілеї

- 650 Анонси

REVIEWS

- 604 Adrenocortical cancer: diagnostic and curative peculiarities

A.M. Kvachenyuk, I.S. Suprun, K.V. Negrienko, D.A. Kvachenyuk

LECTURES

- 617 History of parathyroid glands and parathyroid surgery (2nd communication)

S.I. Rybakov

- 626 Clinical trials of Langerhans islets transplantation for the therapy of type 1 diabetes mellitus

I.P. Pasteur

POST-RELEASE

- 636 Current issues on thyroid disease and other endocrine pathologies

- 644 International exhibition Healthcare 2015: a platform bringing industry professionals together

- 646 Yubilees

- 650 Announcement

25
років

**25-та Ювілейна Міжнародна
медична виставка**



**ОХОРОНА
ЗДОРОВ'Я**

4-6 ЖОВТНЯ`2016

МВЦ • Броварський пр-т, 15 • Київ

Організатори:

PREMIER

ITE GROUP

Прем'єр Експо

Тел: +38 (044) 496-86-45

E-mail: ph@pe.com.ua

www.publichealth.com.ua

Особливості дії цукрознижувальної терапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу

К.О. Зуєв,
В.І. Паньків,
Т.Ю. Юзвенко,
Д.Г. Когут,
О.Я. Гирявенко

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Резюме. У статті вивчено вплив цукрознижувальної терапії метформіном, похідними сульфанілсечовини та їх комбінацією на антропометричні показники, показники вуглеводного та ліпідного обміну, рівень адипокінів у плазмі крові та показники жорсткості артеріальної стінки (швидкість пульсової хвилі в аорті та аортальний індекс аугментації) в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням та артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: цукровий діабет, похідні сульфанілсечовини, метформін, лептин, адипонектин, ліпіди, жорсткість артеріальної стінки, швидкість пульсової хвилі в аорті, індекс аугментації.

Формування серцево-судинного континууму з появою на ранніх етапах дисфункції ендотелію, асептичного запалення судинної стінки та наступним розвитком тяжкого атеросклеротичного ураження артерій і ускладнень атеросклерозу в органах-мішенях відбувається внаслідок впливу на організм пацієнта різноманітних судинних чинників ризику. Серед чинників ризику розвитку атеросклерозу, які модифікуються, важко переоцінити дію таких добре відомих, як гіперглікемія, ожиріння, артеріальна гіпертензія, атерогенна дисліпідемія, підвищення прокоагулянтного потенціалу крові тощо. Наразі велика увага приділяється впливу різних цукрознижувальних препаратів

на добре відомі чинники ризику атеросклерозу. Причому підкреслюється, що не всі цукрознижувальні засоби є однаково безпечними з точки зору впливу на прогресування атеросклеротичного ураження артерій, а отже, на ризик виникнення макроваскулярних ускладнень. Так, наприклад, у метааналізі 33 досліджень тривалістю 0,46-10,4 року, до якого було включено 1 325 446 пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, лікування похідними сульфанілсечовини (ПСС) порівняно з терапією метформіном (М) призвело до збільшення серцево-судинної смертності на 26% [1]. Можливо, ці результати пов'язано з наявністю побічних ефектів ПСС, таких як збільшення ваги, підвищення частоти гіпоглікемічних епізодів і негативний вплив на ішемічне preconditionування в міокарді [2, 3]. Водночас терапія М характеризується нейтральним впливом на вагу, відсутністю підви-

* адреса для листування (Correspondence): Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України; Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна. E-mail: endolika@gmail.com

© К.О. Зуєв, В.І. Паньків, Т.Ю. Юзвенко, Д.Г. Когут, О.Я. Гирявенко

щення частоти гіпоглікемій і сприятливим профілем кардіоваскулярної безпеки [4].

На підставі оцінки ранніх маркерів прогресування атеросклерозу великих артерій, а саме показників швидкості пульсової хвилі в аорті (ШПХА) та аортального індексу аугментації (ІА), раніше нами встановлено, що монотерапія ПСС, на відміну від монотерапії М, призводить до підвищення жорсткості судинної стінки аорти та її великих гілок унаслідок розвитку атеросклеротичного ураження в пацієнтів із ЦД 2-го типу, ожирінням та артеріальною гіпертензією (АГ) [5].

Мета дослідження — вивчити вплив цукрознижувальної терапії за допомогою М, ПСС або комбінації ПСС+М на антропометричні показники, а також показники вуглеводного й ліпідного обміну, динаміку зміни рівня адипокінів у плазмі крові та показники жорсткості артеріальної стінки в пацієнтів із ЦД 2-го типу, ожирінням та АГ.

Матеріали та методи

До неінтервенційного ретроспективного дослідження було включено 90 пацієнтів із ЦД 2-го типу, ожирінням та АГ I-II стадії 1-2-го ступеня, яких залежно від отримуваної цукрознижувальної терапії розподілили на три групи. До першої групи увійшли пацієнти ($n=30$, 18 жінок і 12 чоловіків, середній вік $56,6 \pm 1,5$ року), які як цукрознижувальну терапію впродовж ≥ 1 року отримували М у дозі ≥ 1000 мг/добу. До другої групи включено пацієнтів ($n=30$, 13 жінок і 17 чоловіків, середній вік $56,0 \pm 1,8$ року), які впродовж ≥ 1 року отримували терапію різними ПСС. Із ПСС у другій групі 6 (20,0%) пацієнтів отримували гліметірид, 13 (43,3%) — гліклазид, 11 (36,7%) — глібенкламід. Отримані результати для пацієнтів першої та другої груп було проаналізовано та опубліковано раніше [5]. До третьої групи увійшли пацієнти ($n=30$, 18 жінок і 12 чоловіків, середній вік $60,1 \pm 1,1$ року), які впродовж останніх 3 місяців отримували комбіноване лікування М у дозі 2000 мг/добу та гліметіридом у різних дозах (доза гліметіриду коливалася від 1 мг/добу до 4 мг/добу, у середньому 3,2 мг/добу). Залежно від добової дози гліметіриду пацієнти розподілилися таким чином: 2 (6,7%) отримували гліметірид у дозі 1 мг/добу, 9 (30,0%) — 2 мг/добу, 19 (63,3%) — 4 мг/добу.

Як супутню терапію всі пацієнти отримували аспірин у дозі 75-150 мг/добу й антигіпертензивні препарати. У групі комбінованої терапії всі па-

цієнти отримували впродовж 3 місяців симвастатин у дозі 40 мг/добу, тоді як до груп монотерапії ПСС і М потрапили пацієнти, які не отримували ліпідознижувальної терапії впродовж ≥ 3 міс.

Перед початком дослідження обстежуваним проводили вимірювання антропометричних показників: окружності талії (ОТ) і стегон (ОС), їх співвідношення (ОТ/ОС), а також зросту та маси тіла з подальшим розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) звичайними методами за допомогою ростоміру, сантиметрової стрічки та ваг. Крім того, визначали загальний вміст жирової тканини методом біоімпедансометрії за допомогою приладу Omron BF-306 (Японія). Цей метод ґрунтується на визначенні опору тканин організму, який залежить від кількості жирової тканини [6].

Також проводили визначення загальноклінічних показників (результати загальних аналізів крові та сечі, біохімічного аналізу крові в даній статті не наведено), показників вуглеводного обміну (глюкоза в плазмі крові натще, глікований гемоглобін — HbA1c, імунореактивний інсулін — IPI, індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР), показників ліпідного обміну (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів низької щільності — ХС-ЛПНЩ, холестерин ліпопротеїнів високої щільності — ХС-ЛПВЩ, тригліцериди — ТГ), а також рівнів гормонів жирової тканини — адипокінів (лептину, адипонектину та їх співвідношення) в плазмі крові.

Оцінку чутливості тканин до інсуліну проводили за допомогою НОМА-моделі (homeostasis model assessment) за формулою: $\text{НОМА-ІР} = (\text{глікемія натще} \times \text{IPI}) / 22$ [7].

Біохімічні показники та вміст ліпідів у крові визначали на біохімічному аналізаторі Sapphire-400 (Tokio Boek L.T.D., Японія) за допомогою реактиву Elitech diagnostics (Seppin S.A.S., Франція). Глікований гемоглобін визначали хроматографічним методом на апараті D-10 (BIORAD, США) за допомогою реактиву D-10 Hemoglobin Testing System (Dual Program Recorder Pack, Франція). Рівні адипонектину, лептину та IPI в плазмі крові визначали за допомогою реактивів для імунферментного аналізу (DRG, Німеччина).

Обстежуваним проводили також визначення показників жорсткості судинної стінки великих артерій (аорти та її гілок) осцилографічним супрасистолічним методом за допомогою артеріографа TensioClinic (TensioMed, Угорщина). Процедура виконували вранці після 15-хвилинного відпочинку в положенні пацієнта лежачи. Визначали показники ШПХА й

Оригінальні дослідження

аортальний ІА, які, як було показано раніше, корелюють зі ступенем ураження великих артерій атеросклерозом [8].

Дослідження виконано з дотриманням усіх вимог Гельсінської декларації, відповідно до якої всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Роль чинників як предикторів прогресування жорсткості великих артерій оцінювали за допомогою регресійного аналізу, якісних — за допомогою дисперсійного аналізу. Результати дисперсійного аналізу наведено у вигляді середнього (М) та похибки середнього ($\pm SE$), а також 95% довірчого інтервалу (95% CI). Результати регресійного аналізу наведено у вигляді таблиці, яка містить інформацію про коефіцієнт регресії (В) і його похибку (β), коефіцієнт кореляції (r), коефіцієнт детермінації (R^2) та рівні статистичної значущості моделі (p).

Результати та їх обговорення

За віковим і статевим складом досліджувані групи пацієнтів статистично значуще не різнилися (табл. 1). За тривалістю ЦД 2-го типу пацієнти груп ПСС і М також не різнилися, тоді як у пацієнтів групи ПСС+М цей показник був більшим: $3,7 \pm 0,2$, $3,7 \pm 0,2$ і $5,7 \pm 0,5$ року відповідно.

Досліджувані групи статистично значуще різнилися за антропометричними показниками. Так, ІМТ був найбільшим у групі пацієнтів, які

отримували монотерапію ПСС ($36,4 \pm 0,9$ кг/м²), найменшим — у групі ПСС+М ($30,9 \pm 0,9$ кг/м²), у групі М ІМТ мав проміжне значення ($35,2 \pm 0,9$ кг/м²). Відмінності між групами були статистично значущими ($p=0,01$). Потрібно зазначити також, що ІМТ усіх обстежених перевищував 30 кг/м², тобто всі вони мали ожиріння.

За результатами оцінки загальної кількості жиру в організмі методом імпедансометрії відзначено певні статеві особливості. Так, у чоловіків найменшою кількістю жиру характеризувався група комбінованої терапії ($28,2 \pm 1,8\%$), найбільшою — група ПСС ($37,9 \pm 1,2\%$), а група М мала проміжне значення цього показника ($32,1 \pm 1,5\%$). У жінок найбільшу кількість жиру мали пацієнтки групи ПСС+М, тоді як у групах монотерапії ПСС і М цей показник не різнився (табл. 1). Такий же розподіл був характерним і для інших антропометричних показників (ОТ, ОС, співвідношення ОТ/ОС): як у чоловіків, так і в жінок найнижчими ці показники були в групі ПСС+М, а в групах монотерапії М і ПСС статистично значуще не різнилися.

Аналіз показників вуглеводного обміну показав, що в пацієнтів групи ПСС+М рівень глюкози натще та HbA1c був найнижчим ($p<0,01$, табл. 2). За результатами дисперсійного аналізу було відзначено статистично значущі відмін-

Таблиця 1. Основні клінічні й антропометричні особливості пацієнтів із ЦД 2-го типу залежно від цукрознижувальної терапії (М $\pm$ SE; 95% CI)

Показник	Лікування метформіном (n=30)	Лікування ПСС (n=30)	Лікування ПСС і метформіном (n=30)	p
Середній вік (роки)	56,6 $\pm$ 1,5	56,0 $\pm$ 1,8	60,1 $\pm$ 1,08	0,07
Стать (ж/ч), n	18/12	13/17	18/12	0,3
Тривалість ЦД (років)	3,7 $\pm$ 0,21	3,7 $\pm$ 0,21	5,7 $\pm$ 0,5	0,02
Індекс маси тіла (кг/м ²)	35,2 $\pm$ 0,9	36,4 $\pm$ 0,9	30,9 $\pm$ 0,9	0,01
Вміст жиру, чоловіки (%)	32,1 $\pm$ 1,5	37,9 $\pm$ 1,2	28,2 $\pm$ 1,8	0,01
Вміст жиру, жінки (%)	41,9 $\pm$ 1,1	41,6 $\pm$ 1,2	35,5 $\pm$ 1,5	0,04
ОТ, чоловіки (см)	116,5 $\pm$ 3,2	116,0 $\pm$ 2,7	104,3 $\pm$ 3,05	0,02
ОТ, жінки (см)	111,6 $\pm$ 2,5	111,5 $\pm$ 2,9	100,5 $\pm$ 3,1	0,04
ОС, чоловіки (см)	114,2 $\pm$ 2,9	113,2 $\pm$ 2,4	105,5 $\pm$ 2,3	0,07
ОС, жінки (см)	117,7 $\pm$ 3,1	117,3 $\pm$ 3,6	113,2 $\pm$ 3,7	0,9
ОТ/ОС, чоловіки	1,02 $\pm$ 0,01	1,02 $\pm$ 0,01	0,98 $\pm$ 0,01	0,8
ОТ/ОС, жінки	0,95 $\pm$ 0,02	0,95 $\pm$ 0,02	0,89 $\pm$ 0,01	0,05

Таблиця 2. Клініко-метаболическі показники в пацієнтів із ЦД 2-го типу залежно від отримуваної цукрознижувальної терапії (М $\pm$ SE; 95% CI)

Показник	Лікування метформіном (n=30)	Лікування ПСС (n=30)	Лікування метформіном і ПСС (n=30)	p
Глікемія натще (ммоль/л)	9,6 $\pm$ 0,21	9,9 $\pm$ 0,21	8,25 $\pm$ 0,28	0,001
HbA1c (%)	8,4 $\pm$ 0,12	8,5 $\pm$ 0,12	7,5 $\pm$ 0,2	0,01
ІРІ (мкОД/мл)	11,7 $\pm$ 0,86	21,5 $\pm$ 0,86	16,6 $\pm$ 1,38	0,001
Індекс НОМА-ІР	4,9 $\pm$ 0,4	9,5 $\pm$ 0,4	5,9 $\pm$ 0,46	0,001
Загальний холестерин (ммоль/л)	5,9 $\pm$ 0,14	6,5 $\pm$ 0,14	5,2 $\pm$ 0,14	0,01
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	2,7 $\pm$ 0,15	3,7 $\pm$ 0,15	2,9 $\pm$ 0,15	0,001
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	1,15 $\pm$ 0,03	0,85 $\pm$ 0,03	1,28 $\pm$ 0,03	0,001
Тригліцериди (ммоль/л)	2,0 $\pm$ 0,15	3,5 $\pm$ 0,15	1,61 $\pm$ 0,15	0,001
Лептин (нг/мл)	20,5 $\pm$ 1,9	25,3 $\pm$ 1,9	18,1 $\pm$ 1,9	0,02
Адіпонектин (мг/мл)	7,1 $\pm$ 0,34	4,4 $\pm$ 0,34	4,5 $\pm$ 0,34	0,001
Співвідношення лептин/адіпонектин ($\times 10^{-3}$)	3,1 $\pm$ 0,59	6,3 $\pm$ 0,59	4,8 $\pm$ 0,59	0,01
Швидкість пульсової хвилі в аорті (м/с)	10,3 $\pm$ 0,21	12,7 $\pm$ 0,21	10,6 $\pm$ 0,21	0,001
Індекс ауѓментации (%)	25,5 $\pm$ 1,3	25,5 $\pm$ 1,3	33,2 $\pm$ 1,3	0,01

ності в рівні ІРІ між групами ($p < 0,001$): найнижчим цей показник був у групі М, а найвищим — у групі ПСС.

Аналогічний характер відмінностей між групами визначено і для рівня інсулінорезистентності за індексом НОМА-ІР ($p < 0,001$). Найнижчий рівень інсулінорезистентності спостерігали в пацієнтів групи М, а найвищий — у пацієнтів групи ПСС (див. табл. 2). Це, можливо, пов'язано з підвищенням чутливості до інсуліну на тлі терапії М, тобто з усуненням нефізіологічної гіперінсулінемії. Водночас підвищення секреції інсуліну на тлі терапії ПСС обтяжувало й без того високий рівень інсулінемії без впливу на інсулінорезистентність.

За результатами дисперсійного аналізу виявлено статистично значущі ($p < 0,01$) міжгрупові відмінності в рівні загального холестерину (див. табл. 2). Найнижчим цей показник був у групі ПСС+М, а найвищим — у групі монотерапії ПСС. У пацієнтів групи М цей показник був нижчим від такого пацієнтів групи ПСС, але вищим порівняно з групою ПСС+М. За рівнем ХС-ЛПНЩ пацієнти груп М і ПСС+М не різнилися, але в цих групах даний показник був статистично значущо нижчим порівняно з групою ПСС ($p < 0,001$).

Виявлено статистично значущі міжгрупові відмінності й для показника ХС-ЛПВЩ ($p < 0,001$). Найнижчим він виявився в пацієнтів групи ПСС, а найвищим — у пацієнтів групи ПСС+М. За рівнем ТГ також знайдено міжгрупові відмінності. Найнижчим даний показник був у пацієнтів групи ПСС+М, дещо вищим — у пацієнтів групи М і набагато вищим — у пацієнтів групи ПСС ($p < 0,001$). Можливо, ці зміни пов'язано з більшим ступенем ожиріння та резистентності до інсуліну в пацієнтів, які отримували для нормалізації рівня глюкози в крові монотерапію ПСС, на відміну від пацієнтів, які отримували монотерапію М. Раніше було показано, що підвищення маси тіла призводить до зростання інсулінорезистентності та розвитку атерогенної дисліпідемії (гіпертригліцеридемії та зниження рівня протекторного ХС-ЛПВЩ) і у зв'язку з цим — до підвищення ризику кардіоваскулярних подій [9, 10]. У свою чергу, менші ІМТ та індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР, а також більші рівні ТГ і протекторного ХС-ЛПВЩ на тлі терапії комбінацією ПСС+М порівняно з монотерапією ПСС можна пояснити протекторною дією М.

Аналіз рівня адипокінів у крові обстежених показав, що попри наявність у пацієнтів груп М і ПСС+М розбіжностей за показниками ІМТ і

маси жирової тканини (див. табл. 1), рівень лептину в плазмі крові у них не різнився. Поряд із цим, рівень лептину в крові пацієнтів групи ПСС був статистично значуще вищим, ніж у пацієнтів групи ПСС+М ($p < 0,02$). Можливо, це пов'язано з більшими ІМТ і вмістом жиру, адже відомо, що рівень лептину корелює з кількістю білої жирової тканини в організмі людини [11]. Рівень адипонектину в пацієнтів групи М статистично значуще ($p < 0,001$) перевищував цей показник у пацієнтів груп ПСС і ПСС+М. Можливо, це пов'язано також із нейтральним впливом М на масу тіла. Так, відомо, що збільшення кількості жирової тканини призводить до зниження рівня адипонектину, якому притаманні вазопротекторні властивості [12]. Показник співвідношення рівнів лептину та адипонектину також статистично значуще різнився між групами ($p < 0,01$): найвищим він був у групі ПСС, найнижчим — у групі М.

За результатами порівняння показників жорсткості великих артерій в обстежених виявлено, що найменшою ШПХА була в пацієнтів групи М. Дещо вищим ($p = 0,06$) цей показник був у пацієнтів групи комбінованого лікування. У пацієнтів групи ПСС ШПХА значно перевищувала ($p < 0,001$) даний показник у пацієнтів груп М і ПСС+М. За показником ІА групи монотерапії М і ПСС не різнилися, тоді як у пацієнтів групи ПСС+М цей показник був статистично значуще вищим ($p < 0,001$).

Раніше нами вже було опубліковано аналіз чинників, які впливають на прогресування жорсткості великих артерій на тлі монотерапії метформіном або ПСС [5]. У пацієнтів, які приймали терапію ПСС+М, чинником, який вірогідно впливав на ШПХА, виявився рівень адипонектину, а чинниками, які впливали на ІА, були кількість жирової тканини, рівні ХС-ЛПВЩ, ТГ і лептину в плазмі крові, а також співвідношення лептин/адипонектин (табл. 3). Слід

Таблиця 3. Чинники прогресування жорсткості великих артерій у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які отримували комбіновану терапію ПСС і метформіном

Залежна перемінна	Незалежна перемінна	Статистичний показник			
		$B \pm \beta$	r	R^2	p
Швидкість пульсової хвилі в аорті	Адипонектин	$-1,4 \pm 0,79$	-0,31	10,1	0,04
	Кількість жиру	$0,78 \pm 0,31$	0,43	18,8	0,01
Індекс аугментації	Лептин	$0,07 \pm 0,02$	0,5	25,4	0,004
	Лептин/адипонектин	$0,01 \pm 0,004$	0,54	29,9	0,001

Оригінальні дослідження

відзначити різноспрямований вплив згаданих вище чинників у пацієнтів групи ПСС+М. Так, ШПХА зростала зі зниженням рівня адипонектину. ІА збільшувався зі збільшенням загальної кількості жирової тканини, рівня лептину та співвідношення лептин/адипонектин.

Висновки

Вид цукрознижувальної терапії справляє істотний вплив на клініко-метаболическі показники в пацієнтів із ЦД 2-го типу, ожирінням та АГ. У цієї категорії пацієнтів монотерапія ПСС попри позитивний вплив на глікемічний контроль, на відміну від монотерапії метформіном, призводить до збільшення ІМТ, гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, а також до погіршення показників ліпідного профілю та рівня адипокінів у плазмі крові. Ці зміни є причиною прискореного перебігу атеросклерозу великих артерій, про що свідчить ріст показників жорсткості судинної стінки (ШПХА та ІА). Додавання метформіну до ПСС дозволяє зменшити ступінь патологічних змін у пацієнтів із ЦД 2-го типу, ожирінням та АГ, які виникають на тлі терапії ПСС, що дозволяє уповільнити прогресування атеросклерозу в даній категорії пацієнтів.

Список використаної літератури

- Phung O.J., Schwartzman E., Allen R.W. et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // *Diabet Med.* — 2013. — Vol. 30 (10). — P. 1160-1171.
- Shorr R.L., Ray W.A., Daugherty J.R. et al. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1996. — Vol. 44 (7). — P. 751-755.
- Полторак В.В., Горбенко Н.И., Горшунская М.Ю. Блокада КАТФ-каналов препаратами сульфанилмочевини и кардиоваскулярная безопасность у больных сахарным диабетом II типа // *Український медичний часопис.* — 2002. — № 6 (32) XI-XII.
- Saenz A., Fernandez-Esteban I., Mataix A. et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — Vol. 20 (3). — P. CD002966.
- Зуев К.О., Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю., Когут Д.Г. Показники жорсткості великих артерій у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з ожирінням та артеріальною гіпертензією залежно від типу цукрознижувальної терапії // *Ендокринологія.* — 2014. — Т. 19. — № 2. — P. 111-118.
- Kitano T., Kitano N., Inomoto T. et al. Evaluation of body composition using dual-energy X-ray absorptiometry, skinfold thickness and bioelectrical impedance analysis in Japanese female college students // *J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokyo).* — 2001. — Vol. 47 (2). — P. 122-125.
- Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia.* — 1985. — Vol. 28 (7). — P. 412-419.
- Song B.G., Park J.B., Cho S.J. et al. Pulse wave velocity is more closely associated with cardiovascular risk than augmentation index in the relatively low-risk population // *Heart Vessels.* — 2009. — Vol. 24 (6). — P. 413-418.
- Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* — 1988. — Vol. 37 (12). — P. 1595-1607.
- Mahalle N., Garg M.K., Naik S.S. et al. Study of pattern of dyslipidemia and its correlation with cardiovascular risk factors in patients with proven coronary artery disease // *Indian J. Endocrinol. Metab.* — 2014. — Vol. 18 (1). — P. 48-55.
- Wada N., Hirako S., Takenoya F. et al. Leptin and its receptors // *J. Chem. Neuroanat.* — 2014. — Vol. 61. — P. 191-199.
- Mohan V., Deepa R., Pradeepa R. et al. Association of low adiponectin levels with the metabolic syndrome — the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-4) // *Metabolism.* — 2005. — Vol. 54 (4). — P. 476-481.

(Надійшла до редакції 14.04.2015 р.)

Особенности действия сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа

К.А. Зуев, В.И. Паньків, Т.Ю. Юзвенко, Д.Г. Когут, Е.Я. Гирявенко

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

Резюме. В статье изучено влияние сахароснижающей терапии метформин, производными сульфанилмочевини и их комбинацией на антропометрические показатели, показатели углеводного и липидного обмена, уровень адипокинов в плазме крови и показатели жесткости артериальной стенки (скорость пульсовой волны в аорте и аортальный индекс аугментации) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: сахарный диабет, производные сульфанилмочевини, метформин, лептин, адипонектин, липиды, жесткость артериальной стенки, скорость пульсовой волны в аорте, индекс аугментации.

Features of the effect of glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes mellitus

K.A. Zuyev, V.I. Pankiv, T.Yu. Yusvenko, D.G. Kogut, O.Ya. Giryavenko

Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ukraine Ministry of Health

Summary. The authors have studied the effect of glucose-lowering therapy with metformin, sulfonylurea derivatives and their combination on anthropometric indices, carbohydrate and lipid metabolism indices, adipokine levels in plasma, and parameters of arterial wall stiffness (pulse wave velocity in the aorta and aortic augmentation index) in patients with type 2 diabetes mellitus, obesity and arterial hypertension.

Keywords: diabetes mellitus, sulfonylurea, metformin, leptin, adiponectin, lipids, arterial wall stiffness, aortic pulse wave velocity, augmentation index.

Програнулін у хворих на цукровий діабет 2-го типу без хронічної ниркової недостатності: асоціація з про-/антиатерогенними чинниками

М.Ю. Горшунська

Харківська медична академія післядипломної освіти

Резюме. Програнулін – багатофункціональний гормон і плюрипотентний чинник росту, пов'язаний з імунною відповіддю, а продукти його протеолізу – пептиди грануліну відіграють прозапальну роль. **Мета:** виявити зв'язки між рівнями програнуліну та широким спектром про-/антиатерогенних чинників у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) без хронічної ниркової недостатності. **Методи.** Обстежено 61 хворого на ЦД2 (ч./ж.: 34/27) із субоптимальним або поганим глікемічним контролем, із надмірною масою тіла або ожирінням. Контрольна група: 12 здорових осіб відповідного віку. Визначили показники інсулінорезистентності, оксидативного стресу та системного запалення включно з адипокінами. **Результати.** В обстежених хворих на ЦД2 виявлено нормальні рівні програнуліну, які прямо корелювали з рівнями проатерогенного остеопротегерину, фетуїну-А та ретинол-зв'язуючого протеїну 4. Не виявлено кореляцій програнуліну з параметрами глюко-/ліподисметаболізму та хронічного запалення. **Висновок.** Результати засвідчують можливу подвійну роль програнуліну в умовах дисметаболізму та прозапального стану у хворих на ЦД2, а також його обмежену інформативність як самостійного маркера кардіоваскулярного ризику та метаболічних порушень, притаманних ЦД2. **Ключові слова:** програнулін, цукровий діабет 2-го типу, атерогенез.

Програнулін — багатофункціональний гормон і плюрипотентний чинник росту, пов'язаний із регуляцією клітинного циклу, репарацією ран, запаленням, утворенням пухлин, нейророзвитком і не-

йродегенерацією [1]. Програнулін, також відомий як попередник гранулін-епітеліну, проепітелін, акрогранін і чинник росту, що походить із GP88/РС-клітин, є секретованим прекурсорним глікопротеїном, що містить сигнальну послідовність і сім з половиною гранулінових доменів [2]. Його знайдено в переважній більшості евкаріотів. У ссавців протягом розвитку програнулін у до-

* адреса для листування (Correspondence): Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Корчагінців, буд. 56, м. Харків, 61176, Україна. E-mail: maryanagr@mail.ru

Оригінальні дослідження

статній кількості експресується плацентою, епідермісом, адипоцитами, клітинами гемопоетичної системи, мікроциркуляторним руслом, ЦНС і дорзальними корінцевими гангліями та симпатичними гангліями периферичної нервової системи [3].

Ген програнуліну людини знаходиться на хромосомі 17q21.32 і містить 12 екзонів. За результатами альтернативного сплайсингу та екзонових стрибків визначено три його ізоформи [4]. Програнулін людини (593 амінокислоти), мРНК якого широко розповсюджено в клітинах гемопоетичної системи та епітелію, є багатим на цистеїн білком із важливими функціями в декількох процесах, у тому числі в імунній відповіді та ембріональному розвитку [3, 5, 6]. Слід відзначити, що повнорозмірний програнулін і пептиди грануліну відіграють протилежні ролі в запаленні, що було виявлено в дослідженнях на клітинному рівні. Так, деякі пептиди грануліну підвищують експресію прозапальних цитокінів (інтерлейкін (ІЛ)-1 β , ІЛ-8 і чинник некрозу пухлин (ЧНП)- α), тоді як програнулін пригнічує ЧНП- α та забезпечує підвищення вмісту цитокінів Th2, таких як ІЛ-4, ІЛ-10 та ІЛ-5 [7-9]. Саме тому жорсткий контроль конверсії повнорозмірного програнуліну у пептиди грануліну є ключовим. Низка протизапальних чинників, таких як інгібітор секреторної лейкоцитарної протеази та аполіпопротеїн А-I [8], зв'язують і в такий спосіб захищають програнулін від протеолітичного процесу, що здійснюється протеазами нейтрофілів або макрофагів у ділянці пошкодження або запалення.

Накопичено дані щодо асоціації циркулюючих рівнів програнуліну з вісцеральним ожирінням, гіперглікемією та дисліпідемією, його ідентифіковано як маркер хронічного запалення в осіб з ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), що відображає інфільтрацію макрофагами саліникової жирової тканини [10]. Так, Matsubara T. і співавт. [11] визначили програнулін як адипокін, індукований ЧНП- α та дексаметазоном, за допомогою диференційного протеомного аналізу в клітинних моделях інсулінорезистентності (ІР). Автори продемонстрували, що нокаутні за програнуліном миші є нечутливими до розвитку модельованої ІР, гіпертрофії адипоцитів та ожиріння [11]. Недостатність програнуліну блокувала підвищення рівня ІЛ-6 у крові та жировій тканині, а індукована програнуліном ІР гальмувалася шляхом нейтралізації ІЛ-6 *in vivo*. Інші дослідники [10] виявили підвищені рівні програнуліну в пацієнтів з ожирінням та в пацієнтів із ЦД2 порівняно з такими в осіб із нормальною глюкозною толерантністю. Обстеження цих же груп також продемонструвало більші рівні програнуліну в інсулінорезистентних

осіб порівняно з інсулінчутливими з патологічним ожирінням [12]. У нещодавньому дослідженні [13] виявлено, що програнулін більше асоційовано з погіршеною глюкозною толерантністю, ніж із погіршеною глікемією натще, а рівні програнуліну сироватки були зменшеними в осіб із надмірною вагою протягом довгострокового дієтичного режиму, що демонструє механістичний зв'язок між масою тіла та рівнями цього адипокіну [14].

Виявлено позитивну асоціацію між циркулюючим програнуліном і компонентами метаболічного синдрому — ІР, ожирінням і дисліпідемією [10, 12-15]. З цими даними узгоджується той факт, що програнулін позитивно корелює з антропометричними маркерами розподілу жиру, як і з тригліцеридами (ТГ), та негативно асоційований із холестеринном ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Проте всі ці асоціації втрачалися після аналізу контролю ниркової функції [16]. Ґрунтуючись на результатах вищенаведеної роботи, необхідно відзначити, що визначення креатиніну сироватки має завжди бути включеним у дослідження фізіології програнуліну, оскільки уповільнений кліренс останнього внаслідок порушеної ниркової функції робить самостійний внесок у формування як циркуляторних рівнів, так і функціональних зв'язків з іншими патогенетичними складовими. Проте ниркову функцію не було визначено в останніх клінічних роботах, присвячених регуляції програнуліну в пацієнтів із метаболічним синдромом [10, 12, 14]. Більше того, програнулін було прямо асоційовано з циркулюючими рівнями адипонектину в когорті хворих із 1-5-ю стадіями хронічної ниркової недостатності незалежно від ступеня ниркової дисфункції [16], у зв'язку з чим вимагає вирішення питання, чи може бути підвищення рівня адипонектину компенсаторною відповіддю на прозапальні ефекти пептидів грануліну, що утворюється з програнуліну локально в жировій тканині. Дотепер остаточно не визначено також роль власно програнуліну в метаболічному стані та розвитку кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ЦД2.

Метою дослідження було виявлення зв'язків між рівнями програнуліну та широким спектром про- й антиатерогенних чинників у хворих на цукровий діабет 2-го типу з надмірною масою тіла або ожирінням без хронічної ниркової недостатності.

Матеріали та методи

Динамічно обстежено 61 хворого на ЦД2 (ч./ж.: 34/27, тривалість захворювання $6,29 \pm 0,67$ року) із субоптимальним або поганим глікемічним контролем (згідно з рекомендаціями NICE, 2014), із

надмірною масою тіла або ожирінням, з обтяженістю ішемічною хворобою серця в 35 випадках, гіпертонічною хворобою в 46 випадках (їх поєднання верифіковано в 32 осіб). Крім того, діагностовано значну кількість діабетичних мікроангіопатій, зокрема ретинопатію — в 50 випадках, нефропатію (без проявів хронічної ниркової недостатності) — в 11 випадках. Антидіабетична терапія включала пероральні цукрознижувальні препарати — сульфаніламід, бігуаніди або їх поєднання. Біохімічні та гормональні дослідження проведено на базі Національного інституту охорони громадського здоров'я та екології (м. Білтховен, Нідерланди). Контрольну групу склали 12 здорових осіб відповідного віку. На додаток до загальноприйнятого лабораторного дослідження спектрофотометрично, хроматографічно та імуноферментно в сироватці/плазмі крові або в еритроцитах визначали низку показників, які характеризують ІР, оксидативний стрес, антиоксидантний захист і системне запалення (цитокіни, адипоцитокіни та білки гострої фази).

Активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази (СОД) і кількість загального глутатіону в еритроцитах визначали за допомогою комерційних наборів Randox і Ransod (Randox Laboratories Ltd, Велика Британія). Вміст відновленого та окисленого глутатіону в еритроцитах оцінювали колориметрично. Рівень вільних жирних кислот (ВЖК) вимірювали з використанням набору Wako Diagnostics (США).

Із використанням імуноферментних методів відповідно до інструкцій виробника було визначено такі параметри: високочутливий С-реактивний протеїн (вчСРП, Roche Diagnostics, Швейцарія), ІЛ-6, ЧНП- α (R&D Systems, Велика Британія), резистин, остеопротегерин (RayBiotech, США), ретинол-зв'язуючий протеїн 4 (ICL, США), лептин, програнулін, васпін, оментин-1 (Biovendor, Чеська Республіка), адипонектин загальний та адипонектин із високою молекулярною вагою (BMB) (ALPCO Diagnostics, США), інсулін (DRG, Німеччина). ІР оцінювали за індексом HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) [17], чутливість до інсуліну визначали за QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) [18]. Статистичний аналіз проводили за програмним комплексом SPSS, версія 13. Результати наведено як середньоарифметичну зі статистичною похибкою. Нормальність розподілу кількісних перемінних визначили за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова. Для порівняння показників, які характеризуються нормальним розподілом, застосували непарний двобічний t-критерій Стью-

дента, для порівняння перемінних із вільним розподілом — U-критерій Манна-Уїтні. Для верифікації зв'язку між показниками використано рангову кореляцію Спірмена. Перевірку нульових гіпотез проведено на рівні значущості $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

В обстежених хворих на ЦД2 поза залежністю від наявності ускладнень порівняно до контрольних здорових осіб відповідного віку визначено вірогідну гіперглікемію, дисліпідемію (гіпертригліцеридемія, знижений рівень ХС ЛПВЩ, підвищений рівень ВЖК), ІР (суттєве підвищення інсулінемії натще, індексу HOMA-IR, зниження QUICKI та рівня загального й високомолекулярного адипонектину в циркуляції), посилення перекисного окиснення ліпідів (зниження активності глутатіонредуктази, а також загального та відновленого глутатіону в еритроцитах) і хронічне запалення (підвищення рівнів вчСРП, ЧНП- α , феритину та остеопротегерину в циркуляції) (табл.). Рівні креатиніну та загального білірубіну в пацієнтів були в межах норми ($103,15 \pm 2,18$ мкмоль/л і $9,45 \pm 0,41$ мкмоль/л відповідно).

В обстежених хворих на ЦД2 без проявів хронічної ниркової недостатності не відзначено статеві розбіжності або вірогідних змін рівнів програнуліну в циркуляції порівняно з показниками контрольної групи практично здорових осіб відповідного віку (див. табл.). За цих умов було верифіковано низку функціональних асоціацій, що відображають регуляцію синтезу та секреції програнуліну поряд із його метаболічними ефектами. Так, визначена кореляція з рівнями лептину сироватки ($r=0,245$; $p=0,038$) у хворих на ЦД2 із надмірною масою тіла або ожирінням засвідчує зв'язок програнуліну з жировою тканиною, а пряму та високозначущу кореляцію з ХС ЛПВЩ ($r=0,329$; $p=0,005$), найімовірніше, обумовлено тим, що за нормальних умов апопротеїн А-I, який входить до складу ЛПВЩ, виконує важливу захисну функцію шляхом зв'язування програнуліну та запобігання його протеолізу протеазами нейтрофілів і макрофагів [8].

Із прозапальною конверсією програнуліну в пептиди грануліну, ймовірно, пов'язано і його зворотну кореляцію з антиоксидантним ферментом еритроцитів — СОД ($r=-0,259$; $p=0,028$), який інактивує супероксиданіон-радикал, що у великій кількості вивільнюють вищезазначені клітини імунної системи. Крім того, не виключено активуючий вплив оксидативного стресу на процеси транскрипції гена та дозрівання поліпептиду про-

Оригінальні дослідження

Таблиця. Клініко-біохімічна характеристика обстежених

Показник, одиниця виміру	Хворі на цукровий діабет 2-го типу, n=61	Контрольна група, n=12	Вірогідності різниці, p
Вік, роки	53,93±1,20	53,80±0,48	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м²	32,68±0,77	26,80±0,76	<0,001
Обвід талії / обвід стегон	0,90±0,01	0,78±0,01	<0,001
Систолічний тиск, мм рт.ст.	143,22±3,10	123,36±5,20	<0,001
Діастолічний тиск, мм рт.ст.	89,56±2,04	79,42±3,41	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	8,97±0,37	5,21±0,11	<0,001
HbA1c, %	7,80±0,18	6,20±0,19	<0,0001
Інсулін, пмоль/л	131,72±11,57	85,21±8,00	<0,001
HOMA-IR індекс, ум. од.	8,01±0,76	3,06±0,28	<0,0001
QUICKI, ум. од.	0,47±0,01	0,56±0,01	<0,0001
Тригліцериди, ммоль/л	3,78±0,80	1,56±0,20	<0,05
Вільні жирні кислоти, ммоль/л	1,19±0,07	0,70±0,06	<0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,98±0,04	1,51±0,09	<0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,27±0,15	3,84±0,30	>0,05
Високоутливий С-реактивний протеїн, мг/л	7,16±2,12	3,36±0,91	0,1<p<0,05
Чинник некрозу пухлин α, нг/л	3,29±0,71	1,73±0,46	<0,05
Інтерлейкін-6, нг/л	10,06±1,37	3,37±0,83	<0,02
Інтерлейкін-1β, нг/л	0,17±0,07	0,11±0,02	>0,05
Феритин, мкг/л	151,75±20,32	32,47±12,71	<0,001
Трансферин, г/л	2,89±0,05	2,92±0,14	>0,05
Гаптоглобін, г/л	1,54±0,06	1,24±0,13	>0,05
Програнулін, нг/мл	29,23±0,72	29,83±2,21	>0,05
Ретинол-зв'язуючий протеїн 4, мг/л	33,38±1,34	23,01±1,82	<0,05
Лептин, мкг/л	64,08±7,75	11,52±1,87	<0,001
Васпін, мкг/л	0,62±0,28	0,21±0,06	<0,05
Фетуйн-А, мг/л	125,94±4,06	103,11±4,44	<0,001
Оментин-1, мкг/л	511,67±22,50	515,78±44,93	>0,05
Остеопротегерин, нг/л	423,23±25,28	312,56±24,78	<0,002
Резистин, нг/мл	4,71±0,32	4,02±0,28	0,1<p<0,05
Загальний адипонектин, мг/л	5,96±0,34	11,81±1,35	<0,0001
Адипонектин високої молекулярної маси, мг/л	2,70±0,20	6,78±1,05	<0,0001
Глутатіонпероксидаза, кОд/л	13,93±0,31	14,04±0,84	>0,05
Глутатіонредуктаза, кОд/л	1,52±0,04	1,95±0,20	<0,05
Супероксиддисмутаза, кОд/л	640,43±17,19	578,17±59,29	>0,05
Загальний глутатіон, мкмоль/ммоль Нб	39,10±2,50	67,38±7,31	<0,0001
Відновлений глутатіон, мкмоль/ммоль Нб	29,80±2,15	50,52±4,44	<0,0001

грануліну. З іншого боку, асоціацію з ІЛ-6 ($r=0,259$; $p=0,028$) можна пояснити наявністю такого регуляторного елемента в промоторній зоні гена програнуліну, як чинник відповіді ІЛ-6 [4], а також можливим прозапальним впливом гранулінових доменів [11], аналогічним спостереженому в низці досліджень для ІЛ-8 [1, 7, 19].

На відміну від інших дослідників [15, 20], ми не виявили статистично значущих кореляційних зв'язків циркулюючих рівнів програнуліну з такими характеристиками ЦД2 та/або ожиріння, як глікемія натще, індекс маси тіла, обвід талії / обвід стегон, ТГ, загальний холестерин і холестерин ліпопротеїнів низької щільності, артеріальний тиск, параметри хронічного запалення та адипонектин.

Привертають увагу визначені прямі асоціації нормальних рівнів програнуліну з показниками інсуліну натще ($r=0,380$; $p=0,016$) і медіаторами резистентності до інсуліну — фетуйном-А ($r=0,263$; $p=0,025$), який здатний гальмувати роботу інсулінового рецептора [21-23], та прозапальним ретинол-зв'язуючим протеїном 4 ($r=0,319$; $p=0,006$) [6], а також новітнім маркером макросудинних ускладнень — остеопротегерином ($r=0,419$; $p<0,001$; **рис.**) [24-26], які свідчать на користь думки щодо проатерогенного характеру впливів програнуліну (можливо, лише за рахунок пропорційної кількості гранулінів, які з нього утворюються на тлі запального процесу) у хворих на ЦД2.

Отже, отримані результати дозволяють стверджувати, що циркуляторні рівні програнуліну у хворих на ЦД2 із надмірною масою тіла або ожирінням без хронічної ниркової недостатності не зазнають суттєвих змін порівняно з показниками здорових осіб. Водночас виявлені прямі кореляційні зв'язки з маркерами атерогенезу (гіперінсу-

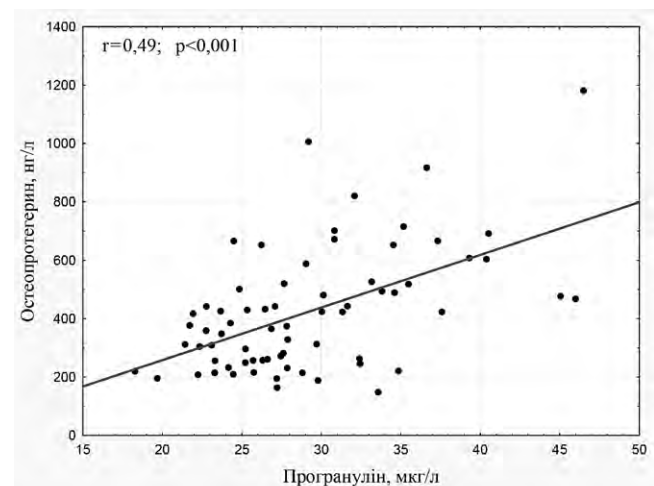


Рис. Кореляційний зв'язок циркуляторних рівнів програнуліну та остеопротегерину в обстежених хворих на цукровий діабет 2-го типу (k=75).

лінемія, фетуїн-А, ретинол-зв'язуючий протеїн 4, остеопротегерин) дозволяють припустити проатерогенний характер впливу програнуліну, більшою мірою або виключно за рахунок дії продуктів його протеолізу — прозапальних пептидів грануліну у хворих на ЦД2. У зв'язку з вищевказаним можна пояснити статистично незмінні рівні програнуліну в циркуляції його посиленням протеолітичним розпадом або виснаженням резервів синтезу в умовах метаболічного дисбалансу (глюко- та ліпотоксичність, оксидативний стрес) внаслідок тривалої наявності ЦД2 і недостатньої його компенсації. Отримані результати засвідчують функціональне переважання прозапальних ефектів продуктів протеолізу програнуліну в патологічних умовах, притаманних ЦД2, що вимагає врахування наявної кількості гранулінів для коректного відокремлення самостійної ролі цього адипокіну.

Висновки

1. В обстежених хворих на цукровий діабет 2-го типу без хронічної ниркової недостатності не спостерігалось суттєвих змін концентрації циркулюючого програнуліну, як і його функціональних зв'язків із параметрами вуглеводного/ліпідного дисметаболізму та хронічного запалення.
2. Верифіковано значущу пряму кореляцію нормальних рівнів програнуліну з підвищеними рівнями новітніх чинників/маркерів атерогенезу (остеопротегерину, фетуїну-А, ретинол-зв'язуючого протеїну 4), що може бути наслідком проатерогенного впливу продуктів протеолізу цього адипокіну.
3. Визначені функціональні асоціації циркулюючого програнуліну засвідчують його можливу подвійну роль в умовах дисметаболізму та прозапального стану у хворих на цукровий діабет 2-го типу, а також недостатню інформативність як самостійного маркера кардіоваскулярного ризику.

Acknowledgements. Роботу виконано в рамках договору про сумісну наукову діяльність без взаємних фінансових зобов'язань між Харківською академією післядипломної освіти, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» та Національним інститутом охорони громадського здоров'я та екології, м. Білтховен, Нідерланди (узгодження б/н RIVM від 18.10.2008 р.) «Адипоцитокіни та патерн чутливості до інсуліну у хворих на цукровий діабет 2-го типу, що лікувалися n-3 поліненасиченими жирними кислотами».

Список використаної літератури

1. Toh H., Chitramuthu B.P., Bennett H.P., Bateman A. Structure, Function, and Mechanism of Progranulin; the Brain and Beyond // *J. Mol. Neurosci.* 2011, 45, 538-548.
2. Zanolco-Marani T., Bateman A., Romano G. et al. Biological activities and signaling pathways of the granulin/epithelin precursor // *Cancer. Res.* 1999, 59, 5331-5340.
3. Daniel R., Daniels E., He Z., Bateman A. Progranulin (acrogranin/PC cell-derived growth factor/granulin-epithelin precursor) is expressed in the placenta, epidermis, microvasculature, and brain during murine development // *Dev. Dyn.* 2003, 227, 593-599.
4. Bhandari V., Bateman A. Structure and chromosomal location of the human granulin gene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992, 188, 57-63.
5. Tolkatheev D., Malik S., Vinogradova A. et al. Structure dissection of human progranulin identifies well-folded granulin/epithelin modules with unique functional activities // *Protein. Sci.* 2008, 17, N 4, 711-724.
6. Bluher M. Adipokines — removing road blocks to obesity and diabetes therapy // *Mol. Metab.* 2014, 3, N 3, 230-40.
7. Zhu J., Nathan C., Jin W. et al. Conversion of proepithelin to epithelins: roles of SLPI and elastase in host defense and wound repair // *Cell.* 2002, 111, 867-878.
8. Okura H., Yamashita S., Ohama T. et al. HDL/apolipoprotein A-I binds to macrophage-derived progranulin and suppresses its conversion into proinflammatory granulins // *J. Atheroscler. Thromb.* 2010, 17, 568-577.
9. Pickford F., Marcus J., Camargo L.M. et al. Progranulin is a chemotactant for microglia and stimulates their endocytic activity // *Am. J. Pathol.* 2011, 178, 284-295.
10. Youn B.S., Bang S.I., Kloting N. et al. Serum progranulin concentrations may be associated with macrophage infiltration into omental adipose tissue // *Diabetes.* 2009, 58, N 3, 627-636.
11. Matsubara T., Mita A., Minami K. et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue // *Cell Metab.* 2012, 15, 38-50.
12. Kloting N., Fasshauer M., Dietrich A. et al. Insulin-sensitive obesity // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010, 299, E506-E515.
13. Tonjes A., Fasshauer M., Kratzsch J. et al. Adipokine pattern in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in comparison to normal glucose tolerance and diabetes // *PLoS ONE.* 2010, 5, e13911.
14. Bluher M., Rudich A., Kloting N. et al. Two patterns of adipokine and other biomarker dynamics in a long-term weight loss intervention // *Diabetes Care.* 2012, 35, N 2, 342-349.
15. Qu H., Deng H., Hu Z. Plasma progranulin concentrations are increased in patients with type 2 diabetes and obesity and correlated with insulin resistance // *Mediators Inflamm.* 2013, 2013, Article ID 360190, 6 p.
16. Richter J., Focke D., Ebert T. et al. Serum levels of the adipokine progranulin depend on renal function diabetes // *Diabetes Care.* 2013, 36, N 2, 410-414.
17. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia.* 1985, 28, 412-419.
18. Katz A., Nambi S.S., Mather K. et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans // *J Clin. Endocrinol. Metabol.* 2000, 85, 2402-2410.
19. He Z., Ong C.H.P., Halper J., Bateman A. Progranulin is a mediator of the wound response // *Nat. Med.* 2003, 9, 225-229.
20. Flehmig G., Scholz M., Kloting N. et al. Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation // *PLoS One.* 2014, 9, N 6, e99785.
21. Mathews S.T., Chellam N., Srinivas P.R. et al. Alpha2-HSG, a specific inhibitor of insulin receptor autophosphorylation, interacts with the insulin receptor // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2000, 164, 87-98.
22. Hennige A.M., Staiger H., Wicke C. et al. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production // *PLoS One.* 2008, 12, N 3, e1765.

Оригінальні дослідження

23. Горшунська М.Ю., Караченцев Ю.І., Кравчун Н.О. та ін. Біологічна роль фетуїну-А та його потенційне значення для прогнозу кардіоваскулярного ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури та власні результати) // Укр. Біохім. Журн. 2013, 85, N 3, 5-16.
24. Xiang G.D., Xu L., Zhao L.S. et al. The relationship between plasma osteoprotegerin and endothelium dependent arterial dilatation in type 2 diabetes // Diabetes. 2006, 55, 2126-2131.
25. Gorshunskaya M., Karachentsev Y., Jansen E. et al. Association of retinol binding protein 4 and osteoprotegerin in patients with type 2 diabetes mellitus: relation to insulin resistance // Diabetologia. 2011, 54, Suppl. 1, S300.
26. Горшунська М.Ю. Підвищені циркуляторні рівні остеопротегерину у хворих на цукровий діабет 2 типу: асоціація з параметрами метаболічного та гормонального дисбалансу, проявами судинних ускладнень // Пробл. Ендокрин. Патол. 2012, N 1, 5-15.

(Надійшла до редакції 28.08.2015 р.)

Програнулин у больных сахарным диабетом 2-го типа без хронической почечной недостаточности: ассоциация с про-/антиатерогенными факторами

М.Ю. Горшунская

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме. Програнулин — многофункциональный гормон и плюрипотентный фактор роста, связанный с иммунным ответом, а продукты его протеолиза — пептиды гранулина играют провоспалительную роль. **Цель:** выявить связи между уровнями програнулина и широким спектром про-/антиатерогенных факторов у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) без хронической почечной недостаточности. **Методы.** Обследованы 61 больной СД2 (м./ж.: 34/27) с субоптимальным или плохим гликемическим контролем, с избыточной массой тела или ожирением. Контрольная группа: 12 здоровых лиц соответствующего возраста. Определили показатели ИР, оксидативного стресса и системного воспаления, в том числе адипокины. **Результаты.** У обследованных больных СД2 выявлены нормальные уровни програнулина, которые прямо коррелировали с уровнями проатерогенного остеопротегерина, фетуина-А и ретинол-связывающего протеина 4. Не выявлено

корреляций програнулина с параметрами глюко-/липиддисметаболизма и хронического воспаления. **Вывод.** Результаты свидетельствуют о возможной двойной роли програнулина в условиях дисметаболизма и провоспалительного состояния у больных СД2, а также о его ограниченной информативности в качестве самостоятельного маркера кардиоваскулярного риска и метаболических нарушений, присущих СД2.

Ключевые слова: програнулин, сахарный диабет 2-го типа, атерогенез.

Progranulin in Type 2 diabetes patients without chronic renal insufficiency: association with pro-/antiatherogenic factors

M.Y. Gorshunskaya

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Summary. Progranulin is multifunctional and pluripotent hormone and growth factor associated inter alia with the immune response, and its proteolysis products — peptides of granulin, play a proinflammatory role. **Objective:** To identify the links between progranulin levels and wide range of pro-/antiatherogenic factors in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) without chronic renal insufficiency. **Methods.** The study involved 61 T2D patients (m/f: 34/27) with suboptimal or poor glycemic control, with overweight or obesity. Control group: 12 healthy age-matched individuals. Parameters of insulin resistance, oxidative stress and systemic inflammation including adipokines were determined. **Results.** We revealed normal levels of progranulin, which directly correlated with the levels of proatherogenic osteoprotegerin, fetuin A and retinol binding protein-4 in T2D patients. There was no correlation between progranulin and gluco-/lipodysmetabolic parameters and chronic inflammation. **Conclusion.** The results show a possible dual role for progranulin in conditions of dysmetabolic and proinflammatory state in T2D patients and its low informativity as an independent marker of cardiovascular risk and metabolic disorders appropriate for T2D.

Keywords: progranulin, type 2 diabetes mellitus, atherogenesis.

Ларнамин[®] — «препарат сопровождения» у больных с ожирением на этапе снижения массы тела

Л.В. Журавлева,
Т.А. Моисеенко

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Исследовали системные эффекты длительного соблюдения пациентами с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) гипокалорийной диеты и влияния препарата Ларнамина с гепатопротекторной, анаболической, дезинтоксикационной активностью на переносимость гипокалорийных диет в течение длительного периода (6 месяцев). Обследовали 52 мужчин среднего возраста (45-59 лет), больных ожирением с признаками метаболического синдрома, у которых диагностировали НАЖБП. Группа А состояла из 27 пациентов, соблюдавших гипокалорийную диету. Группа больных В состояла из 25 пациентов, которые в течение 6 месяцев одновременно с соблюдением диетологических рекомендаций принимали перорально препарат Ларнамин[®] в виде саше в дозе 9 г в сутки. Программа обследования включала определение в сыворотке крови уровня инсулина, глюкозы (с вычислением показателя HOMA-IR), кортизола, тиреотропного гормона, общего холестерина (ХС), ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицеридов, микроальбумина в моче (МАУ). Проводилось ультразвуковое исследование почек, печени, желчного пузыря, щитовидной железы, толщины висцерального жира, периперитонеального жира, подкожного жира. Динамика жирового компартмента тела оценивалась с помощью антропометрической липидометрии - измерения толщины кожно-жировых складок в стандартных индикаторных зонах. Рассчитывали по антропометрическим данным относительную мышечную массу тела.

Длительная гипокалорийная диета у больных ожирением и НАЖБП сопровождается усугублением синдрома белковой недостаточности – снижается относительная масса мышечной ткани и переносимость физических нагрузок, появляются признаки атрофии скелетных мышц, кожи и ее придатков, развивается «энцефалопатия голодания» (слабость, недомогание, негативизм, снижение мотивации, физической и интеллектуальной работоспособности, неудовлетворенность сном). Сохраняется стойкая микроальбуминурия, гипоальбуминемия, повышение значений HOMA-IR, уровней кортизола, тиреотропного гормона, гипердислипидемия.

Соблюдение гипокалорийной диеты и одновременный прием саше Ларнамина по 9 г/сут оказывает ряд органотропных протекторных эффектов (нейро-, нефро-, гепато-, мио-, дерматопротективный). Ларнамин[®] уменьшал выраженность инсулинорезистентности с вторичной гиперкортизолемией и относи-

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

Оригінальні дослідження

тельным гипотиреозом. Использование Ларнамина повышает приверженность пациентов к диетическим ограничениям и двигательным нагрузкам.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, гипокалорийная диета, снижение веса.

Ожирение является глобальной проблемой здравоохранения и ассоциируется с разнообразными медицинскими, социальными и экономическими проблемами [1, 2]. Ожирение негативно влияет на здоровье и увеличивает риск неблагоприятных событий, развития ряда хронических, в том числе сердечно-сосудистых, заболеваний, некоторых видов рака и сахарного диабета [3-10].

Однако в последних масштабных метаанализах пришли к выводу, что индекс массы тела (ИМТ) не всегда является независимым фактором риска смертельного исхода [7, 11]. Оказалось, что умеренно выраженное ожирение может оказывать протективное действие на течение тяжелых заболеваний [12]. Существует даже гипотеза о «парадоксе ожирения» — умеренное увеличение ИМТ дает преимущество для выживания человека. Механизм феномена неизвестен — возможно, избыток жировой ткани действует как резервуар энергии, гормонов и противовоспалительных медиаторов, что превышает негативные физиологические последствия ожирения. Одним из возможных протекторных механизмов при ожирении является относительно большая масса мышечной ткани [13].

Отличительной чертой метаболических процессов у всех тяжелобольных, независимо от ИМТ, является катаболизм мышечных белков — после 1 недели в отделении интенсивной терапии пациент теряет до 10-20% массы скелетных мышц [14, 15]. Одновременно с потерей мышечной массы у тяжелобольных развивается нарушение чувствительности тканей к инсулину [16] и нарушение усвоения глюкозы тканями [17].

Стимуляция анаболических процессов требует повышенного потребления белка в комплексе с адекватным энергетическим обеспечением [18]. Существуют многочисленные исследования по стимуляции синтеза белка и коррекции белкового баланса с помощью введения комбинаций аминокислот [19-21].

Важным условием является принцип гипокалорийности питания пациентов с ожирением, поскольку избыток калорий приведет к трансформации белков в жировую ткань [22]. Низкокалорийное питание с высоким содержанием белка является предпочтительным вариантом для пациентов

с ожирением, поскольку способствует окислению эндогенных жиров [23, 24]. Повышенное потребление белка способствует анаболизму белка, но может привести к увеличению окисления аминокислот с образованием мочевины [20, 21].

Пожилым пациентам с тяжелым ожирением требуется более высокое содержание белка в гипокалорийной диете для достижения анаболической направленности метаболизма, чем более молодым пациентам — 2 г белка в сутки на 1 кг идеального веса тела. Но почечная дисфункция ограничивает количество белка, которое может быть безопасно усвоено пациентами с ожирением, и уровень азота мочевины в сыворотке крови повышается. Высокий риск развития азотемии является единственным негативным результатом низкокалорийной высокопротеиновой диеты у пожилых больных с ожирением [25].

Однако даже при хорошей мотивации часть пациентов, которым удастся длительное время соблюдать рекомендованную гипокалорийную диету и высокий уровень физической активности для «борьбы с ожирением», остается не такой уж значительной. Данное обстоятельство наглядно доказывает — технология коррекции избыточного веса не является идеальной и, возможно, требует фармакологической «сопровождающей» терапии.

Одна из наиболее очевидных «слабых» сторон гипокалорийного рациона — невозможность получить активацию липолиза без активации в той или иной степени протеолиза со всеми вытекающими последствиями. Теоретически устранить последствия гиперкатаболизма белка у быстро худеющих пациентов можно с помощью препаратов, корригирующих последствия отрицательного баланса азота, и использовать именно их в качестве «препаратов сопровождения» для пациентов, соблюдающих гипокалорийные высокопротеиновые диеты на фоне значительных физических нагрузок.

С 60-х годов прошлого века в медицинской практике активно применяются и хорошо изучены препараты, содержащие L-орнитин-L-аспартат (LOLA), который является стабильной солью двух природных незаменимых L-аминокислот: орнитина и аспарагиновой кис-

лоты. Обе аминокислоты играют ключевую роль в детоксикации аммиака и пролина, а также в биосинтезе полиаминов, необходимых для образования ДНК, репликации клеток и стимулирующих регенерацию печени [26].

В период с 1993 по 2000 год было проведено четыре крупные рандомизированные плацебо-контролируемые двойные слепые клинические исследования, посвященные анализу эффективности использования LOLA в лечении печеночной энцефалопатии [27]. Доказана возможность с помощью LOLA уменьшить гипераммониемию у пациентов с печеночной энцефалопатией [28].

По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в 250 медицинских центрах Германии, основанного на результатах лечения 1167 пациентов с циррозами, жировой дистрофией печени и хроническими гепатитами, была доказана высокая эффективность и хорошая переносимость LOLA при хронических заболеваниях печени. Препарат LOLA улучшил состояние пациентов с жировой дистрофией печени (снижение уровней АЛТ, АСТ и ЩФ приблизительно на 50%). Минимальная эффективная пероральная суточная доза LOLA, использованная в этом исследовании, составляла 9 г [29].

Использование LOLA у 47 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и метаболическим синдромом (первые 5 суток по 10 г препарата парентерально, затем до 6 месяцев по 9 г/сут перорально) сопровождалось уменьшением массы тела у 78% пациентов в среднем на 10 кг, снижением изначально повышенного уровня трансаминаз, коррекцией показателей липидного обмена [30].

Использование препарата LOLA у 48 больных с НАЖБП в течение 4 недель перорально в дозе 3 г 3 раза в сутки привело к улучшению когнитивных функций ЦНС (памяти и внимания), т.е. к снижению явлений латентной печеночной энцефалопатии, а также к статистически достоверному снижению средних уровней трансаминаз на 50% [31].

Применение LOLA у пациентов с СД 2-го типа и сопутствующей НАЖБП (вначале внутривенно по 2 ампулы в течение 10 суток, затем — перорально по 3 г 3 раза в сутки через 1 час после еды в течение 4 недель) сопровождалось снижением показателей липидного обмена (холестерин, β -липопротеины, триглицериды, билирубин) на 20%, снижением гликемии натощак и постпрандиальной на 20% [32].

Препарат LOLA Ларнамин® (Фармак, Украина) присутствует на рынке с 2012 г.

Цель исследования. Исследование системных эффектов длительного (6 месяцев) приме-

нения препарата LOLA (Ларнамина, Фармак) с гепатопротекторной, анаболической, дезинтоксикационной активностью у пациентов с ожирением и НАЖБП на фоне гипокалорийной диеты.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе поликлинического, эндокринологического, гастроэнтерологического, кардиологического отделений КЗОЗ «Областная клиническая больница — центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова.

В группу обследованных были включены 52 мужчины среднего возраста (45-59 лет), больных ожирением с признаками метаболического синдрома по критериям IDF (2005), у которых диагностировали НАЖБП. Исключались больные с перенесенными ранее вирусными гепатитами и алкоголизмом, тяжелыми заболеваниями мочевыводящих путей и почек, органическими заболеваниями щитовидной железы. Контрольная группа состояла из 14 здоровых мужчин аналогичной возрастной категории.

Всем пациентам была назначена гипокалорийная диета (на 10-15% ниже оптимального калоража) с высоким содержанием белков (1,5 г/кг веса) и высокий уровень физической активности. При наличии показаний назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в индивидуально подобранной дозе [26].

Группы А и В формировались произвольным образом. Группа А состояла из 27 пациентов, соблюдавших гипокалорийную диету. Группа В состояла из 25 пациентов, которые в течение 6 месяцев одновременно с соблюдением диетологических рекомендаций принимали перорально препарат Ларнамин® саше в дозе 9 г в сутки.

Пациенты вели дневники самонаблюдения, где фиксировали количество приемов пищи, ее основные характеристики, динамику веса и другие доступные для самоконтроля клинические показатели. Ежемесячно проводился плановый осмотр врачом, курирующим программу. По завершении 6-месячной амбулаторной терапии больные обеих групп проходили контрольное детальное обследование, дизайн которого полностью повторял таковой стартового обследования.

Программа обследования включала определение в сыворотке крови уровня инсулина (ИФА-набор фирмы Diagnostic System Laboratories, США) с вычислением показателя НОМА-IR, кортизола (ИФА-набор фирмы «Алкор Био», РФ), тиреотропного гормона (ТТГ) иммунолю-

Оригінальні дослідження

минесцентным методом (тест-система BRAHMS от Henning Berlin GMBH, Германия).

Определение уровня общего холестерина (ХС), ХС ЛПВП и ХС ЛПНП проводилось энзиматическим методом с помощью биохимического анализатора Stat fax 1904 plus и тест-наборов фирмы Bio Merieux (Франция). Для определения содержания триглицеридов (ТГ) использовали тест-систему Sentinel (Италия). Глюкозу крови определяли глюкозооксидазным методом. Для диагностики микроальбуминурии (МАУ) использовали иммуноферментный метод Micral-Test фирмы Boehringer Mannheim (Австрия).

Ультразвуковое исследование почек, печени, желчного пузыря, щитовидной железы дополнялось исследованием жировой ткани с измерением толщины висцерального жира (ТВЖ — расстояние между передней стенкой брюшной аорты и задней поверхностью прямой мышцы живота), толщины периперитонеального жира (ТППЖ — расстояние между задней поверхностью белой линии живота и передней поверхностью печени), толщины подкожного жира (ТПЖ — расстояние между жиром и кожей).

Антропометрические исследования проводились с целью косвенной оценки состояния жировой и мышечной тканей. Измерялась с помощью калипера толщина кожно-жировой складки в индикаторных зонах (на передней поверхности плеча, на задней поверхности плеча, на передней поверхности предплечья, под нижним углом лопатки, на передней поверхности живота, на передне-внутренней поверхности бедра, на заднебоковой поверхности голени) с последующим вычислением их суммы. Определялась окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ).

Для косвенной оценки степени развития мышечной системы измерялись обхваты плеча, предплечья, бедра и голени с последующим расчетом абсолютной мышечной массы тела по формуле: $M = L \times r^2 \times k$, где M — масса мышечной ткани; L — длина тела в см; r — среднее значение радиусов плеча, предплечья, бедра, голени; k — константа, и относительной мышечной массы по формуле, $ОММ = (M(\text{масса тела}) / \text{рост} \times 100\%)$ [33].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Excel Microsoft.

Результаты и их обсуждение

Соблюдение гипокалорийной диеты пациентами с ожирением в течение 6 месяцев сопровождается рядом клинических феноменов.

Целью всех программ коррекции веса является изменение структуры тела пациента — снижение количества жировой ткани, особенно абдоминальной локализации, и увеличение количества мышечной ткани.

Динамика жирового компартмента тела оценивалась с помощью антропометрической липидометрии — измерения калипером толщины кожно-жировых складок (КЖС) в стандартных индикаторных зонах. Данный метод позволяет получать непосредственную количественную информацию о состоянии жировой ткани недорогим, безболезненным и простым способом. В упрощенном варианте метод доступен и самим пациентам, что позволяет создать дополнительный мотивационный фактор в «борьбе с жиром» и использовать измерение толщины КЖС как метод самоконтроля эффективности процесса снижения веса.

В группе А не удалось достичь достоверного уменьшения показателей КЖС — их разброс был очень значительным, индивидуальные «достижения» по уменьшению жировых депо на периферии в группе в целом позволяют говорить лишь о тенденции к уменьшению жировых отложений (**табл. 1**). Иная ситуация в группе В: снижение величин КЖС в результате терапии было достоверным практически во всех индикаторных точках. Разница между группами была достоверной для точек, имеющих наиболее важное клиническое значение, — на передней поверхности живота и под нижним углом лопатки.

Анализ эхоскопических показателей выявил тенденцию к снижению толщины ПЖ, ВЖ, ППЖ с выраженным разбросом данных в группе по истечении 6-месячного интервала. В группе В удалось достичь достоверного уменьшения показателей толщины ПЖ, ВЖ, ППЖ и внутри группы до и после лечения, и между группами А и В. Особенно большое клиническое и прогностическое значение имеет достоверное уменьшение интраабдоминальных жировых отложений — висцерального жира и перинефрального жира.

Важнейшим объектом мониторинга была мышечная ткань и другие маркеры состояния белкового баланса у больных ожирением в динамике лечения (**табл. 2**). В группе А на фоне гипокалорийной диеты у большинства пациентов наблюдалась атрофия височной мышцы, атрофия мышц в области ягодицы, атрофия мышц бедра с функциональными ограничениями — затруднениями при подъеме по лестнице. Для пациентов данной группы типична невозможность выполнять физические упражнения в назначенном объ-

Таблица 1. Состояние жировой ткани у больных ожирением с НАЖБП в динамике лечения

Клинический показатель	Группа А, n=27		Группа В, n=25	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Антропометрическая липидометрия</i>				
Масса тела (кг)	101,3±3,4	95,6±5,2	104,8±3,4	85,1±4,2
ИМТ (кг/м ²)	33,9±1,01	30,1±1,12	34,9±1,18	26,5±1,07
ОТ (см)	112,5±4,8	105,5±6,8	115,9±4,1	89,5±3,6
ОБ (см)	108,6±3,9	101,4±5,6	109,9±4,5	92,3±2,1
КЖС передней поверхности плеча (мм)	17,24±0,92	15,54±2,11	18,32±1,07	6,11±0,4 ^{н)}
КЖС задней поверхности плеча (мм)	19,24±0,92	17,32±3,15	21,13±1,02	10,23±0,8 ^{н)}
КЖС передней поверхности предплечья (мм)	11,15±0,34	9,23±2,11	13,07±0,46	5,12±0,28 ^{н)}
КЖС под нижним углом лопатки (мм)	33,11±2,18	27,88±4,35	35,56±2,87	11,13±0,7 ^{аб) н)}
КЖС на передней поверхности живота (мм)	54,15±2,64	47,58±3,94	57,09±2,55	12,52±1,1 ^{аб) н)}
КЖС переднебугорной поверхности бедра (мм)	29,54±2,11	24,11±3,67	23,98±2,54	16,02±1,5 ^{аб) н)}
КЖС заднебоковой поверхности голени (мм)	15,76±1,97	12,43±2,54	14,92±2,19	9,91±0,81
<i>Эхосоноскопическая липидометрия</i>				
Толщина ПЖ (мм)	48,73±12,48	40,38±19,22	51,18±11,15	20,13±4,32 ^{аб) н)}
Толщина ВЖ (мм)	72,32±7,24	69,83±10,15	74,05±9,41	45,11±5,17 ^{аб) н)}
Толщина ППЖ (мм)	37,43±9,14	34,92±14,45	39,11±8,06	15,62±4,32 ^{аб) н)}

Примечания: ^{н)} — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении до и после лечения в каждой подгруппе;

^{аб)} — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении результатов терапии между подгруппами А и В.

еме с достаточно высоким уровнем энерготрат — феномен снижения толерантности к физическим нагрузкам. Характерна выраженная мышечная слабость и одышка при умеренных физических нагрузках, которые ранее переносились удовлетворительно. Иногда (8 больных) наблюдался феномен сфинктерной несостоятельности — учащенные императивные позывы на мочеиспускание, запоры с увеличением продолжительности акта дефекации. Появлялись отеки и пастозность нижних конечностей (19 пациентов). Потеря жировой и мышечной ткани в сочетании с обеднением коллагенового каркаса дермы и подкожной клетчатки сопровождалась провисанием кожных складок на передней поверхности живота, образованием «крыловидной» складки в области

Таблица 2. Выраженность маркеров белковой недостаточности у больных ожирением в динамике лечения (n)

Клинический показатель	Группа А, n=27		Группа В, n=25	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мышечная слабость	4	27	6	3
Атрофия височной мышцы	5	22	5	0
Атрофия мышц в области ягодиц	3	18	4	2
Атрофия мышц бедра	4	24	2	0
Затруднения при подъеме по лестнице	14	28	12	3
Отказ от физических упражнений	3	19	5	1
Провисание кожных складок	2	27	3	0
Сухость кожи	11	27	7	2
Ломкость волос	6	24	7	5
Пастозность конечностей	5	19	7	2
ОММ (%)	30,14±2,09	29,05±2,77	31,43±1,44	42,37±1,05 ^{аб) н)}

Примечания: ^{н)} — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении до и после лечения в каждой подгруппе;

^{аб)} — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении результатов терапии между подгруппами А и В.

трицепса. Кроме того, у больных группы А снижалась относительная масса мышечной ткани. Таким образом, гипокалорийная диета у больных ожирением и НАЖБП сопровождается усугублением синдрома белковой недостаточности.

Иная ситуация сложилась по результатам 6-месячной терапии у пациентов группы В: отсутствовали стигмы атрофии скелетных мышц, кожи и ее придатков, достаточная толерантность к физическим нагрузкам позволяла соблюдать рекомендуемый высокий уровень физической активности. Следует отметить отсутствие негативных косметических эффектов потери веса — сухости кожи, ломкости волос, провисания кожных складок, пастозности периферических тканей. Объективный характер произошедших изменений в состоянии белкового баланса подтверждает достоверный рост относительной массы мышечных тканей в группе В.

Одной из причин частого отказа от продолжения соблюдения гипокалорийных диет являются негативные эмоциональные и поведенческие изменения, появляющиеся на их фоне (табл. 3). «Вышли» из программы диетических ограничений вследствие нежелания соблюдать и далее рекомендуемый стиль питания в группе А 12 пациентов, в группе В — только 1 пациент.

Оригінальні дослідження

Таблица 3. Эмоциональные и поведенческие особенности больных ожирением в динамике лечения

Клинический показатель	Группа А, n=27		Группа В, n=25	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общая слабость	5	22	7	1
Эмоциональный негативизм	4	19	5	2
Снижение мотивации	6	25	8	2
Снижение физической работоспособности	7	25	5	1
Снижение интеллектуальной работоспособности	4	15	6	3
Неудовлетворенность сном	6	21	3	0
Головные боли	5	11	8	3
Общий дискомфорт	7	24	9	1
Приступы чувства голода	4	18	5	2
Эпизоды гиперфагии	10	21	12	2
Отвращение к диетическим продуктам	9	22	15	3
Навязчивое желание нарушить диету	8	16	9	1
Отказ от диеты		12		1

В группе пациентов, соблюдавших гипокалорийную диету без фармакологической защиты (А), доминировали процессы протеолиза, особенно мышечных тканей, с появлением признаков нарушения азотистого баланса — совокупности симптомов, обусловленных токсическим воздействием избытка азотсодержащих метаболитов на ЦНС. Данный симптомокомплекс практически идентичен клинической картине латентной фазы печеночной энцефалопатии, в этой ситуации возможно применить термин «энцефалопатия голодания». Характерными были общая слабость, общее недомогание, негативизм, снижение мотивации, снижение физической и интеллектуальной работоспособности, неудовлетворенность сном. У многих пациентов появлялись неясные нелокализованные головные боли, ощущение тяжести, «неясности» головы, чувство «общего дискомфорта».

Типичным было нарушение пищевого поведения — утренняя анорексия в сочетании с вечерней гиперфагией. Наблюдалось отвращение к рекомендуемым диетическим блюдам, особенно постному мясу, постной рыбе. Многие отмечали навязчивое желание выйти из режима пищевых ограничений с употреблением сладких, мучных, жирных блюд.

Изучались некоторые гормонально-метаболические показатели крови больных ожирением в динамике лечения (табл. 4). Прежде всего следует обратить внимание на превышающие норму показатели МАУ у пациентов с ожирением и НАЖБП без сопутствующих заболеваний почек и мочевыводящих путей, что можно трактовать как раннее проявление ангиопатических феноменов метаболического синдрома. Еще большее впечатление производит разнонаправленная динамика показателя в сравниваемых группах в результате терапии. В группе А показатель МАУ достоверно увеличивался по истечении 6-месячного срока — гипокалорийная диета в сочетании с белковой недостаточностью оказывала определенный нефротоксический эффект или, во всяком случае, не предотвращала нефротоксического сценария прогрессирования МС. Между тем в группе А показатель МАУ возвращался к нормоальбуминурии — Ларнамин® обеспечивал нефропротективное действие на фоне активации катаболических процессов у худеющих.

Исходно в обеих группах уровень альбумина сыворотки крови был снижен — синдром белковой недостаточности обусловлен и ожирением,

Таблица 4. Гормонально-метаболические показатели крови больных ожирением и НАЖБП (M±m) в динамике лечения

Показатель		Больные ожирением и НАЖБП, n=52	
		подгруппа А, n=27	подгруппа В, n=25
МАУ (мг/сут)	до лечения	112,3±2,6 ^{к)}	109,2±2,9 ^{к)}
	после лечения	166,5±4,2 ^{к)л)}	43,3±2,8 ^{л); а-б)}
Альбумины (%)	до лечения	40,1±2,1 ^{к)}	41,4±2,3 ^{к)}
	после лечения	42,2±1,9 ^{к)}	59,6±0,64 ^{л); а-б)}
НОМА-IR	до лечения	4,11±0,32 ^{к)}	4,25±0,21 ^{к)}
	после лечения	3,75±0,61 ^{к)}	2,12±0,31 ^{л); а-б)}
Кортизол (нмоль/л)	до лечения	512,3±6,4 ^{к)}	510,6±7,0 ^{к)}
	после лечения	489,6±9,6 ^{к)}	407,7±4,4 ^{л); а-б)}
ТПГ (нмоль/л)	до лечения	9,21±0,32 ^{к)}	8,79±0,59 ^{к)}
	после лечения	8,03±0,45 ^{к)}	3,23±0,31 ^{л); а-б)}
ТГ (ммоль/л)	до лечения	2,38±0,21 ^{к)}	2,41±0,28 ^{к)}
	после лечения	2,21±0,15 ^{к)}	1,29±0,13 ^{л); а-б)}
ХС (ммоль/л)	до лечения	6,79±0,18 ^{к)}	6,81±0,2 ^{к)}
	после лечения	6,35±0,21 ^{к)}	5,21±0,37 ^{л); а-б)}
ХС ЛПНП (ммоль/л)	до лечения	4,88±0,29 ^{к)}	4,95±0,23 ^{к)}
	после лечения	4,96±0,21 ^{к)}	3,18±0,21 ^{к)}
ХС ЛПВП (ммоль/л)	до лечения	1,09±0,04 ^{к)}	1,10±0,05 ^{к)}
	после лечения	1,12±0,06 ^{к)}	1,75±0,09 ^{а-б)}

Примечания: ^{к)} — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении с показателями контрольной группы; ^{л)} — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении до и после лечения в каждой подгруппе; ^{а-б)} — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении результатов терапии между подгруппами А и В.

и поражением печени, и неизвестной продолжительностью МАУ. В группе А гипоальбуминемия оставалась практически неизменной, в группе В происходил достоверный возврат к нормоальбуминемии, что можно считать важным моментом коррекции нутритивного статуса. Анализ уровня альбумина в сыворотке крови подтверждает активацию процессов протеосинтеза на фоне длительной терапии Ларнамином.

К началу терапии пациенты группы А и В имели клинические и лабораторные признаки инсулинорезистентности — индекс НОМА-IR превышал контрольные значения. К концу терапии у больных группы А чувствительность тканей к инсулину достоверно не улучшилась, а у пациентов группы В индекс НОМА-IR достиг контрольных значений. Косвенно об устранении (или существенном уменьшении) феномена инсулинорезистентности говорит устранение реактивной гиперкортизолемии, имевшей место на старте исследования в обеих группах.

Высокие уровни ТТГ описываются как феномен относительного гипотиреоза у пациентов с ожирением и отражают замедление окислительно-восстановительных процессов в организме, а также наличие грубых метаболических нарушений в печени и мышцах. У пациентов группы А уровень ТТГ достоверно не изменился — процессы конверсии тиреоидных гормонов в печени и мышцах не изменились. Нормализация уровня ТТГ у пациентов группы В обещает восстановление скорости окислительно-восстановительных процессов в тканях и защитит от возврата ожирения в будущем. Устранение относительного гипотиреоза в группе В сопровождалось устранением дислипидемии: содержание липидных фракций (ТГ, ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) достигало целевых для данного возраста значений. Однако гиполипидемический эффект комбинации Ларнамина и гипокалорийной диеты нельзя считать доказанным, поскольку часть пациентов принимали те или иные гиполипидемические препараты.

Даже при хорошей мотивации процент пациентов, которым удавалось длительно соблюдать рекомендованную гипокалорийную диету и высокий уровень физической активности, невысок. Традиционно к «отказникам» применяют психотерапевтические меры воздействия, направленные на эмоционально-волевую сферу пациентов, с целью повысить мотивацию к снижению веса. Нередко эти меры включают использование негативной информации о возможных катастрофических последствиях ожи-

рения — «информационный стресс» создает новую доминанту. Однако более гуманным способом преодоления проблемы отказа от пищевых ограничений может быть разработка методов медикаментозного сопровождения процесса коррекции веса, которые уменьшают негативные последствия гипокалорийных диет.

Гипокалорийная диета неминуемо сопровождается интенсивными катаболическими процессами. Одновременная редукция жирового и мышечного компартментов сопровождается симптомами эндогенной интоксикации. Интенсивные липолиз и протеолиз вызывают метаболические и клинические отклонения. Для «переклечения» метаболических процессов в направлении управляемых липолиза и протеосинтеза с замещением жировой ткани мышечной необходим фармакологический регулятор с анаболическим эффектом.

Выводы

1. Лечение больных ожирением с НАЖБП с применением Ларнамина и гипокалорийной диеты оказывает многовекторное клиническое действие в виде ряда органотропных протекторных эффектов (нейро-, нефро-, гепато-, мио-, дерматопротекторные).
2. Ларнамин® обеспечивает корректирующее действие на ряд метаболических и гормональных показателей — уменьшает выраженность инсулинорезистентности с вторичной гиперкортизолемией и относительным гипотиреозом.
3. Использование Ларнамина повышает приверженность пациентов к диетическим ограничениям и двигательным нагрузкам.

Список использованной литературы

1. Yach D. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes / D. Yach, D. Stuckler, K.D. Brownell // Nat. Med. — 2006. — Vol. 12, № 1. — P. 62-66.
2. Runge C.F. Economic consequences of the obese / C.F. Runge // Diabetes. — 2007. — Vol. 56, № 11. — P. 2668-2672.
3. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity / F.K. Friedenberg, M. Xanthopoulos, G.D. Foster, J.E. Richter // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 103, № 8. — P. 2111-2122.
4. A prospective study of weight change and systemic inflammation over 9 years / A.W. Fogarty, C. Glancy, S. Jones [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 87. — P. 30-35.
5. Outcome of morbid obesity in the intensive care unit / M. Yaegashi, M. Zuriqat, S. Noack [et al.] // J. Intensive Care Med. — 2005. — Vol. 20. — P. 147-154.
6. Does body mass index affect infection-related outcomes in the intensive care unit? / R.L. Smith, T.W. Chong, T.L. Hedrick [et al.] // Surg. Infect. — 2007. — Vol. 8. — P. 581-588.
7. Oliveros H. Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis / H. Oliveros, E. Villamor // Obesity. — 2008. — Vol. 16. — P. 515-521.

Оригінальні дослідження

8. Short-term weight change and the incidence of diabetes in the midlife / D. Mishra, G. Carrigan, J. Brown [et al.] // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — P. 1418-1424.
9. Obesity and pulmonary complications in critically injured adults / L.A. Dossett, D. Heffernan, M. Lightfoot [et al.] // *Chest*. — 2008. — Vol. 134. — P. 974-980.
10. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis the Dallas Heart Study / R. See, S. Abdullah, D. McGuire [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50. — P. 752-759.
11. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: the HUNT Study / B.O. Asvold, T. Bjoro, T.I. Nilsen [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168, № 8. — P. 855-860.
12. Akinnusi M.E. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis / M.E. Akinnusi, L.A. Pineda, A.A. El Solh // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36, № 1. — P. 151-158.
13. Mullen J.T. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients undergoing nonbariatric general surgery / J.T. Mullen, D.W. Moorman, D.L. Davenport // *Ann Surg.* — 2009. — Vol. 250. — P. 166-172.
14. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review / R.D. Stevens, D.W. Dowdy, R.K. Michaels [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2007. — Vol. 33. — P. 1876-1891.
15. Reid C.L. Muscle wasting and energy balance in critical illness / C.L. Reid, I.T. Campbell, R.A. Little // *Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 23. — P. 273-280.
16. Burn injury impairs insulin-stimulated Akt/PKB activation in skeletal muscle / H. Sugita, M. Kaneki, M. Sugita [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 288. — P. E585-591.
17. Vanhorebeek I. Molecular mechanisms behind clinical benefits of intensive insulin therapy during critical illness: glucose versus insulin / I. Vanhorebeek, L. Langouche // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* — 2009. — Vol. 23. — P. 449-459.
18. Short-term protein intake and stimulation of protein synthesis in stunted children with cystic fibrosis / V.G. Geukers, J.H. Oudshoorn, J.A. Taminiu [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 81. — P. 605-610.
19. Amino acid administration to premature infants directly after birth / F.W. te Braake, C.H. van den Akker, D.J. Wattimena [et al.] // *J. Pediatr.* — 2005. — Vol. 147. — P. 457-461.
20. Reynolds R.M. Achieving positive protein balance in the immediate postoperative period in neonates undergoing abdominal surgery / R.M. Reynolds, K.D. Bass, P.J. Thureen // *J. Pediatr.* — 2008. — Vol. 152. — P. 63-67.
21. Effects of early amino acid administration on leucine and glucose kinetics in premature infants / C.H. van den Akker, F.W. te Braake, D.J. Wattimena [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2006. — Vol. 59. — P. 732-735.
22. Positive energy balance is associated with accelerated muscle atrophy and increased erythrocyte glutathione turnover during 5 wk of bed rest / G. Biolo, F. Agostini, B. Simunic [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 88. — P. 950-958.
23. Dickerson R.N. Hypocaloric enteral tube feeding in critically ill obese patients / R.N. Dickerson, K.J. Boschert, K.A. Kudsk // *Nutrition.* — 2002. — Vol. 18. — P. 241-246.
24. Dickerson R.N. Hypocaloric feeding of obese patients in the intensive care unit / R.N. Dickerson // *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care.* — 2005. — Vol. 8. — P. 189-196.
25. Dickerson R.N. Hypocaloric, high-protein nutrition therapy in older vs younger critically ill patients with obesity / R.N. Dickerson, T.L. Medling, A.C. Smith // *Jpn. J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2013. — Vol. 37, № 3. — P. 342-351.
26. Pharmacological study of L-ornithine L-aspartate / A. Shioya, K. Kuraisi, M. Kakimoto, Y. Tamama // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1964. — Vol. 14. — P. 201-214.
27. Aspartate-ornithine granules in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial / L.Y. Tian, L.G. Lu, C.W. Tang [et al.] // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* — 2013. — Vol. 21, № 7. — P. 528-532.
28. Soarez P.C. A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment / P.C. Soarez, A.C. Oliveira, J. Padovan // *Arq. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 46, № 3. — P. 241-247.
29. Грюнграйфф К. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени / К. Грюнграйфф, Й. Ламберт-Бауманн // *Сучасна гастроентерологія*. — 2008. — № 2. — С. 59-67.
30. Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита / М.Ф. Осипенко, А.В. Редькина, Е.К. Бикбулатова [и др.] // *Consilium Medicum. Гастроентерология*. — 2010. — № 2. — С. 1-12.
31. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени / С.Г. Бурков, А.Г. Арутюнов, С.А. Годунова [и др.] // *Consilium Medicum. Гастроентерология*. — 2010. — № 2. — С. 43-47.
32. Кравчун Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: клиника, диагностика, терапия / Н.А. Кравчун, О.В. Земляничина, О.В. Тяжелова // *Ліки України*. — 2012. — № 3-4 (1). — С. 17-20.
33. Сергієнко Л.П. Спортивна метрологія: теорія і практичні аспекти: Підручник / Л.П. Сергієнко. — К.: КНТ, 2010. — 776 с.

(Надійшла до редакції 14.09.2015 р.)

Ларнамін® — «препарат супроводу» у хворих з ожирінням на етапі зниження маси тіла**Л.В. Журавльова, Т.А. Моїсєєнко**

Харківський національний медичний університет

Резюме. Досліджували системні ефекти тривалого дотримання пацієнтами з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) гіпокалорійної дієти та впливу препарату Ларнамін® із гепатопротекторною, анаболічною, дезінтоксикаційною активністю на стерпність гіпокалорійних дієт протягом 6 місяців. Обстежили 52 чоловіків середнього віку (45-59 років), хворих на ожиріння з ознаками метаболічного синдрому, в яких діагностували НАЖХП. До групи А увійшли 27 пацієнтів, які дотримували гіпокалорійної дієти. Група В налічувала 25 пацієнтів, які протягом 6 місяців одночасно з дотриманням дієтологічних рекомендацій приймали перорально препарат Ларнамін® у вигляді саше в дозі 9 г на добу. Програма обстеження містила визначення в сироватці крові рівня інсуліну, глюкози (з обчислюванням показника НОМА-IR), кортизолу, тиреотропного гормону, загального холестерину (ХС), ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів, МАУ. Проводилось ультразвукове дослідження нирок, печінки, жовчного міхура, щитоподібної залози, товщини вісцерального жиру, периперитонеального жиру, підшкірного жиру. Динаміка жирового компартмента тіла оцінювалась за допомогою антропометричної ліпідометрії – вимірювання товщини шкірно-жирових складок у стандартних індикаторних зонах. Розраховували за антропометричними даними відносну м'язову масу тіла.

Тривала гіпокалорійна дієта у хворих на ожиріння та НАЖХП супроводжується наростанням синдрому білкової недостатності – знижується відносна маса м'язової тканини і стерпність фізичних навантажень, з'являються ознаки атрофії скелетних м'язів, шкіри та її придатків, розвивається «енцефалопатія голодування» (слабкість, втомлюваність, негативізм, зниження мотивації, фізичної та інтелектуальної працездатності, інсомнія). Зберігається стійка мікроальбумінурія, гіпоальбумінемія, підвищене значення НОМА-IR, рівнів кортизолу, тиреотропного гормону, гіпердисліпідемія.

Дотримання гіпокалорійної дієти й одночасне приймання саше Ларнамін по 9 г/добу здійснює низку органотропних протекторних ефектів (нейро-, нефро-, гепато-, міо-, дерматопротективний). Ларнамін® зменшував вираженість інсулінорезистентності з вторинною гіперкортизолемією і відносним гіпотиреозом. Використання Ларнамін підвищує схильність пацієнтів до дієтичних обмежень та фізичних навантажень.

Ключові слова: ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпокалорійна дієта, зниження маси тіла.

Larnamin® – «maintenance drug» in obese patients at the stage of weight loss

L.V. Zhuravlyova, T.A. Moiseyenko

Kharkiv National Medical University

Summary. The systemic effects of long-term hypocaloric diet in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) were studied as well as the influence of Larnamin medication, which possesses hepatoprotective, anabolic, detoxification properties on toleration of hypocaloric diet for a long period (6 months). A total of 52 middle-aged men (45-59 years) were examined, all of them were obese with signs of metabolic syndrome and confirmed NAFLD. Group A consisted of 27 patients on hypocaloric diet. Group B consisted of 25 patients who met dietary recommendations for 6 months and in the same time had taken Larnamin medication orally, sachets, dosage of 9 grams a day. The examination program included determination of serum levels of insulin, glucose (with the calcu-

lation of the HOMA-IR index), cortisol, thyroid-stimulating hormone, total cholesterol (TC), HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, and microalbumin in the urine. An ultrasonography of the kidneys, liver, gall bladder, thyroid gland was performed along with the calculation of visceral fat thickness, preperitoneal fat thickness, subcutaneous fat thickness. The dynamics of body fat component was assessed by anthropometric lipid measuring – evaluation of the skinfold thickness at the standard indicator zones. The relative lean body mass was calculated according to the anthropometric data.

Prolonged hypocaloric diet in obese patients with NAFLD is accompanied by worsening of the protein deficiency syndrome – reduction of the relative weight of muscle tissue and physical exercise tolerance, signs of atrophy of skeletal muscles, skin and its derivatives, development of «fasting encephalopathy» (weakness, malaise, negativism, decreased motivation, impaired physical and mental work capacity, insomnia). Also a persistent microalbuminuria, hypoalbuminemia, dyslipidemia, increased values of HOMA-IR index were found in such patients as well as elevated levels of cortisol and thyroid-stimulating hormone.

Compliance with hypocaloric diet and simultaneous reception of the Larnamin sachets 9 g/day has a number of protective effects (neuro-, nephro-, hepato-, myocardio-, dermatoprotective). Larnamin reduces the severity of insulin resistance with secondary hypercortisolemia and relative hypothyroidism. The usage of Larnamin improves patients' adherence to dietary restrictions and physical exercise.

Keywords: obesity, nonalcoholic fatty liver disease, hypocaloric diet, weight loss.

Рівень оксиду азоту та активність його синтаз у тканині щитоподібної залози пацієнтів із хворобою Грейвса

О.В. Калініченко,
Т.М. Мишуніна,
М.Д. Тронько,
Л.Ю. Зурнаджи

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

Резюме. Досліджено рівень метаболітів оксиду азоту та активність його синтаз (конститутивної та індукційної, NOS та iNOS) у тканині щитоподібної залози осіб із хворобою Грейвса. Встановлено вищий рівень метаболітів оксиду азоту в тканині дифузного токсичного зоба порівняно з таким у незмінній тканині щитоподібної залози хворих із вузловою евтиреоїдною патологією, який не залежав від особливостей фолікулярної будови тканини, вираженості гіперпластичного процесу або тиреоїдиту, наявності фіброзно-склеротичних змін строми, а також величини перевищення об'єму залози понад вікову норму. У тканині залози за тяжкої форми хвороби відсутні значні зміни рівня метаболітів оксиду азоту, тоді як за середньої тяжкості перебігу він збільшений більше ніж удвічі. Активність NOS у тканині дифузного токсичного зоба підвищено лише за наявності осередкового тиреоїдиту та в тканині макрофолікулярної будови, тоді як статистично значуще збільшення активності iNOS підтверджено в патологічно змінній тканині за наявності супутнього тиреоїдиту, осередкової гіперплазії тиреоїдного епітелію, в тканині залози хворих із збільшенням її об'єму в межах до 300% понад норму та в залозі хворих із середньою тяжкістю перебігу хвороби; воно не залежить від особливостей фолікулярної будови тканини та наявності фіброзно-склеротичних змін строми. Індукція iNOS відсутня в разі реєстрації вираженого гіперпластичного процесу, за значного перевищення об'єму залози (300-800% понад норму) та в залозі хворих із тяжкою формою хвороби Грейвса. Зміни функціонального стану системи оксиду азоту, який поєднує властивості активного радикалу з функціями сигнальної молекули та медіатора, в тканині дифузного токсичного зоба можуть асоціюватися як зі збільшеною активністю залози, наявністю запальних або автоімунних процесів, так і з порушенням функції ендотелію тиреоїдних судин, а також механізмів регуляції проліферації та загибелі клітин щитоподібної залози.

Ключові слова: оксид азоту, конститутивна та індукційна синтази оксиду азоту, щитоподібна залоза, хвороба Грейвса.

Оксидативний стрес є визнаним чинником патогенезу багатьох патологічних станів і захворювань. Сьогодні широко досліджується теорія, яка стверджує, що активні радикали азоту — це більш по-

тужні окисники, ніж активні радикали кисню, тому нітро-оксидативний стрес є основним у механізмі пошкодження клітин і тканин [1-3]. Натомість деякі дослідники дотримують думки, що активні радикали азоту є лише підмножиною активних радикалів кисню [4], і важко відокремити дію перших від дії других, бо вони відіграють важливу роль у реалізації нормальних фізіологічних процесів [5].

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

© О.В. Калініченко, Т.М. Мишуніна, М.Д. Тронько, Л.Ю. Зурнаджи

Серед активних радикалів азоту основним є оксид азоту (NO) — поліфункціональний біологічний посередник у клітинах усіх органів і тканин людини та тварин [6]. Він ініціює функції розвитку та велику кількість захисних і гомеостатичних механізмів шляхом безпосередньої дії або активації внутрішньоклітинної сигналізації [5, 7]. Існуючі в літературі дані дозволили навіть висунути ідею, що оксид азоту є гормоном, який після свого синтезу в тканинах стабілізується й транспортується до клітин-мішеней у вигляді нітриту та/або нітрозотіолів [6, 8].

Оксид азоту синтезується в усіх тканинах, а система його генерації є надзвичайно чутливою та швидко реагує на зміни, що відбуваються в організмі. Конститутивні форми синтаз оксиду азоту (сNOS, ендотеліальна та нейрональна) забезпечують його синтез у фізіологічних умовах, тоді як індукцйбельна форма ферменту (іNOS) є неактивною та активується у відповідь на дію патогенних стимулів [9, 10]. З огляду на важливу роль оксиду азоту в регуляції діяльності власне усіх клітин, органів, систем і в цілому життєдіяльності організму можна вважати, що як надлишок, так і нестача генерації цієї молекули можуть бути значущими в патогенезі багатьох захворювань. Зокрема, одним із механізмів розвитку останніх є участь оксиду азоту та продуктів його взаємодії з активними радикалами кисню в механізмах активації або гальмування апоптозної загибелі клітин [10-12].

Значний інтерес має визначення участі оксиду азоту в патогенезі захворювань щитоподібної залози, адже утворення надвисоких концентрацій активних форм кисню є нормальним фізіологічним явищем у синтезі тиреоїдних гормонів [13], а наявність спільних мішеней у дії радикальних форм кисню й оксиду азоту припускає існування регуляції дихання мітохондрій за участю останнього [10].

У мітохондріях, зокрема, оксид азоту діє як фізіологічний месенджер, що модулює швидкість транспорту електронів через компоненти електронотранспортного ланцюга мітохондрій, а в реакції оксиду азоту та активного радикалу кисню утворюється пероксинітрит, який є потужним оксидантом [10, 14]. Саме оксидативний стрес та порушення функції антиоксидантних систем розглядають як один із центральних механізмів розвитку не лише вузлових, запальних і онкологічних, але й аутоімунних захворювань щитоподібної залози, що супроводжуються, зокрема, порушенням синтезу тиреоїдних гормонів [15-18].

Встановлено тісний взаємозв'язок між функціональним станом щитоподібної залози та метаболізмом оксиду азоту в організмі, що дозволило вважати

останній однією з ключових ланок серцево-судинних ускладнень за гіпертиреозу; причому активність синтаз, які є мішенями для тиреоїдних гормонів [19], підвищено у більшості тканин, пов'язаних із контролем кров'яного тиску [20]. Дефіцит оксиду азоту, який виникає на тлі введення блокаторів сNOS, не впливав на рівень тиреоїдних гормонів у крові інтактних щурів [8], але попереджував активацію системи гіпофіз — щитоподібна залоза, що спостерігалася за умов введення ендотоксину [21]. Сеанс електромагнітного опромінення, який змінює діяльність NO-системи, цілком нормалізував порушену іммобілізаційним стресом функцію щитоподібної залози експериментальних тварин [22].

Водночас стан NO-системи власне у щитоподібній залозі за патології, що супроводжується зміною тиреоїдного стану, досліджено вкрай недостатньо, хоча встановлено, що оксид азоту регулює в залозі не лише локальний кровообіг [23]: експресію мРНК конститутивної сNOS, крім ендотеліальних клітин, реєструють також і в тиреоцитах [24, 25]. Показано, що експресія мРНК сNOS є значно вищою в тканині залози пацієнтів із гіпертиреозом порівняно з такою в пацієнтів із незміненою функцією залози та, надто, в пацієнтів із гіпотиреозом [24]. Припускають, що роль оксиду азоту, який безпосередньо синтезується у фолікулярних клітинах, пов'язано зі змінами функції залози або інтенсивністю проліферативних процесів у ній. Так, за результатами дослідження механізмів участі оксиду азоту в регуляції функції щитоподібної залози встановлено, що він гальмує активність тиреоїдної пероксидази та експресію мРНК тиреоглобуліну, є негативним сигналом для ТТГ-стимульованого поглинання йоду й експресії тиреоїдспецифічних генів [26-28].

Мета роботи — дослідження рівня метаболітів оксиду азоту та активності його синтаз (сNOS та іNOS) у тканині щитоподібної залози хворих із хворобою Грейвса.

Матеріали та методи

Досліджено 26 зразків тканини щитоподібної залози, отриманих від пацієнтів із хворобою Грейвса; групу порівняння становили 17 зразків незміненої позавузлової тканини нормофолікулярної будови від хворих з евтиреоїдною вузловою патологією щитоподібної залози.

Тканину щитоподібної залози промивали охолодженим фізіологічним розчином, зважували, подрібнювали та гомогенізували в 10-кратному об'ємі середовища такого складу: цукроза — 250 ммоль/л, трис-НCl-буфер — 20 ммоль/л, натрієва сіль етилендіамін-тетраоцтової кислоти — 1 ммоль/л (pH 7,4).

Оригінальні дослідження

Вміст метаболітів оксиду азоту (суму нітрит- і нітрат-аніонів) визначали в гомогенатах тканини щитоподібної залози спектрофотометричним методом за розвитком забарвлення в реакції діазотування нітритом сульфаніламиду, який входить до складу реактиву Гріса [29]. Для відновлення нітрат-аніону до нітрит-аніону в ході кольорової реакції в проби додавали хлорид кадмію до кінцевої концентрації 2,5%. Інтенсивність забарвлення визначали на спектрофотометрі (JanWay, Великобританія) з довжиною хвилі 540 нм. Для побудови калібрувальної кривої використовували водний розчин нітриту натрію (1 моль/л). Рівень метаболітів оксиду азоту виражали в нмоль нітриту/ мг білка.

Активність cNOS визначали за кількістю утворених під час інкубації метаболітів оксиду азоту, вміст яких встановлювали, як описано вище. Інкубаційна суміш об'ємом 1 мл містила (в ммоль/л): фосфатний буфер (pH 7,4) — 50, хлорид натрію — 1, хлорид кальцію — 2, нікотинаміндифосфат відновлений — 1, L-аргінін — 2,2, а також 1-2 мг білка гомогенату [30]. Час інкубації становив 60 хв. Для визначення активності iNOS до складу інкубаційної суміші замість хлориду кальцію для зв'язування ендogenous Ca²⁺ додавали етиленгліколь-тетраацетат у кінцевій концентрації 4 ммоль/л. Активність ферментів виражали в нмоль нітриту/(год • мг білка).

Вміст білка у гомогенатах тканини щитоподібної залози визначали за однією з модифікацій загальноприйнятого методу Лоурі, після осадження білків у пробах рівним об'ємом трихлороцтової кислоти [31].

Під час оцінки отриманих даних враховували висновки патолога щодо патоморфологічних особливостей тканини дифузного токсичного зоба, клінічні дані та результати досліджень рівня тиреоїдних гормонів у крові пацієнтів.

Отримані дані наведено в таблиці у вигляді $M \pm m$, опрацьовано статистично з використанням критерію t-Стюдента (P_t) і непараметричного критерію U Вілкоксона-Манна-Уїтні (P_U). Критичний рівень значущості приймали за 0,05. На проведення досліджень отримано дозвіл від Комітету з біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Результати та їх обговорення

Рівень метаболітів оксиду азоту в тканині дифузного токсичного зоба від хворих із хворобою Грейвса виявився майже вдвічі більшим за такий у незмінній тканині щитоподібної залози хворих

із вузловою евтиреоїдною патологією (табл. 1), що збігається з нечисленними даними літератури [32]. Це підвищення не залежало від особливостей фолікулярної будови тканини, вираженості гіперпластичного процесу або тиреоїдиту, наявності фіброзно-склеротичних змін строми, а також величини збільшення залози понад вікову норму. Відсутність значних змін (підвищення на 31%, $p > 0,1$) рівня метаболітів оксиду азоту відзначено в тканині залози пацієнтів із хворобою Грейвса тяжкої форми, тоді як за середньої тяжкості перебігу він був суттєво збільшеним (у 2,3 раза).

Отже, отримані результати збігаються з відомими в літературі про активацію утворення

Таблиця 1. Вміст метаболітів оксиду азоту та активність NO-синтаз у незмінній тканині щитоподібної залози та тканині дифузного токсичного зоба ($M \pm m$)

Тканина	Вміст метаболітів NO, нмоль NO ₂ /мг білка	Активність cNOS, нмоль NO ₂ /(год • мг білка)	Активність iNOS, нмоль NO ₂ /(год • мг білка)
Незмінена (17)	2,65±0,36	10,3±1,5	6,7±0,7
Дифузний токсичний зоб (26), у т.ч.:	4,85±0,62 *	14,5±2,4	11,9±1,6 *
мікрофолікулярної будови (13)	4,03±0,79	12,5±2,5	11,4±1,9 *
макрофолікулярної будови (6)	5,15±1,35	22,4±6,7 **	12,6±4,1
гетерофолікулярної будови (7)	5,96±1,45 *	11,3±2,4	11,4±3,5
з осередковою гіперплазією (20)	4,36±0,76 *	14,6±2,4	13,6±1,9 *
з вираженою гіперплазією (6)	5,08±1,09 *	13,9±5,3	6,4±1,4 †
з осередковим тиреоїдитом (12)	4,77±0,90 *	18,6±4,0 **	11,1±1,9 *
з вираженим тиреоїдитом (14)	5,12±0,85 *	10,8±1,8	12,6±2,5 *
без фіброзних змін строми (15)	4,80±0,88 *	15,5±3,5	10,9±2,2
із фіброзними змінами строми (11)	5,18±0,82 *	12,0±2,0	13,3±2,3 *
з перевищенням об'єму залози:			
до 300% (20)	5,70±1,15 *	14,0±2,7	12,4±2,0 *
понад 300% (6)	4,91±0,63 *	10,6±2,8	7,7±2,6 †
середня тяжкість хвороби (16)	6,19±0,98 *	14,1±3,4	14,9±2,2 *
тяжка форма хвороби (10)	3,49±0,45 †	11,7±2,2	7,1±1,2 †

Примітка: *, ** — вірогідна різниця з показником незмінної тканини (P_t і P_U відповідно); † — вірогідна різниця з показником тканини з осередковою гіперплазією (P_t); ‡ — вірогідна різниця з показником тканини з перевищенням об'єму залози до 300% (P_U); † — вірогідна різниця з показником тканини за тяжкої форми хвороби (P_t); у дужках — кількість спостережень.

оксида азоту в тканині щитоподібної залози хворих із гіпертиреозом [24, 32]. Слід зазначити, що пацієнти із хворобою Грейвса, тканину щитоподібної залози яких було досліджено в роботі, тривалий час приймали тиреостатики з метою корекції тиреоїдного статусу, але така терапія не привела до регресії захворювання, що і вимагало хірургічного втручання. Дослідження рівня тиреоїдних гормонів у крові пацієнтів показало, що, хоча після такої терапії концентрація тироксину в крові пацієнтів ($15,2 \pm 2,3$ пкмоль/л) не виходила за межі референтних значень ($11,5-23$ пкмоль/л), середній рівень активного трийодтироніну в крові ($6,7 \pm 2,1$ пкмоль/л) залишався дещо вищим за верхню межу референтних величин ($2,5-5,8$ пкмоль/л). Отже, дійсно, вищий рівень метаболітів оксиду азоту в тканині щитоподібної залози може бути частково пов'язаний зі збільшеною її функціональною активністю, а також з наявністю тиреоїдиту (див. табл. 1). Як дані літератури [33], так і результати власних спостережень [34] свідчать про зростання рівня метаболітів оксиду азоту в тканині щитоподібної залози за хронічного тиреоїдиту.

Зазначений висновок про активацію утворення оксиду азоту в тканині щитоподібної залози хворих із гіпертиреозом ґрунтується на даних про підвищення експресії мРНК cNOS [24]. У даному дослідженні активність cNOS у тканині дифузного токсичного зоба суттєво не відрізнялася від такої в тканині залози за її евтиреоїдного стану (див. табл. 1). Не встановлено також залежності між величиною активності cNOS і клінічними та патоморфологічними характеристиками захворювання, за винятком вищої активності ферменту в тканині дифузного токсичного зоба макрофолікулярної будови та за осередкового тиреоїдиту. Цікаво, що саме за цих характеристик зареєстровано суттєвіше підвищення активності cNOS у позавузловій тканині щитоподібної залози хворих із вузловою евтиреоїдною патологією за наявності тиреоїдиту [34]. З огляду на те, що утворення оксиду азоту під дією cNOS насамперед відбувається у судинному ендотелії [9, 20], ми припустили, що виявлене підвищення активності cNOS у тканині з макрофолікулярною будовою на тлі тиреоїдиту може свідчити про значніші порушення функції ендотелію тиреоїдних судин саме за такої її будови [34]. Відомо, що за хвороби Грейвса також має місце дисфункція ендотелію судин щитоподібної залози [35], тому подібне припущення можна висловити і для цієї органоспецифічної аутоімунної патології за наявності супутнього тиреоїдиту.

Водночас відсутність суттєвих змін активності cNOS у тканині щитоподібної залози пацієнтів із хворобою Грейвса можна пояснити певним позитивним впливом на стан ендотелію тиреоїдних судин попередньої терапії, наслідком якої є нормалізація вмісту тиреоїдних гормонів.

Невідповідність між змінами рівня оксиду азоту (за рівнем метаболітів) та активності конститутивного ферменту, що його генерує, може бути пов'язаною з участю цієї молекули в різноманітних внутрішньоклітинних реакціях, створенні різних за об'ємом депо, зокрема за умов включення оксиду азоту в динітрозильні комплекси із залізом або в S-нітрозотіоли [10], а також залученням інших шляхів її утворення, в т.ч. у нітрит-редуктазній реакції, яка активується за дефіциту кисню [36, 37]. Питання щодо реалізації цих механізмів у щитоподібній залозі за її патології залишається невивченим. Крім того, відомо, що конститутивна кальційзалежна cNOS, яка синтезує оксид азоту у фізіологічних концентраціях у дискретному режимі невеликими порціями у ті проміжки часу, коли в синтезуючій клітині підвищується концентрація Ca^{2+} , є менш потужним ферментом, ніж кальцій-незалежна iNOS, яка, як правило, індукується цитокінами [9, 10].

Активність iNOS у тканині дифузного токсичного зоба пацієнтів із хворобою Грейвса було збільшено вдвічі (див. табл. 1), і це загалом більше відповідає встановленим змінам рівня метаболітів оксиду азоту. Добре відомо, що за хвороби Грейвса тканину щитоподібної залози інфільтровано лімфоцитами, які експресують прозапальні цитокіни. Крім того, і самі тиреоцити за цієї органоспецифічної патології (на відміну від здорової залози) також продукують низку цитокінів. Останні, зокрема інтерферони, чинник некрозу пухлин, інтерлейкін-1 і надто їх комбінації індукують iNOS [38]. Участь оксиду азоту в розвитку запалення є відомою [39]. Дані літератури [40] і результати власних спостережень [34] свідчать про підвищення активності iNOS у тканині щитоподібної залози за її лімфоїдної інфільтрації, як і за хронічного тиреоїдиту.

Підвищення активності iNOS у тканині дифузного токсичного зоба не залежить (як і рівень метаболітів оксиду азоту) від характеру її фолікулярної будови, ступеня тиреоїдиту, наявності або відсутності склеротично-фіброзних змін стромы. Статистично значуще збільшення активності ферменту підтверджено у патологічно змінній тканині за наявності осередкової гіперплазії тиреоїдного епітелію, в тканині залози хворих за її збільшення в межах до 300% понад норму та в залозі хворих

Оригінальні дослідження

із середньою тяжкістю перебігу хвороби. Водночас індукція iNOS відсутня в тканині дифузного токсичного зоба за наявності вираженого гіперпластичного процесу, за значного перевищенні об'єму залози (300-800%) та в залозі пацієнтів із тяжкою формою хвороби Грейвса (див. табл. 1).

Останні дані є дещо несподіваними. Аналізуючи їх, ми можемо лише будувати певні припущення. Так, встановлено, що хронічна або тяжка гіпоксія гальмує синтез оксиду азоту, адже для ферментативного окислення аргініну потрібен кисень. За його дефіциту активується потужніший нітритредуктазний компонент ланцюга метаболічних перетворень оксиду азоту, пов'язаний із гемовмісними білками [36, 37]. Отже, можна припустити, що в пацієнтів із тяжкою формою хвороби Грейвса, за якої можливо виникнення локальної тканинної гіпоксії внаслідок значної гіперплазії та гіпертрофії щитоподібної залози, синтез оксиду азоту під дією iNOS гальмується, а його вміст підтримується за рахунок прямого відновлення нітриту до оксиду азоту в присутності гемопротейнів.

Відомо, що одним із потенційних механізмів, які можуть призводити до зниження рівня оксиду азоту, є його підвищений розпад унаслідок надмірної продукції супероксиду. Супероксидний аніон елімінує оксид азоту, внаслідок чого утворюється пероксинітрит, сильний окисник, який може викликати значні порушення у функціонуванні клітин, зокрема мітохондріальну дисфункцію [11, 14]. Остання є одним із ключових механізмів, що призводить до загибелі клітини шляхом апоптозу або некрозу. Щодо можливості існування такого сценарію стосовно щитоподібної залози встановлено, що тривалий тиреотоксикоз, який супроводжується значним оксидативним стресом, призводить до зниження в крові вмісту оксиду азоту у зв'язку з підвищенням інтенсивності його перетворення на пероксинітрит [41].

З огляду на це певний інтерес мають дані щодо встановленої негативної за характером залежності активності iNOS і величини перевищення об'єму щитоподібної залози пацієнтів із хворобою Грейвса понад вікову та статеву норму ($\delta = -0,45$, $p < 0,01$; **рисунк**) і позитивного зв'язку між ступенем збільшення об'єму залози та величиною активності каспази-3, що було встановлено нами раніше і розглядалося як доказ можливої активації (за збільшення об'єму залози) каспазозалежного шляху загибелі тиреоцитів [42]. Незважаючи на сталий висновок, що на відміну від аутоімунного тиреоїдиту тиреоцити за дифузного токсичного зоба є захищеними від загибелі [43, 44], в літера-

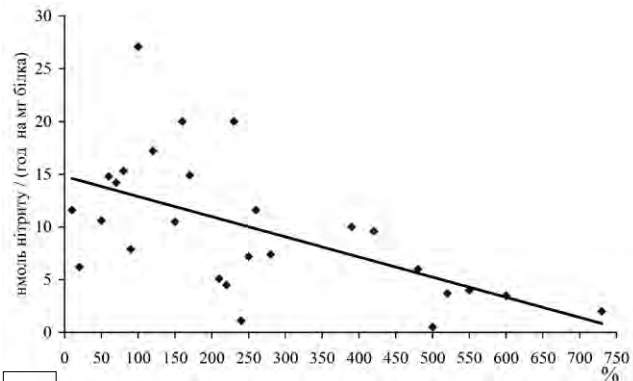


Рис. Взаємозв'язок між активністю iNOS у гомогенатах тканини та перевищенням об'єму щитоподібної залози пацієнтів із хворобою Грейвса. За віссю абсцис — відсоток перевищення об'єму залози понад вікову норму, за віссю ординат — активність iNOS.

турі є дані про вищу кількість апоптозних клітин у тканині залози пацієнтів із хворобою Грейвса, ніж у тканині здорової залози [45]. Отже, підвищення рівня пероксинітриту, що, на думку багатьох, є пусковим моментом ініціації мітохондріального шляху апоптозу та активації каспазного каскаду [11], за умов значного збільшення об'єму залози може призводити до активації активності каспази-3. З іншого боку, за зниження рівня оксиду азоту (що показано за рівнем його метаболітів, див. табл. 1) у тканині дифузного токсичного зоба пацієнтів із тяжкою формою хвороби порівняно з рівнем метаболітів у тканині залози пацієнтів із хворобою Грейвса середньої тяжкості може мати місце зменшення прямого блокуючого впливу оксиду азоту на каспази через зменшення їх нітрозилювання [11, 12] та, отже, активація останніх. Який із цих імовірних механізмів має місце насправді в тканині щитоподібної залози за тяжкої форми хвороби Грейвса, невідомо.

Слід зробити ще одне зауваження. Останнім часом з'явилися дані про існування статевих відмінностей величини окисно-відновного балансу в тиреоцитах, а саме: для щитоподібної залози самиць щурів характерний більший рівень утворення перекису водню та послаблений ферментативний антиоксидантний захист порівняно із залозою самців, що пов'язують із прямою дією естрогенів [15]. Крім того, естрогени можуть прямо впливати на експресію cNOS [25]. Ми не мали змоги провести аналіз досліджених параметрів у повному обсязі через невелику кількість хворих чоловічої статі, тканину щитоподібної залози яких було досліджено. Проте встановлено, що рівень метаболітів оксиду азоту та активність його синтаз у позаузловій незмінній тканині щитоподібної залози хворих різної статі суттєво не різнився (**табл. 2**). Водночас у тканині залози жінок із хворобою Грейвса рівень

Таблиця 2. Вміст метаболітів оксиду азоту та активність NO-синтази у незмінній тканині щитоподібної залози та тканині дифузного токсичного зоба пацієнтів різної статі (M±m)

Тканина	Вміст метаболітів NO, нмоль NO ₂ /мг білка	Активність cNOS, нмоль NO ₂ /(год • мг білка)	Активність iNOS, нмоль NO ₂ /(год • мг білка)
Жінки			
Незмінена (13)	2,39±0,41	11,0±1,9	6,3±1,5
Дифузний токсичний зоб (22)	4,84±0,74 *	15,2±2,4	12,8±1,9 *
Чоловіки			
Незмінена (4)	3,40±0,67	7,9±1,4	6,7±0,9
Дифузний токсичний зоб (4)	4,65±1,05	10,4±4,4	7,1±1,2

Примітка: * — вірогідна різниця з показником незміненої тканини.

метаболітів оксиду азоту та активність iNOS були суттєво вищими за такі в тканині порівняння, чого не спостерігали в тканині щитоподібної залози хворих чоловіків. Безумовно, ці попередні дані вимагають підтвердження та детального аналізу.

Отже, зміни функціонального стану системи оксиду азоту в тканині дифузного токсичного зоба пацієнтів із хворобою Грейвса можуть асоціюватися як зі збільшеною активністю залози, наявністю запальних або аутоімунних процесів, так і з порушенням функції ендотелію тиреоїдних судин, а також механізмів регуляції проліферації та загибелі клітин щитоподібної залози. Така багатоспрямованість залучення оксиду азоту до низки фундаментальних процесів, що складають підґрунтя патогенезу хвороби Грейвса, відповідає вже загальноновизнаній думці про поліфункціональність цієї молекули з властивостями активного радикалу, сигнальної молекули та медіатора.

Список використаної літератури

- Korkmaz A., Manchester L. Reactive nitrogen species; devastating intracellular players and melatonin as a defender // J. Exp. Integr. Med. — 2011. — Vol. 1, № 2. — P. 63-65.
- Valez V., Cassina A., Batinic-Haberle I., Kalyanaraman B., Ferrer-Sueta G., Radi R. Peroxynitrite formation in nitric oxide-exposed submitochondrial particles: detection, oxidative damage and catalytic removal by Mn-porphyrins // Arch. Biochem. Biophys. — 2013. — Vol. 529, № 1. — P. 45-54.
- Liaudet L., Rosenblatt-Velin N., Pacher P. Role of peroxynitrite in the cardiovascular dysfunction of septic shock // Curr. Vasc. Pharmacol. — 2013. — Vol. 11, № 2. — P. 196-207.
- Doshi S., Khullar K., Sharma R., Agarwal A. Role of reactive nitrogen species in male infertility // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2012. — Vol. 10. — P. 109.
- Lee J., Giordano S., Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signaling // Biochem. J. — 2012. — Vol. 441, № 2. — P. 523-540.
- Ghasemi A., Zahedias S. Is nitric oxide a hormone? // Iranian Biomed. J. — 2011. — Vol. 15, № 3. — P. 59-65.
- Pacher P., Beckman J., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // Physiol. Rev. — 2007. — Vol. 87, № 1. — P. 315-424.
- Vargas F., Moreno J., Wangenstein R., Rodriguez-Gomez I., Garcia-Estac J. The endocrine system in chronic nitric oxide deficiency // Eur. J. Endocrinol. — 2007. — Vol. 156, № 1. — P. 1-12.
- Forstermann U., Sessa W. Nitric oxide synthases: regulation and function // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33, № 7. — P. 829-837 (837a-837d).
- Бурлака А.П., Сидорик Є.П. Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі. — К.: Наукова Думка, 2006. — 227 с. (Burlaka A.P., Sydoryk E.P. The radical oxygen species and nitric oxide in tumor process. — K.: Naukova Dumka, 2006. — 227 p.).
- Poderoso J. The formation of peroxynitrite in the applied physiology of mitochondrial nitric oxide // Arch. Biochem. Biophys. — 2009. — Vol. 484, № 2. — P. 214-220.
- Carreras M., Poderoso J. Mitochondrial nitric oxide in the signaling of cell integrated responses // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2007. — Vol. 292, № 5. — P. 1569-1580.
- Кавок Н.С. Структура і регуляція ферментів тиреоїдного гормонотеза // Укр. біохім. журн. — 2006. — Vol. 78, № 1. — P. 5-19. (Kavok N.S. Structure and regulation of the enzymes of thyroid hormonopoesis // Ukr. biohim. Zh. — 2006. — Vol. 78, № 1. — P. 5-19).
- Стародубцева М.Н. Пероксинитрит в физиологии и патологии клеток крови — М., Книжный дом «Либроком», 2011. — 200 с. (Starodubtseva M.N. Peroxynitrite in the physiology and pathology of blood cells — M., Book House «LIBROKOM», 2011. — 200 p.).
- Fortunato R., Ferreira A., Hecht F., Dupuy C., Carvalho D. Sexual dimorphism and thyroid dysfunction: a matter of oxidative stress? // J. Endocrinol. — 2014. — Vol. 221, № 2. — P. R31- R40.
- Celep G., Marotta F. Oxidants and antioxidants in health and disease // Oxid. Antioxid. Med. Sci. — 2014. — Vol. 3, № 1. — P. 5-8.
- Inoue M., Sato E., Nishikawa M., Hiramoto K., Kashiwagi A., Utsumi K. Free radical theory of apoptosis and metamorphosis // Redox. Rep. — 2004. — Vol. 9, № 5. — P. 237-247.
- Demelash A., Karlsson J., Nilsson M., Bjorkman U. Selenium has a protective role in caspase-3-dependent apoptosis induced by H₂O₂ in primary cultured pig thyrocytes // Eur. J. Endoc. — 2004. — Vol. 150, № 6. — P. 841-849.
- Carrillo-Sepulveda M., Ceravolo G., Fortes Z., Carvalho M., Tostes R., Laurindo F., Webb R. Barreto-Chaves M. Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes // Cardiovasc. Res. — 2010. — Vol. 85, № 3. — P. 560-570.
- Богдарь Т.Н. Тиреоидный статус организма и оксид азота // Annals of Mechnikov Institute. — 2008. — № 3. — С. 8-12. (Bogdar T.N. Thyroid status of the body and nitric oxide // Annals of Mechnikov Institute. — 2008. — № 3. — P. 8-12).
- Висмонт Ф.И., Степанова Н.А., Глебов М.А. О роли монооксида азота в регуляции уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови и температуры тела при эндотоксической лихорадке // Военная медицина. — 2009. — № 4. — P. 22-25. (Vismont F.I., Stepanova N.A., Glebov M.A. On the role of nitric oxide in the regulation of the level of iodine-containing thyroid hormones in the blood and body temperature during endotoxin fever // Voyennaya Meditsina. — 2009. — № 4. — P. 22-25).
- Киричук В.А., Цымбал А.А. Использование электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах оксида азота для коррекции функционального состояния щитовидной железы при стрессе // Вестник Рос. Акад. мед. наук. — 2010. — № 4. — С. 37-40. (Kirichuk V.A., Tsybmal A. The use of terahertz electromagnetic radiation at frequencies of nitric oxide for the correction of the functional state of the thyroid gland during stress // Vestnik Ros. Acad. Med. Nauk. — 2010. — № 4. — P. 37-40).
- Knudsen N., Lauberg P., Perrid H. Risk factor for goiter and thyroid nodules // Thyroid. — 2002. — Vol. 12, № 10. — P. 879-888.
- Colin I., Nava E., Toussaint D., Maier D., vanDenhove M., Luscher T., Ketelslegers J., Deneff J., Jameson J. Expression of nitric oxide synthase isoforms in the thyroid gland: evidence for a role of nitric oxide in vascular control during goiter formation // Endocrinology. — 1995. — Vol. 136, № 12. — P. 5283-5290.
- de Araujo L., Grozovsky R., dos Santos Pereira M., de Carvalho J., Vaisman M., Carvalho D. Expressions of vascular endothelial growth factor and nitric oxide synthase III in the thyroid gland of

Оригінальні дослідження

- ovariectomized rats are upregulated by estrogen and selective estrogen receptor modulators // *Thyroid*. — 2010. — Vol. 20, № 1. — P. 85-92.
26. Coiro V., Volpi R., Chiodera P. Mediation by nitric oxide of TRH-, but not metoclopramide-stimulated TSH secretion in humans // *Neuroreport*. — 1995. — Vol. 6, № 8. — P. 1174-1176.
 27. Bocanera L., Krawiec L., Silberschmidt D., Pignataro O., Juvenal G., Pregliasco L., Pisarev M. Role of cyclic 3'5' guanosine monophosphate and nitric oxide in the regulation of iodide uptake in calf thyroid cells // *J. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 155, № 3. — P. 451-457.
 28. Fozzatti L., Vilez M., Lucero A., Nicol J., Mascanfroni I., Maccio D., Pellizas C., Roth G., Masini-Repiso A. Endogenous thyrocyte-produced nitric oxide inhibits iodide uptake and thyroid-specific gene expression in FRTL-5 thyroid cells // *J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 192, № 3. — P. 627-637.
 29. Green L., Wagner D., Glogowski J., Skipper P., Wishnok J., Tannenbaum S. Analysis of nitrate, nitrite, and ¹⁵N nitrate in biological fluids // *Anal. Biochem.* — 1982. — Vol. 126, № 1. — P. 131-138.
 30. Гула Н.М., Косякова Г.В., Бердичев А.Г. Вплив N-стероїлетаноламіну на NO-синтазний шлях генерації оксиду азоту в аорті та серці щурів із стрептозототиніндукованим діабетом // *Укр. біохім. журн.* — 2007. — Vol. 79, № 5. — С. 153-158. (Gula N.M., Kosyakova G.V., Berdyshev A.G. Effect of N-steroyiletanolaminu on NO-synthase pathways generation of nitric oxide in the aorta and heart of rats with streptozotocin-induced diabetes // *Ukr. Biochem. Zh.* — 2007. — Vol. 79, № 5. — P. 153-158).
 31. Hartree T. Determination of protein: A modification of Lowry method that gives a linear photometric response // *Anal. Biochem.* — 1972. — Vol. 48, № 2. — P. 422-427.
 32. Seven R., Gelisgen R., Seven A., Erbil Y., Bozbora A., Burcak G. Influence of propylthiouracil treatment on oxidative stress and nitric oxide in Basedow disease patients // *J. Toxicol. Environ. Health*. — 2001. — Vol. 62, № 7. — P. 495-503.
 33. Vural P., Degirmencioglu S., Erden S., Gelincik A. The relationship between transforming growth factor-beta 1, vascular endothelial growth factor, nitric oxide and Hashimoto's thyroiditis // *Int. Immunopharmacol.* — 2009. — Vol. 9, № 2. — P. 212-215.
 34. Мишуніна Т.М., Калініченко О.В., Тронько М.Д., Зурнаджи Л.Ю. Система генерації оксиду азоту в тканині щитоподібної залози при лімфоїдній інфільтрації чи хронічному тиреоїдиті // *Журн. НАМН України*. — 2015. — Vol. 21, № 1, 00-00. (Myshunina T.M., Kalinichenko O.V., Tronko M.D., Zurnadzhy L.Y. The system of generation of nitric oxide in the tissue of the thyroid gland in lymphoid infiltration or chronic thyroiditis // *J. NAMN Ukrainy*. — 2015. — Vol. 21, № 1. — P. 00-00).
 35. Popiawska-Kita A., Szelachowska M., Modzelewska A., Siewko K., Dzikcioi J., Klimiuk P., Gyrska M. Endothelial dysfunction in Graves' disease // *Adv. Med. Sci.* — 2013. — Vol. 58, № 1. — P. 31-37.
 36. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала // *Вестник РАМН*. — 2000. — № 4. — P. 35-41. (Reutov V.P. Medical and biological aspects of the cycles of nitric oxide and superoxide anion radical // *Bulletin of Medical Sciences*. — 2000. — № 4. — P. 35-41).
 37. Lundberg J., Weitzberg E. The biological role of nitrate and nitrite: the times they are a-changin // *Nitric Oxide*. — 2010. — Vol. 22, № 2. — P. 61-63.
 38. Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Рязанцева Н.В., Ворожцова И.Н. Цитокинопосредованные механизмы формирования аутоиммунных тиреопатий // *Клин. эксперим. тиреологическая*. — 2010. — Vol. 6, № 4. — P. 6-27. (Saprin T.V., Prokhorenko T.S., Ryazantseva N.V., Vorozhtsova I.N. Cytokine-mediated mechanisms of autoimmune thyropathies // *Klin. Exper. Thyroidology*. — 2010. — Vol. 6, № 4. — P. 6-27).
 39. LoFaro M., Fox B., Whatmore J., Winyard P., Whiteman M. Hydrogen sulfide and nitric oxide interactions in inflammation // *Nitric Oxide*. — 2014. — Vol. 41. — P. 38-47.
 40. Figueroa-Vega N., Majano P., Larranaga E., Miguel Bravo J., Rodriguez-Ramos R., Gonzalez-Amaro R., Marazuela M. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in autoimmune thyroid disorders (AITD) // *Endocrinol. Nutr.* — 2008. — Vol. 55, № 8. — P. 340-345.
 41. Antelava N., Antelava A., Gogolauri M., Kezeli T., Pachkoriia K. Oxidative stress during thyrotoxicosis and its correction // *Georgian Med. News*. — 2006. — Vol. 132. — P. 123-127.
 42. Myshunina T.M., Kalinichenko O.V., Tron'ko M.D. Mechanism of apoptosis in thyroid cells under thyroid pathology // *Inter. J. Physiol. Pathophysiol.* — 2010. — Vol. 1, № 2. — P. 81-96.
 43. Кандрор В.И., Крайнова С.И., Крюкова И.В., Мкртумова Н.А. К механизмам пролиферации и гибели тиреоцитов при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы // *Вестник РАМН*. — 2006. — № 9-10. — С. 56-60. (Kandror V.I., Krainova S.I., Kryukova I.V., Mkrumova N.A. About the mechanisms of proliferation and death of thyrocytes in autoimmune thyroid diseases // *Bulletin of Medical Sciences*. — 2006. — № 9-10. — P. 56-60).
 44. Salmaso C., Bagnasco M., Pesce G., Montagna P., Brizzolara R., Altrineti V., Richiua P., Galluzzo A., Giordano C. Regulation of apoptosis in endocrine autoimmunity: insights from Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 966. — P. 496-501.
 45. Sera N., Kawakami A., Nakashima T., Nakamura H., Imaizumi M., Koji T., Abe Y., Usa T., Tominaga T., Ejima E., Ashizawa K., Yokoyama N., Ishikawa N., Ito K., Eguchi K. Fas/FasL mediated apoptosis of thyrocytes in Graves' disease // *Clin. Exp. Immunol.* — 2001. — Vol. 124, № 2. — P. 197-207.

(Надійшла до редакції 17.07.2015 р.)

Уровень оксида азота и активность его синтаз в ткани щитовидной железы пациентов с болезнью Грейвса

Е.В. Калиниченко, Т.М. Мишунина, Н.Д. Тронько, Л.Ю. Зурнаджи

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

Резюме. Исследованы уровень метаболитов оксида азота и активности его синтаз (конститутивной и индуцибельной, cNOS и iNOS) в ткани щитовидной железы пациентов с болезнью Грейвса. Установлен высший уровень метаболитов оксида азота в ткани диффузного токсичного зоба по сравнению с таким в неизменной ткани щитовидной железы больных с эутиреоидной узловатой патологией, который не зависел от особенностей фолликулярного строения ткани, выраженности гиперпластического процесса или тиреоидита, наличия фиброзно-склеротических изменений стромы, а также величины превышения объема железы над возрастной нормой. В ткани железы при тяжелой форме болезни отсутствуют значительные изменения уровня метаболитов оксида азота, тогда как при средней тяжести он увеличен более чем в 2 раза. Активность cNOS в ткани диффузного токсического зоба повышена только в случае присутствия очагового тиреоидита и в ткани макрофолликулярного строения, тогда как статистически значимое увеличение активности iNOS подтверждено в патологически измененной ткани при сопутствующем тиреоидите, очаговой гиперплазии тиреоидного эпителия, в ткани железы больных при увеличении ее объема в пределах до 300% выше нормы и в железе больных при средней тяжести болезни; оно не зависит от особенностей фолликулярного строения ткани и наличия фиброзно-склеротических изменений стромы. Индукция iNOS отсутствует в случае регистрации выраженного гиперпластического процесса, при значительном превышении объема железы (300-800% сверх нормы) и в железе больных с тяжелой

формой болезни Грейвса. Изменения функционального состояния системы оксида азота, который объединяет свойства активного радикала с функциями сигнальной молекулы и медиатора, в ткани диффузного токсического зоба может ассоциироваться как с увеличенной активностью железы, наличием воспалительных или аутоиммунных процессов, так и с нарушением функции эндотелия тиреоидных сосудов, а также механизмов регуляции пролиферации и гибели клеток щитовидной железы.

Ключевые слова: оксид азота, конститутивная и индуцибельная синтазы оксида азота, щитовидная железа, болезнь Грейвса.

Level of nitric oxide and its synthases activity in the thyroid tissue of Graves' disease patients

O.V. Kalinichenko, T.M. Myshunina, M.D. Tronko,
L. Yu. Zurnadzhi

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology
and Metabolism, NAMS of Ukraine»

Summary. The authors have studied the level of nitric oxide metabolites and its synthase activity (constitutive and inducible ones, cNOS and iNOS) in thyroid tissue of patients with Graves' disease. It has been established the highest level of nitric oxide metabolites in the tissue of toxic goiter compared with that in the unmodified thyroid tissue of patients with euthyroid nodular pathology,

which did not depend on the structure of follicular tissue, hyperplastic process or severity of thyroiditis, presence of fibro-sclerotic changes in stroma, as well as excess in gland volume above the age norm. In thyroid tissue with severe disease there are no significant changes in nitric oxide levels, whereas in case of moderate disease it is increased more than two-fold. cNOS activity in the tissue of toxic goiter is increased only in case of focal thyroiditis and in tissue of macrofollicular structure, whereas a statistically significant increase in iNOS activity is confirmed in pathologically modified tissue in case of concomitant thyroiditis, focal hyperplasia of thyroid epithelium, in tissue of patients with an increase in gland's volume up to 300% above the normal volume and in patients with mild disease; it does not depend on the peculiarities of tissue follicular structure and presence of fibro-sclerotic stroma. iNOS induction is absent in case of a marked hyperplastic process, in the presence of a significant excess of gland volume (300-800% above normal) and in patients with severe Graves' disease. Changes in functional state of nitric oxide system, which combines the properties of the active radical with functions of signaling molecule and mediator, in toxic goiter tissue may be associated both with an increased activity of the gland, presence of inflammatory or autoimmune processes, and with endothelial dysfunction of thyroid vessels, and mechanisms of regulation of thyroid cell proliferation and thyroid cell death.

Keywords: nitric oxide, constitutive and inducible nitric oxide synthases, thyroid, Graves' disease.

Correction of vaginal microflora in women with hyperandrogenia and reproductive losses at pregravid stage

L.M. Semenyuk

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Ministry of Public Health of Ukraine

Summary. In modern conditions the role of endocrine pathology, including hyperandrogenia (HA) of various origin, was increased among the risk factors responsible for the high rate of perinatal morbidity and mortality. Infectious factor should be accented among the principal etiologic factors of fetal loss syndrome. Studying the state of the cervical canal in women with hyperandrogenia, including the high frequency (up to 34%) of functional isthmic-cervical insufficiency in these contingent of patients, appears to be essential. The secretion of cervical mucus is a barrier to ascending infection. The protective effects of mucous coating, and especially the local complex of antimicrobial protection that makes to investigate the status of vaginal microbiocenosis as a potential reservoir of pathogens that can cause a pathological process and promptly correct it at pregravid stage, are the main factors involved in the phenomenon of colonization resistance of the mucous membranes by the body.

Keywords: hyperandrogenia, miscarriage, microbiocenosis, probiotics, biotope.

The role of endocrine pathology, including hyperandrogenia (HA) of various genesis, was increased among risk factors responsible for the high rate of perinatal morbidity and mortality. Some studies results showed that HA is a risk factor for obstetric pathology, including placental insufficiency [1]. Pregnancy ensues mostly in obliterated «non-classical», «late onset» forms of hyperandrogenia as well as in its mixed forms.

One of the most common reasons of fetal loss syndrome are infectious diseases. The cervical mucus secretion is a barrier to ascending infection. The protective mucous coating effects and especially those of the local complex of antimicrobial protection are the main factors involving by the body to the phenomenon of colonization resistance of the mucous membranes. The study of the cervical canal state in women with hyperandrogenia, including the high frequency (34%) of functional isthmic-cervical insufficiency in these patient contingents, is particularly important. Inflammatory diseases of the lower internal genital organs (vaginitis, cervicitis) are characterized by obliterated latent course [1, 2].

* адреса для листування (Correspondence): Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України; Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

A peculiarity of urogenital infections is the increasing frequency of diseases occurring with the involvement of microorganisms that enter into the content of normal vaginal flora [3]. Under certain conditions, the normal microflora acquires pathogenic properties and its representatives turn into causative agents of a whole number of diseases that constrains to investigate the status of vaginal microbiocenosis as a potential reservoir of pathogens that can cause the pathological process [4, 5]. Studies conducted by V.M. Sidelnikova [6] showed that dysbiotic processes in the lower genital tract is the leading pathogenetic link in the mechanism of ascending endometrium infection, especially in women with isthmic-cervical insufficiency. Bacteriological examination of the cervical canal revealed a frequent association of several bacterial species, sterile inoculations are found only in 8% of women. Quantitative and qualitative content of the vaginal microflora depends on the age, endocrine and immune status of women.

Gram-positive and gram-negative aerobic, facultative aerobic and obligate-anaerobic microorganisms are involved in vaginal flora. Peroxide-producing lactobacilli dominate in the vaginal microbiocenosis content of healthy women in norm [3]. 7 species of lactobacilli are known, which are capable of preventing the development of infectious processes of the genitals. Some species of lactobacilli produce a biosurfactant blocking the pathogens adhesion to the vaginal mucous epithelium, as well as acids and bacteriocins, which inhibit the growth of various bacteria. A normal vaginal microflora is provided by colonization resistance (CR) [7, 8]. The main mechanisms of the CR vaginal biotope are acid formation and hydrogen peroxide production. An association between vaginal dysbiosis and unfavorable pregnancy outcome is demonstrated by some investigators. Clinical presentations of infection of the lower genital tract occur only in 25-30% of women by apparent imbalance in the vaginal microbiocenosis. About 50% of the vaginal microbiocenosis composition abnormalities occur without clinical presentations, remain undiagnosed and therefore untreated. Asymptomatic disease forms sometimes influence on the reproductive health more than symptomatic ones. Miscarriage is characterized not by monoinfection but by a combined urogenital infection that often occurs in subclinical form, making it difficult to identify [4].

Pregavid preparation has an utmost significance for the course and outcome of the next pregnancy for women with a history of miscarriage and detected urogenital infection. Detection of clinical

and microbiological signs of vaginal dysbiosis requires etiotropic treatment, the ultimate goal of which is to restore the vaginal biotope [9]. Drugs of oral and vaginal mode of application are used for vaginal dysbiosis treatment. For this purpose, probiotics are often used, some of them are oriented on the vaginal mode of application (Acilact, Lactobacterin and others), the use of which does not always lead to a favorable clinical and therapeutic effect as lactobacilli and bifidus bacteria, isolated from the gastrointestinal tract of humans, while getting into an unusual habitat, have low adhesive properties towards vaginal epithelial cells [10, 11]. A probiotic medicine for peroral administration, that normalizes the vaginal microflora, Vagisan («Jadran» Drug Company, Croatia), appeared in the arsenal of doctors. It consists of unique lactobacilli strains (*Lactobacillus Rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus Reuteri* RC-14), which were isolated from the distal urethra and vagina of healthy women by Canadian scientists A.W. Bruce and G. Reid (1980). A peculiarity of these lactobacilli strains use is their high adhesiveness towards vaginal epithelial cells. These lactobacillus strains preserve their vital capacity after passage through the gastrointestinal tract and can successfully colonize the vagina and displace pathogenic flora, at a necessary dose of probiotic 10^9 CFU/ml [5, 6].

The aim of our study was to evaluate the effectiveness of Vagisan in treating vaginal dysbiosis in women with HA and habitual pregnancy loss by pregravid preparation.

Material and Methods

65 women with HA and history of reproductive losses, vaginal dysbiosis diagnosis, participated in this study. Vaginal microflora correction was performed on the final stage of pregravid preparation after bowel bacteria overgrowth elimination, extra-genital nidi of infection sanitation, medical hormonal homeostasis correction according to the form of androgens domination. The 1-st group included women (n=31) who were treated with Vagisan for a vaginal dysbiosis at a dose of by one capsule twice a day *per os* for a period of two weeks. The 2-nd group (control group) comprised patients (n=34) who received treatment for a vaginal dysbiosis with antibacterial medicines for topical administration (Betadine, Hexicon, Tergynan, Polygynax, Klion, Macmiror).

All women had the following tests: bacteriology (inoculation from cervical canal and vagina to the flora, ureaplasma and mycoplasma; polymerase

Оригінальні дослідження

chain reaction for the detection of chlamydial antigen, inoculation of the vagina consist) and virology (cytomegalovirus and herpes antibodies), determination of E2 and P levels in blood on the 19th-21st day of menstrual cycle, and also interferon status study, homocystein, hemostasis (coagulogram), ultrasound. The age of women in both groups averaged 30.4 years. In the 1-st group habitual miscarriage in the past history was observed in 75.0% of women, in the control group in 59,1%. Cervical lesions dominated among gynecological disorders in both groups. 42.2% of the women in the 1-st group had ectopia and cervicitis, in the control group in 41.2%. Bacteriological examination detected a high specific weight of microbial associations in both groups: in the 1-st group in 70.9% of women, in the 2-nd group in 64.7%. To evaluate the effectiveness of treatment of vaginal dysbiosis a repeated bacteriological examination (inoculation from cervical canal and the vagina consist) was carried out two weeks after completion of Vagisan treatment. A bacteriological study was carried out in the control group one week after cancelling suppositories.

Results of the study

The results of the study are presented in **Table 1** and **2**. As shown by Table 1, in the group (after vaginal dysbiosis treatment with Vagisan) the number of women has increased in which colonization of lactobacilli in the cervical canal increased from 13.3 to 46.2% ($p \leq 0.05$) at bacteriological test; while lactobacilli colonization in the cervical canal was not significantly increased (after topical an-

Table 1. Results of bacteriological examination of the cervical canal before and after treatment with Vagisan (%)

Pathogen	1-st group before treatment	1-st group after treatment	2-nd group before treatment	2-nd group after treatment
<i>Gardnerella vag.</i>	12.9	0	11.8	0
<i>Lactobacilla sp.</i>	13.3±6.2	46.2±9.8	20.6±6.9	41.2±8.4
<i>E. coli</i>	35.5±8.6	18.5±7.4	32.4±8.0	20.6±6.9
<i>Streptococcus sp.</i>	16.7±6.7	3.8±3.7	35.3±8.2	11.8±5.5*
<i>Staphylococcus aur.</i>	13.3	0	5.9	0
<i>Corynebacterium sp.</i>	16.7±7.8	3.8±3.7	23.5±5.8	14.7±6.0
<i>Enterococcus sp.</i>	40.0±8.9	11.5±6.3*	35.3±8.2	11.8±5.5*
<i>Streptococcus B</i>	23.3±7.7	15.4±7.1	11.8±5.5	14.7±6.0
<i>Candida</i>	13.3±6.2	7.4±5.1	8.8±4.8	17.6±6.5
<i>Klebsiella sp.</i>	6.4±4.5	11.5±6.1	2.9	0
<i>Staphylococcus epid.</i>	16.7±6.7	3.8±3.7	29.4±7.8	23.5±7.3

Note. Here and in Table. 2: * — the difference in indices before and after treatment is meaningful ($p < 0.05$).

Table 2. Vagina microbiocenosis before and after Vagisan treatment in women with miscarriage (%)

Microflora	1-st group		2-nd group	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
Only lactobacilli	6.7±4.5	18±7.4	8.8±4.8	11.8±5.5
Lactobacilli prevail	43.3±8.9	73.1±8.8*	35.3±8.2	50.0±8.6
Lactobacilli in smaller numbers	20.0±7.2	7.7±5.1	5.9±4.0	5.9±4.9
Other microflora predominates	33.3±8.3	11.5±6.1*	17.6±6.5	29.5±7.8
«Key» cells	10.0	0	20.6±6.9	20.6±6.9
Yeast-like cells	10.0±5.4	11.5±6.1	11.8±5.5	5±7.3

tibacterial therapy) in the control group of women. *Enterococcus sp.* colonization was reduced by 3.5 times: from 40.0 to 11.5% ($p \leq 0.05$). *Gardnerella vag.* and *Staphylococcus aur.* were eliminated after treatment.

No increase in fungi discharge of *Candida* genus was observed during vagina dysbiosis treatment with Vagisan. There is a tendency towards a decrease in colonization of such microorganisms like *Streptococcus B*, *E. coli*, *Corynebacterii sp.* and *Streptococcus sp.* According to Table 2 data, 2 weeks after vagina dysbiosis treatment with Vagisan, lactobacilli were prevailing in 73.1% of women. In the control group, a significant increase in lactobacilli was not observed. The number of women with predomination of other microflora (from 33.3 to 11.5%) was decreased by 3 times. Vagisan use led to total disappearance of «key» cells, whereas they remained in 5.9% of women in the control group. No increase in yeast-like cells discharge was observed after vagina dysbiosis treatment with Vagisan, whereas a tendency to their increase (from 11.8 to 23.5%) was demonstrated in the control group. The results of the study suggest that Vagisan can be successfully used for vagina dysbiosis treatment as monotherapy in patients with HA and miscarriage. Owing to its high efficiency and tolerance, absence of side effects, this drug can be recommended for use in general clinical practice.

Conclusions

1. Vagisan application leads to increasing by 3.5 times lactobacilli colonization in the cervical canal, reducing by 3.5 times *Enterococcus sp.* colonization, promotes disappearance of *Gardnerella vag.* and *Staphylococcus aur.* from the vagina microbiocenosis, does not increase the growth of *Candida* genus fungi.

2. According to the data of the examined vagina composition, after vagina dysbiosis treatment with Vagisan, lactobacilli prevail in 73.1% of women.
3. The data show a beneficial effect of oral probiotic Vagisan application in the treatment of vagina dysbiosis in women with reproductive losses and HA.

References

1. Kulakov V.I. Guidelines for reproductive health protection / V.I. Kulakov. — M.: Triada-X, 2001. — 564 p.
2. Dobrokhotova Yu.E. Infectious aspects of miscarriage / Yu.E. Dobrokhotova. — M., 2005. — 16 p.
3. Kosheleva N.G. Miscarriage: etiopathogenesis, diagnosis, clinical features and treatment / N.G. Kosheleva, O.N. Arzhanova, T.A. Pluzhnikova. — St Petersburg: Publishing House of the H-L, 2002. — 58 p.
4. Pluzhnikova T.A. Correction of vagina dysbiosis in women with a history of miscarriage / T.A. Pluzhnikova // Rossiysky Vestnik Akushera-Ginekologa (Russian Journal of Obstetrician-Gynecologist). — 2008. — № 3. — P. 74-76.
5. Oral probiotics can resolve urogenital infections / G. Reid, A.W. Bruce, N. Fraser [et al.] // FEMS Microbiol. Immunol. — 2001. — Vol. 30, № 1. — P. 49-52.
6. Sidelnikova V.M. Habitual pregnancy loss / V.M. Sidelnikova. — M., 2005. — 230 p.
7. Manukhin I.B. Clinical lectures on gynecological endocrinology / I.B. Manukhin, L.G. Tumilovich, M.A. Gevorkyan. — Moscow: Meditsina Publ., 2006. — 320 p.
8. Dobrokhotova Yu.E. Current approaches to the treatment of vaginal dysbiosis in pregnancy women of risk groups / Yu.E. Dobrokhotova, E.M. Dzobova // Rossiysky Vestnik Akushera-Ginekologa (Russian Journal of Obstetrician-Gynecologist). — 2008. — Vol. 8, № 1. — P. 62-65.
9. Radzinsky V.E. Prevention of postpartum infections in women with bacterial vaginosis / V.E. Radzinsky, I.M. Ordyanants // Gynecologia. — 2006. — Vol. 8, № 2. — P. 16-18.
10. Reid G. Probiotics for urogenital health / G. Reid // Nutr. Clin. Care. — 2002. — Vol. 5, № 1. — P. 31-34.
11. Reid G. Urogenital infections in women — Can probiotics help / G. Reid, A.W. Bruce // Postgraduate Medical J. — 2003. — Vol. 79. — P. 429-435.

(Надійшла до редакції 14.09.2015 р.)

Коррекция вагинальной микрофлоры женщины с гиперандрогенией и репродуктивными потерями на прегравидарном этапе

Л.Н. Семенюк

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

Резюме. В современных условиях среди факторов риска, обуславливающих высокий уровень перинатальной заболе-

ваемости и смертности, возросла роль эндокринной патологии, в том числе гиперандрогении (ГА) различного генеза. Среди основных этиологических факторов синдрома потери плода следует отметить инфекционный. Особого внимания заслуживает изучение состояния цервикального канала у пациенток с гиперандрогенией, учитывая высокую частоту (до 34%) функциональной истмико-цервикальной недостаточности у этого контингента больных. Барьером на пути восходящей инфекции является слизистый секрет шейки матки. Основными факторами колонизационной резистентности слизистых оболочек являются протективные эффекты слизевого покрытия и, особенно, локального комплекса антимикробной защиты, что заставляет исследовать микробиоценоз влагалища как потенциальный резервуар возбудителей, которые могут вызывать патологический процесс, и своевременно его корректировать на прегравидарном этапе.

Ключевые слова: гиперандрогения, невынашивание беременности, микробиоценоз, пробиотики, биотоп.

Корекція вагінальної мікрофлори жінок з гіперандрогенією та репродуктивними втратами на прегравідарному етапі

Л.М. Семенюк

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Резюме. У сучасних умовах серед чинників ризику, що обумовлюють високий рівень перинатальної захворюваності та смертності, зросла роль ендокринної патології, в тому числі гіперандрогенії (ГА) різного генезу. Серед провідних етіологічних чинників синдрому втрати плода слід зазначити інфекційний. На особливу увагу заслуговує вивчення стану цервікального каналу в пацієнток із гіперандрогенією з огляду на високу частоту (до 34%) функціональної істміко-цервікальної недостатності в цього контингенту хворих. Бар'єром на шляху висхідної інфекції є слизовий секрет шийки матки. Основними чинниками клонізаційної резистентності слизових оболонок є протективні ефекти слизового покриття та, надто, локального комплексу антимікробної захисту, що змушує досліджувати мікробіоценоз піхви як потенційний резервуар збудників, які можуть викликати патологічний процес, і вчасно його коригувати на прегравідарному етапі.

Ключові слова: гіперандрогенія, невиношування вагітності, мікробіоценоз, пробіотики, біотоп.

Н.І. Горбенко¹,
Т.С. Звягіна¹,
О.Ю. Боріков¹,
А.С. Шаламай²

Вплив тауринвмісного препарату Кратал на оксидантний статус мітохондрій серця щурів із метаболічним синдромом

¹ Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

² НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»

Резюме. Мета. Дослідити вплив Краталу на оксидантний статус мітохондрій серця щурів із метаболічним синдромом (МС), індукованим високофруктозною дієтою (ВФД). **Методи.** Визначення глюкозного гомеостазу; вмісту відновленого глутатіону (ВГ), активності Mn-залежної супероксиддисмутази (Mn-SOD), глутатіонпероксидази (ГПО) та рівня гідропероксидів ліпідів у суспензії ізольованих мітохондрій. **Результати.** Встановлено, що у тварин із МС погіршується толерантність до вуглеводів і підвищується вміст гідропероксидів ліпідів у мітохондріях кардіоміоцитів, а також знижується рівень ВГ. Застосування Краталу гальмує розвиток інсулінорезистентності (ІР) та інтолерантності до вуглеводів, знижує концентрацію фруктозаміну (ФА) в сироватці крові, зменшує вміст гідропероксидів ліпідів і нормалізує рівень ВГ у мітохондріях серця. **Висновки.** Кратал поліпшує чутливість до інсуліну та запобігає розвитку оксидативного стресу в мітохондріях кардіоміоцитів щурів із МС. Виявлені фармакологічні властивості Краталу свідчать про доцільність його застосування з метою профілактики та лікування серцево-судинної патології за умов МС.

Ключові слова: метаболічний синдром, мітохондрії серця, оксидативний стрес, таурин.

Вступ. Пандемічний характер поширеності МС і цукрового діабету (ЦД) 2-го типу останніми роками призвів до драматичного зростання інвалідизації та смертності населення внаслідок серцево-судинних захворювань. МС є комплексом гормональних і метаболічних порушень, що

збільшують ризик кардіоваскулярної патології вдвічі, а розвиток ЦД 2-го типу — у п'ять разів порівняно з особами без ознак даного захворювання [1].

Нещодавно стало відомо, що мітохондріальна дисфункція є одним з основних патофізіологічних механізмів розвитку інсулінорезистентності та МС. Причиною порушень мітохондріальної функції можуть бути генетичні чинники, обумовлені змінами як ядерного, так і мітохонд-

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

© Н.І. Горбенко, Т.С. Звягіна, О.Ю. Боріков, А.С. Шаламай

ріального геному, та чинники довкілля, зокрема хімічні агенти, лікарські засоби, дієтичні звички та рівень фізичних навантажень [2].

Одним із ранніх проявів мітохондріальної дисфункції є збільшення продукції активних форм кисню (АФК) у дихальному ланцюзі. Відповідно до сучасної гіпотези оксидативного стресу, саме порушення мітохондріальних редокс-сигнальних шляхів, які регулюють баланс між накопиченням та утилізацією енергії, є основною причиною розвитку метаболічних зсувів, що спричинюють зниження чутливості до інсуліну та прогресування супутньої патології [3]. Зокрема показано, що мітохондріальна дисфункція відіграє значну роль у патогенезі діабетичної кардіоміопатії [4].

З огляду на тяжкі медико-соціальні наслідки поширення МС у світі актуальною є розробка нових фармакотерапевтичних стратегій, спрямованих на запобігання або ослаблення розвитку мітохондріальної дисфункції. Причому на особливу увагу заслуговує застосування препаратів на основі природних компонентів, які містять комплекси біологічно активних речовин, структурно подібних метаболітам організму, та характеризуються нижчою токсичністю порівняно із синтетичними лікарськими засобами.

Одним із комплексних препаратів, створеним на основі рослинної сировини та природної амінокислоти таурину, є кадїотонічний засіб Кратал виробництва НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» (Київ).

Таурин — вільна амінокислота, яка не входить до складу білків і наявна у цитозолі клітин майже всіх органів ссавців. Хоча сьогодні добре відомий позитивний вплив споживання таурину на стан серцево-судинної системи [5], захисні механізми його дії, зокрема у серцевому м'язі, залишаються мало з'ясованими.

Завдяки своїй унікальній хімічній структурі таурин залучений до таких фундаментальних клітинних процесів, як осмотична регуляція, іонний гомеостаз, посттранскрипційна регуляція активності ферментів і модуляція внутрішньоклітинного сигналіну [6]. У зв'язку з цим таурин бере участь у широкому спектрі біологічних функцій, включаючи кон'югацію жовчних кислот, стабілізацію фоторецепторних клітин сітківки, має антиоксидантні та протизапальні властивості, справляє антиаритмічну, іонотропну та хронотропну дії, є нейромодулятором центральної нервової системи [7].

Особливий інтерес викликають дані про позитивний вплив таурину на біоенергетичні процеси

в мітохондріях, що зумовлює його значно вищий вміст у тканинах з інтенсивними окислювальними процесами та високим рівнем оксидантів порівняно з такими, де переважає гліколітичний обмін [8]. Так, показано, що локалізований у мітохондріях таурин виконує роль низькомолекулярного буферного компонента, підвищуючи буферну ємність мітохондріального матриксу, що забезпечує більш стабільне поглинання кисню та синтез АТФ мітохондріями [9].

Встановлено, що таурин має виражені антиоксидантні властивості, але не є класичним сквенджером вільних радикалів, оскільки безпосередньо бере участь лише у детоксикації гіпохлорної та гіпобромної кислот. Існують повідомлення, що таурин пригнічує розвиток оксидативного стресу непрямыми шляхами, наприклад відновлюючи рівень природних антиоксидантів і модулюючи продукцію АФК мітохондріями [10, 11].

Мета роботи — визначення впливу тауринвмісного препарату Кратал на оксидантний статус мітохондрій у серці щурів із метаболічним синдромом, індукованим високофруктозною дієтою.

Матеріали та методи

Дослідження проведено відповідно до національних Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, (1986 р.) і Наказу МОЗ України від 01.11.2000 р. № 281 «Про заходи щодо подальшого вдосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин» [12].

Модель МС відтворювали в щурів-самців лінії Wistar (n=18) вагою 200-250 г хронічним (протягом 8 тижнів) надходженням фруктози з питною водою в концентрації 200 г/л [13].

Кратал застосовували внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії за допомогою зонда в дозі 100 мг на кг маси тіла в перерахунку на таурин протягом 8 тижнів починаючи з першого дня експерименту. Тварини контрольної групи за аналогічною схемою отримували розчинник.

Отже, усіх експериментальних тварин розподілили на 3 групи: інтактний контроль; ВФД + розчинник; ВФД + Кратал.

Наприкінці експерименту стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії, під час внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3 г глюкози на 1 кг маси тіла) та за рівнем ФА в сироватці крові [14]. Чутливість до інсуліну визначали за допомогою внутрішньочеревного тесту толерантності до інсуліну (ВЧТТІ) (інсулін 0,5 Од/кг маси

Оригінальні дослідження

тіла, глюкоза 2 г/кг через 10 хв після введення інсуліну) [15]. Тварин утримували в стандартних умовах віварію з природним освітленням і харчовим режимом, рекомендованим для даного виду тварин. Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози «Ексан-Г».

Площі під глікемічними кривими (ППК) у ході проведення ВЧТТГ і ВЧТТІ розраховували за допомогою комп'ютерної програми Mathlab.

Мітохондрії серця щурів отримували методом диференційного центрифугування за 7000 g у середовищі, яке містило 10 мМ Трис-НСІ буфера рН 7,4, 250 мМ цукрози, 10 мМ ЕДТА та 0,5% БСА [16].

Вплив препарату на стан мітохондріальної системи антиоксидантного захисту оцінювали за вмістом ВГ [17], активністю Мп-СОД і ГПО в суспензії ізольованих мітохондрій [18]. Інтенсивність вільнорадикального окислення в мітохондріях серця оцінювали за рівнем гідропероксидів ліпідів [19]. Кількість білка в суспензії мітохондрій визначали методом Бредфорда [20].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням критерію Ньюмена-Кейлса. Результати надавали у вигляді середнього (М) і похибки середнього (SEM). Відмінності вважали статистично значущими за $p \leq 0,05$ [21].

Результати та їх обговорення

Відомо, що вживання високих доз фруктози на тлі низької фізичної активності призводить до метаболічних порушень, зокрема розвитку ІР — ключової ланки МС [1].

У щурів, які отримували фруктозу протягом 8 тижнів, не спостерігали змін глікемії натще порівняно з групою інтактного контролю (табл. 1).

Таблиця 1. Вплив Краталу на показники глюкозного гомеостазу в щурів із метаболічним синдромом, індукованим високофруктозною дієтою (n=6, M±SEM)

Група	Базальна глікемія, ммоль/л	Концентрація ФА, ммоль/л	ППК під час ВЧТТГ, ммоль/л·хв	ППК під час ВЧТТІ, ммоль/л·хв
Інтактний контроль	4,69±0,28	1,24±0,11	683,1±27,3	379,9±34,2
ВФД + розчинник	4,61±0,35	2,34±0,09*	1043,7±82,5*	547,1±18,8*
ВФД + Кратал	4,26±0,23	1,66±0,09**	695,5±18,2#	426,7±38,7#

Примітка: * — вірогідна різниця з показником групи «інтактний контроль» ($p \leq 0,05$); # — вірогідна різниця з показником групи «ВФД + розчинник» ($p \leq 0,05$).

Водночас за результатами ВЧТТГ і ВЧТТІ було верифіковано розвиток інтолерантності до вуглеводів, що підтверджено більшими показниками площини під відповідними глікемічними кривими відносно тих, що спостерігали у контрольних тварин.

Порушення глюкозного гомеостазу також підтверджувалося підвищенням рівня ФА в сироватці крові тварин, які отримували плацебо. Слід зазначити, що зростання концентрації ФА може бути наслідком безпосереднього посилення початкових реакцій неферментативного глікування за умов хронічного надходження високих доз фруктози [22].

Встановлено, що двомісячне застосування Краталу гальмує розвиток ІР та інтолерантності до вуглеводів у щурів із МС, підтвердженням чому було суттєве зменшення ППК під час ВЧТТГ і ВЧТТІ порівняно з показниками для групи, що отримувала розчинник. Зниження рівня ФА в сироватці крові тварин, які отримували Кратал, може бути пов'язаним як із поліпшенням глюкозного гомеостазу, так і зі здатністю таурину безпосередньо гальмувати процеси неферментативного глікування.

Відомо, що порушення функції мітохондрій кардіоміоцитів призводить до серцево-судинних захворювань, зокрема ішемічної хвороби серця, гіпертензії, кардіоміопатії та інфаркту, що є причинами інвалідизації та смертності населення [23]. Оксидативний стрес є центральною ланкою, що зв'язує ІР і мітохондріальну дисфункцію та виникає внаслідок дисбалансу між утворенням АФК та їх елімінацією за допомогою антиоксидантної системи захисту [24]. Показано, що генерація радикалів кисню підвищується за умов хронічного надмірного надходження калорій, наприклад фруктози, на тлі зниження енергетичних потреб організму, наслідком чого є розвиток оксидативних порушень у мітохондріях, що спричинює апоптоз і некроз клітин [3].

У серцевому м'язі виявлено високу концентрацію таурину (за різними даними, від 50% до 60% вільних амінокислот міокарда), зниження кількості якого призводить до розвитку кардіоміопатії [10, 25].

Встановлено, що в мітохондріях серця тварин, які споживали ВФД, відбувається підвищення рівня гідропероксидів ліпідів, зниження рівня ВГ та активності Мп-СОД. Водночас активність ГПО залишалася на рівні контрольної групи (табл. 2).

Застосування Краталу гальмувало розвиток оксидативного стресу в мітохондріях серця, про

Таблиця 2. Вплив Краталу на вміст гідропероксидів ліпідів і показники системи антиоксидантного захисту ізольованих мітохондрій серця щурів із метаболічним синдромом, індукованим ВФД (n=6, M±SEM)

Група	Вміст гідропероксидів ліпідів, нмоль/мг білка	Mn-СОД, у.о./мг білка	ГПО, нмоль ВГ/хв/мг білка	ВГ, нмоль/мг білка
Інтактний контроль	0,43±0,07	48,43±2,06	27,36±3,90	3,84±0,28
ВФД + розчинник	0,88±0,07 *	38,65±1,31*	26,38±1,41	2,10±0,27 *
ВФД + Кратал	0,65±0,06 * #	41,66±1,49 *	25,03±2,14	3,67±0,29 #

Примітка: * — вірогідна різниця з показником групи «інтактний контроль» ($p \leq 0,05$); # — вірогідна різниця з показником групи «ВФД + розчинник» ($p \leq 0,05$).

що свідчило зниження рівня гідропероксидів ліпідів і підвищення вмісту ВГ. Останнє добре узгоджується з даними інших досліджень, в яких було показано, що таурин забезпечує збереження вмісту ВГ у гомогенаті серця тварин, яких утримували на ВФД, завдяки протективному ефекту щодо активності глутатіонредуктази [26]. Крім того, таурин сприяє накопиченню цистеїну, одного з компонентів, необхідних для синтезу глутатіону та нормалізації загальної антиоксидантної активності [27].

Антиоксидантний ефект таурину також може бути обумовлений його здатністю регулювати продукцію АФК завдяки підтримці стабільності рН мітохондріального матриксу [28]. Останнє є надзвичайно важливим для збереження клітин, оскільки підвищена генерація супероксидного радикалу мітохондріями спричиняє зміни в їх проникності та ініціює каскад реакцій апоптозу [29].

Слід зазначити, що введення Краталу суттєво не впливало на активність Mn-СОД і ГПО в мітохондріях серця щурів.

Отримані результати дозволяють зробити припущення, що поліпшення окисно-відновлювального гомеостазу в мітохондріях за умов застосування Краталу може відбуватися як за рахунок стимуляції системи антиоксидантного захисту, так і внаслідок зниження продукції АФК.

Висновки

1. Застосування Краталу в щурів із метаболічним синдромом сприяє поліпшенню чутливості до інсуліну та запобігає розвитку оксидативного стресу в мітохондріях кардіоміоцитів унаслідок зниження рівня ліпідних гідропероксидів і підвищення вмісту відновленого глутатіону.

2. Виявлені фармакологічні властивості Краталу, одним із механізмів реалізації яких може бути відновлення окисно-відновлювального балансу в мітохондріях кардіоміоцитів, свідчать про доцільність його застосування з метою профілактики та лікування серцево-судинної патології за умов метаболічного синдрому.

Список використаної літератури

- Kaur J. A Comprehensive review on metabolic syndrome // Med. Sci. — 2014. — Vol. 2. — P. 140-152.
- Lee H.K., Cho Y.M., Kwak S.H., Lim S., Park K.S., Shim E.B. Mitochondrial dysfunction and metabolic syndrome-looking for environmental factors // Biochim Biophys Acta. — 2010. — Vol. 1800, N 3. — P. 282-289.
- Hazel H.S. Mitochondria-targeted peptide antioxidants: novel neuroprotective agents // The AAPS Journal. — 2006. — Vol. 8, N 3. — P. 518-529.
- Aneja A., Tang W.H., Bansilal S., Garcia M.J., Farkouh M.E. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options // Amer. J. Med. — 2008. — Vol. 121. — P. 748-757.
- Xu Y.J., Arneja A.S., Tappia P.S., Dhalla N.S. The potential health benefits of taurine in cardiovascular disease // Exp. Clin. Cardiol. — 2008. — Vol. 13. — P. 57-65.
- Schaffer S.W., Jong C.J., Ramila K.C., Azuma J. Physiological roles of taurine in heart and muscle // J. Biomed. Sci. — 2010. — Vol. 17. — P. 2-9.
- Taurine // Alternative Medicine Review. — 2001. — Vol. 6, N 1. — P. 78-82.
- Hansen S.H., Andersen M.L., Cornett C., Gradinaru R., Grunnet N. A role for taurine in mitochondrial function // J. Biomed. Sci. — 2010. — Vol. 17. — P. 23-30.
- Rolfé D.F.S., Hulbert A.J., Brand M.D. Characteristics of mitochondrial proton leak and control of oxidative phosphorylation in the major oxygen consuming tissues of the rat // Biochim. Biophys. Acta. — 1994. — Vol. 1188. — P. 405-416.
- Pansani M.C., Azevedo P.S., Rafacho B.M., Minicucci M.F., Chiuso-Minicucci F., Zorzella-Pezavento S.G., Marchini J.S., Padovan G.J., Fernandes A.A., Matsubara B.B., Matsubara L.S., Zornoff L.A., Paiva S.A. Atrophic cardiac remodeling induced by taurine deficiency in Wistar rats // PLoS ONE. — 2012. — Vol. 7, N 7. — P. e41439.
- Schaffer S.W., Ito T., Azuma J. Clinical significance of taurine // Amino Acids. — 2014. — Vol. 46. — P. 1-5.
- Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. — 2003. — Т. 8, № 1. — P. 142-145.
- Levi B., Werman M. Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats // J. Nutrition. — 1998. — Vol. 128, N 8. — P. 1442-1449.
- Baker J., Metcalf P., Scragg R., Johnson R. Fructosamine test-plus, a modified fructosamine assay evaluated // Clin. Chem. — 1991. — Vol. 37, N 4. — P. 552-556.
- Lundholm L., Bryzgalova G., Gao H., Portwood N., Falt S., Berndt K.D., Dicker A., Galuska D., Zierath J.R., Gustafsson J.A., Efendic S., Dahlman-Wright K., Khan A. The estrogen receptor α -selective agonist propyl pyrazole triol improves glucose tolerance in ob/ob mice; potential molecular mechanisms // Endocrinol. — 2008. — Vol. 199. — P. 275-286.
- Чанс Б. Регуляция клеточного обмена. — М., 1962. — С. 111. (Chans B. Regulation of cell metabolism. — М., 1962. — P. 111).
- Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): учеб. пособие под ред. М.И. Прохоровой — Ленинград: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. — С. 183-187. (Methods of biochemical examination (lipid and energetic metabolism: uchebn. posobie pod red. M.I. Prochorovoy — Leningrad: Szd-vo Leningr. Un-ta, 1982. — P. 183-187).
- Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы

Оригінальні дослідження

- организма: метод. рекомендації. — Санкт-Петербург. — 2000. — 104 с. (Arutyunyan A.B., Dubinina Ye.Ye., Zubina N.N. Methods of estimation of free radical oxidation and body antioxidant system: method. rekomendatsii. — Sanct-Peterburg. — 2000. — 104 p.).
19. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Reaction of linoleic acid hydroperoxide with thiobarbituric acid // J. Lipid Research. — 1978. — Vol. 19. — P. 1053-1057.
 20. Bredford M.M. A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of proteins utilizing protein-dye binding // Anal. Biochem. — 1976. — Vol. 72. — P. 248-252.
 21. Гланс С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1998.—459 с. (Glans S. Medical biological statistics. — M.: Praktika, 1998. — 459 p.).
 22. Shield J., Poysner K., Hunt L., Pennock C.A. Fructosamine and glycated haemoglobin in the assessment of long term glycaemic control in diabetes // Arch. Dis. Child. — 1994. — Vol. 71, N 4. — P. 443-445.
 23. Schaffer S.W., Jong C.J., Ramila K.C., Azuma J. Physiological roles of taurine in heart and muscle // J. Biomed. Sci. — 2010. — Vol. 17. — P. 2-9.
 24. Cohen R.A., Tong X.Y. Vascular oxidative stress: the common link in hypertensive and diabetic vascular disease // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2010. — Vol. 55, N 4. — P. 308-316.
 25. Yang Y., Yang L., Zhang Y., Gu X., Xu D., Fang F., Sun A., Wang K., Yu Y., Zuo J., Ge J. Taurine detected using high-resolution magic angle spinning 1H nuclear magnetic resonance: A potential indicator of early myocardial infarction // Experimental and therapeutic medicine. — 2013. — Vol. 5. — P. 683-682.
 26. Nandhini A.T.A., Thirunavukkarasu V., Ravichandran M.K., Anuradh C.V. Effect of taurine on biomarkers of oxidative stress in tissues of fructose-fed insulin-resistant rats // Singapore Med. J. — 2005. — Vol. 46. — P. 82-87.
 27. Mesallamy H., El-Demerdash E., Hammad L.N., El Magdoub H.M. Research effect of taurine supplementation on hyperhomocysteinemia and markers of oxidative stress in high fructose diet induced insulin resistance // Diabetology & Metabolic Syndrome. — 2010. — Vol. 2, N 46. — P. 1-11.
 28. Schaffer S.W., Azuma J., Mozaffari M. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 2009. — Vol. 87. — P. 91-99.
 29. Ricci C., Pastukh V., Leonard J., Turrens J., Wilson G., Schaffer D., Schaffer S.W. Mitochondrial DNA damage triggers mitochondrial superoxide generation and apoptosis // Amer. J. Physiol. — 2008. — Vol. 294. — P. 413-422.

(Надійшла до редакції 17.07.2015 р.)

Влияние тауринсодержащего препарата Кратал на оксидантный статус митохондрий сердца крыс с метаболическим синдромом

Н.И. Горбенко¹, Т.С. Звягина¹, А.Ю. Борилов¹, А.С. Шаламай²

¹ ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»

² НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод»

Резюме. Цель. Исследовать влияние Кратала на оксидантный статус митохондрий сердца крыс с метаболическим синдромом, индуцированным высокофруктозной диетой. **Методы.** Определение глюкозного гомеостаза, содержания восстановленного глутатиона, активности Мп-зависимой супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и уровня гидроперекисей липидов в суспензии

изолированных митохондрий. **Результаты.** Установлено, что у животных с метаболическим синдромом нарушается толерантность к углеводам, повышается содержание гидроперекисей липидов в митохондриях кардиомиоцитов, а также снижается уровень восстановленного глутатиона. Применение Кратала тормозит развитие инсулинорезистентности, интолерантности к углеводам, снижает концентрацию фруктозамина в сыворотке крови, уменьшает содержание гидроперекисей липидов и нормализует уровень восстановленного глутатиона в митохондриях сердца. **Выводы.** Кратал улучшает чувствительность к инсулину и предупреждает развитие оксидативного стресса в митохондриях кардиомиоцитов крыс с метаболическим синдромом. Выявленные фармакологические свойства Кратала свидетельствуют о целесообразности его применения с целью профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии при метаболическом синдроме.

Ключевые слова: метаболический синдром, митохондрии сердца, оксидативный стресс, таурин.

The impact of Taurine-containing drug Kratal on heart mitochondria oxidative status in rats with metabolic syndrome

N. Gorbenko¹, T. Zvyagina¹, O. Borikov¹, A. Shalamay²

¹ State Institution «V.Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems», Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine

² HBLЦ «Borshchagivsky Chemical-Pharmaceutical Plant»

Summary. The purpose of the present investigation was to evaluate Kratal impact on heart mitochondria oxidant status of rats with metabolic syndrome induced by high fructose diet. **Methods.** Assay of glucose homeostasis, reduced glutathione content, Mn-dependent superoxide dismutase, glutathione peroxidase activity, and lipid peroxides' level in a suspension of isolated mitochondria. **Results.** It has been established an abnormal glucose tolerance, an increase in lipid peroxides' content and a decrease in reduced glutathione level in animals with metabolic syndrome. Kratal use inhibits insulin resistance and glucose intolerance development, decreases fructose amine concentration in blood serum, lowers lipid peroxides content, and normalizes reduced glutathione level in heart mitochondria. **Conclusions.** Kratal improves insulin sensitivity and prevents oxidative stress development in mitochondria of cardiomyocytes of rats with metabolic syndrome. The detected pharmacological properties of Kratal suggest the advisability of its use for the prevention and treatment of cardiovascular pathology in the presence of metabolic syndrome. **Keywords:** metabolic syndrome, heart mitochondria, oxidative stress, taurine.

Инновационные технологии в лечении беременных, больных сахарным диабетом. Ведение беременных на помповой инсулинотерапии (клинический случай)

Н.П. Кошечая¹,
В.Б. Малашонок²,
Ю.Б. Кошевой¹

¹Николаевская областная больница

²Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ»

Резюме. В статье представлен клинический случай ведения беременной с сахарным диабетом 1-го типа. Несмотря на лабильность течения диабета и склонность к дневным и ночным гипогликемиям, благодаря постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулинового дозатора, измерению гликемии в реальном времени и достижению компенсации углеводного обмена удалось сохранить беременность и благополучно разрешить ее.

Ключевые слова: беременность, сахарный диабет, гликемия, инсулиновая помпа, постоянная подкожная инфузия инсулина.

Начиная с 2010 г. в Николаевской области с целью улучшения показателей гликемического контроля было установлено 54 инсулиновые помпы пациентам с сахарным диабетом (СД) 1-го типа. За последние 5 лет отчетливо прослеживается увеличение количества беременных с СД, из них с СД 1-го типа — от 10 до 15 человек ежегодно.

В Николаевской областной больнице с 2012 по 2014 год пролечено 22 беременных

с СД 1-го типа в возрасте от 17 до 30 лет, инсулиновая помпа устанавливалась до беременности двум пациенткам и двум — во время беременности, в начале первого и второго триместра. Все беременные, которым применялся метод постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) при помощи инсулиновой помпы, были успешно родоразрешены.

В июне-июле 2015 г. в Николаевской области появилось трое здоровых малышей у матерей с СД 1-го типа с длительностью заболевания 15, 7 и 4 года, применявших ППИИ во время беременности.

* адреса для листування (Correspondence): Миколаївська обласна лікарня,
вул. Київська, 1, м. Миколаїв, 54058, Україна.
E-mail: drkoshevaia75@ukr.net

© Н.П. Кошечая, В.Б. Малашонок, Ю.Б. Кошевой

Клінічні спостереження

Представляем клинический случай беременности у пациентки с СД 1-го типа, с лабильным течением, со склонностью к гипогликемиям.

Больная Ж. поступила в эндокринологическое отделение Николаевской областной больницы с жалобами на сухость во рту в утреннее время и явления гипогликемии в вечернее и ночное время, купирующиеся приемом сладкой пищи, а также отсутствие менструации на протяжении 5 недель.

Анамнез заболевания:

Диагноз СД установлен в 2012 году (в возрасте 18 лет), гликемия в дебюте СД — 25,0 ммоль/л, была назначена базисно-болюсная инсулинотерапия (Левемир® + Новорапид®, Ново-Нордиск, Дания) в суточной дозе 32 МЕ. Больная находилась на учете у эндокринолога по месту жительства. Диабетических ком не было, однако наблюдались частые эпизоды гипогликемии в вечернее и ночное время.

Гинекологический анамнез:

Менархе в 12 лет. Менструальный цикл установился сразу, mensis — продолжительностью до 5 дней, умеренные по количеству, продолжительность цикла — 30 дней. Беременности — 0, роды — 0.

Результаты физикального обследования при поступлении:

Рост — 163 см. Масса тела — 51 кг. ИМТ — 19 кг/м².

Щитовидная железа не увеличена, структура однородна.

Осмотр стоп: кожа сухая и теплая. Тактильная и температурная чувствительность — удовлетворительная. Вибрационная чувствительность справа — 4,0-4,5; слева — 4,0-4,5. Пальпаторно — пульсация тыльной артерии стопы слева и справа определяется, на задней и передней большеберцовой — определяется.

Больная Ж. соблюдала правильную технику инъекций инсулина. Участков липодистрофии в местах введения инсулина не выявлено.

Результаты лабораторных исследований:

Общий анализ крови: эр. — $4,64 \times 10^{12}/л$ (норма $3,5-5,0 \times 10^{12}/л$); Нb — 140 г/л (норма 120-140 г/л); ЦП — 0,91 (норма 0,9-1,1); Л — $6,5 \times 10^9/л$ (норма $4,5-9,5 \times 10^9/л$); СОЭ — 2 мм/ч (норма до 15 мм/ч); баз. — 0% (норма 0-1%); эоз. — 5% (норма 1-5%); пал. — 0% (норма 1-5%); сегм. — 67% (норма 50-72%); лимф. — 21% (норма 18-38%); мон. — 6% (норма 2-10%).

Общий анализ мочи: уд. вес — 1010 (норма 1001-1040); реакция кислая; белок — не обн.; эритроц. — не обн.; лейкоциты — 2-4 в поле зрения

(норма до 6-8); эпителий — в значительном количестве; слизь + в значительном количестве.

Биохимические исследования: билирубин — 11,0 ммоль/л (норма 1,7-21,5 ммоль/л); мочевины — 4,0 ммоль/л (норма 2,14-7,14 ммоль/л); креатинин — 70 ммоль/л (норма 44-80 ммоль/л); общий белок — 70,0 г/л (норма 65-85 г/л); АСТ — 18 (норма 5-40); АЛТ — 21 (норма 5-40); холестерин — 5,5 ммоль/л (норма 3,0-5,2 ммоль/л).

Микроальбуминурия — 5 мг/сут (норма <30 мг/сут).

Проба Реберга: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 110,0 мл/мин (норма 81-134 мл/мин); канальцевая реабсорбция — 99,0% (норма 97-99%).

Гликированный гемоглобин — 8,2%.

ЭКГ: ритм синусовый. ЧСС 78 уд./мин. Нормальная ЭОС. Дистрофические изменения миокарда.

Больная осмотрена гинекологом, неврологом, окулистом, сосудистым хирургом в «кабинете диабетической стопы».

Был поставлен следующий клинический диагноз:

Диагноз основной: сахарный диабет 1-го типа, тяжелая форма, гликемический контроль субоптимальный, течение со склонностью к гипогликемиям, стадия декомпенсации.

Осложнения: диабетическая полинейропатия нижних конечностей; метаболическая кардиомиопатия; сердечная недостаточность 0 ст.

Сопутствующие: беременность 4 недели.

На основании отсутствия показаний к прерыванию беременности было принято решение сохранять беременность. С целью сохранения и пролонгирования желаемой беременности больной была рекомендована строгая компенсация углеводного обмена, тщательный контроль вариабельности гликемии в течение суток, предотвращение развития гипогликемий с последующим развитием компенсаторных гипергликемических состояний (синдром «рикошета»).

В эндокринологическом центре Николаевской областной больницы пациентке был проведен мониторинг при помощи непрерывного мониторинга глюкозы CGMS (Continuous Glucose Monitoring System, Medtronic, США), результаты которого подтвердили стабильно высокую гликемию (ГК) в утреннее время до 11,0-12,0 ммоль/л, с эпизодами гипогликемии до 3,0-4,0 ммоль/л в вечернее и ночное время.

Больная была переведена на базисно-болюсную инсулинотерапию путем постоянной

подкожной инфузии с помощью инсулиновой помпы (Paradigm Veo 754, Medtronic, США). Ультракороткий инсулин Новорапид® (Ново-Нордиск, Дания) вводился со следующей базальной скоростью (количество инсулина, введенного за 1 час): с 00:00 до 02:00 ночи — 0,40 МЕ/ч; с 2:00 до 9:00 утра — 0,45 МЕ/ч; с 9:00 до 15:00 — 0,50 МЕ/ч; с 15:00 до 00:00 — 0,55 МЕ/ч. Запрограммирован калькулятор «Помощник болюса» (функция помпы, используемая для расчета пищевого и корректирующего болюса с учетом активного инсулина у пациента; активный инсулин — это инсулин, оставшийся от предыдущих болюсов, который продолжает оказывать фармакодинамическое действие и обладает потенциалом для снижения уровня глюкозы), были определены углеводный коэффициент (количество инсулина, покрывающее 1 ХЕ) — 0,64 МЕ/ХЕ, чувствительность к инсулину (величина, показывающая, на сколько ммоль/л снижается уровень глюкозы под действием 1 МЕ инсулина) — 4,1 ммоль/л, СДИ (суточная доза инсулина) на помпе составила 28 МЕ/сут, время активного инсулина — 3 часа (промежуток времени, в течение которого «Помощник болюса» ведет учет активного инсулина после введения болюса), целевая ГК (диапазон значений ГК, используемый «Помощником болюса» для расчета необходимой корректирующей дозы) — 5,0-5,5 ммоль/л.

Для подбора дозы и улучшения компенсации установлена помпа Paradigm Veo 754 (Medtronic, США) с возможностью постоянного непрерывного мониторинга глюкозы в реальном времени, с текущими графиками изменений ГК за последних 3, 6, 12 и 24 часа, а также с самостоятельным отключением при наступающей гипогликемии. Пациентка была обучена принципам помповой инсулинотерапии, подсчету ХЕ, расчету болюсной дозы инсулина и коэффициента чувствительности, основным правилам самоконтроля.

После выписки находилась под постоянным наблюдением врача-эндокринолога, еженедельно контролировались все общеклинические анализы. Плановая госпитализация в Николаевскую областную больницу была в сроке беременности 16, 24 и 32 недели с це-



лю коррекции дозы и проведения метаболической терапии.

С 16-й по 24-ю недели беременности базальный режим пациентки изменился следующим образом: с 0:00 до 6:00 утра скорость введения базального инсулина — 0,575 МЕ/ч; с 6:00 до 9:00 — 0,775 МЕ/ч; с 9:00 до 21:00 — 0,750 МЕ/ч; с 21:00 до 0:00 — 0,700 МЕ/ч. С 25-й по 32-ю недели беременности базальная скорость в помпе опять была увеличена по новой физиологической потребности пациентки: с 0:00 до 9:00 — 0,80 МЕ/ч; с 9:00 до 0:00 — 0,75 МЕ/ч. С 32-й по 38-ю недели беременности доза базального инсулина возросла значительно: с 0:00 до 10:00 утра — 1,50 МЕ/ч; с 10:00 до 21:00 — 1,30 МЕ/ч; с 21:00 до 00:00 — 1,50 МЕ/ч. Все общеклинические анализы на протяжении всей беременности сохранялись в пределах нормы. Гликированный гемоглобин во втором триместре беременности — 5,7%, в третьем — 6,0%.

В 38 недель беременность разрешилась естественными родами. Родился живой плод, женского пола, с весом 3 кг 800 г и ростом 56 см, без признаков диабетической фетопатии. Послеродовой период протекал без патологии. Базальный режим введения инсулина на помпе в послеродовой период был следующим: с 00:00 до 5:00 — 0,2 МЕ/ч; с 05:00 до 0:00 — 0,4 МЕ/ч.

Выводы

Благодаря помповой инсулинотерапии и строгой компенсации углеводного обмена удалось сохранить беременность и добиться благополучного естественного родоразрешения.

Клінічні спостереження

Беременность и планирование беременности на фоне СД являются одними из главных показаний к применению инсулиновой помпы. Помповая инсулиноterapia является «золотым» стандартом введения инсулина для беременных с СД. В помповой инсулинотерапии применяются только аналоги ультракороткого действия; благодаря их быстрому началу и короткой продолжительности действия, при постоянной инфузии эти инсулины позволяют воспроизвести профиль инсулинемии, характерный для здорового человека.

В норме гормональные изменения в организме женщины в период беременности в значительной степени снижают чувствительность клеток к действию инсулина, что компенсируется изменением секреции собственного гормона. При дефиците инсулина у беременных с СД контролировать заболевание становится намного сложнее, а от степени компенсации углеводного обмена на протяжении всей беременности зависит не только правильное формирование, рост и развитие малыша, но и здоровье будущей матери. Гипер- и гипогликемия повышают риск развития различных осложнений для матери и ее будущего ребенка, поэтому целевые значения ГК для беременной с СД находятся в очень «узких» пределах: не выше 5,0 ммоль/л натощак и не выше 7,7 ммоль/л через 1 час после приема пищи.

Этих строгих критериев намного легче достичь при использовании инсулиновой помпы, с помощью которой суточная доза инсулина становится более физиологичной и снижается на 20-40%, а главное — легко корректируется во всех трех триместрах беременности. Наблюдая за нашей пациенткой, мы убедились, что на инсулиновой помпе удается избежать гипогликемий в первом триместре, а также гипергликемии во втором и третьем триместрах. Благодаря различным болюсным режимам (нормальный, двойной и квадратный болюсы), которые используются при приеме пищи различного состава, а также функции помпы «Помощника болюса», который после правильного программирования высчитывает и подсказывает дозу инсулина на еду уже с учетом текущей гликемии и оставшегося активного инсулина от предыдущей инъекции, наша беременная отметила, что намного меньше ограничивала себя в еде и у нее уже не наблюдалось постпрандиальной гипергликемии, которая является основным фактором развития диабетической фетопатии у будущего ребенка.

Благодаря измерению ГК в режиме реального времени и снижению дозы базального инсулина в вечернее и ночное время удалось исключить вечерние и ночные гипогликемии, ликвидировать феномен «утренней зари» в первом триместре.

Реализация возможности временного снижения скорости введения базального инсулина и полного отключения введения базального инсулина сразу после родов исключила гипогликемию в период родов. Снижение скорости введения базального инсулина на 70% (от дозы в 3-м триместре составило 0,4 МЕ/ч) обеспечило нормогликемию в ранний послеродовой период и послужило успешному становлению лактации.

Кроме всего перечисленного выше, в благоприятном исходе беременности на фоне ППИИ большое значение имел высокий уровень знаний беременной: от общих понятий о диабете, режиме питания, физических нагрузках с адекватной коррекцией дозы инсулина до исключения ситуаций, угрожающих жизни (гипо- и гипергликемических ком), а также высокая мотивация пациентки.

Список использованной литературы

1. Арбатская Н.Ю. Выбор метода инсулинотерапии у беременных с сахарным диабетом 1-го типа / Н.Ю. Арбатская // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — № 3. — С. 37-43. (Arbatskaya N.Yu. Choice of insulinization method in pregnant women with type 1 diabetes mellitus / N.Yu. Arbatskaya // Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. — 2011. — № 3. — P. 37-43).
2. Арбатская Н.Ю. Особенности сахароснижающей терапии во время беременности / Н.Ю. Арбатская // Фарматека. — 2014. — № 5. — С. 94-99. (Arbatskaya N.Yu. Peculiarities of carbohydrate therapy during pregnancy / N.Yu. Arbatskaya // Farmateka. — 2011. — № 3. — P. 37-43).
3. Арбатская Н.Ю. Применение инсулина Ново-Рапид во время беременности / Н.Ю. Арбатская, И.Ю. Демидова // Concilium medicum. — 2011. — № 12. — С. 32-35. (Arbatskaya N.Yu. Use of insulin Novo-Rapid during pregnancy / N.Yu. Arbatskaya, I.Yu. Demidova // Concilium medicum. — 2011. — № 12. — P. 32-35).
4. Боуд Б. Протокол помповой инсулинотерапии / Б. Боуд, Ж. Кайлоу, Ф. Кауфман. — 2014. — С. 4-22. (Boud B. Protocol of pump insulinization / B. Boud, Zh. Kailou, F. Kaufman. — 2014. — P. 4-22).
5. Використання помпової інсулінотерапії в лікуванні дітей, хворих на цукровий діабет / Н.Б. Зелінська, Є.В. Глоба, Л.В. Ніфонтова, Н.Л. Погадаєва. — К., 2011. — С. 18-32. (Use of pump insulinization in treatment of children with diabetes mellitus / N.B. Zelins'ka, Ye.V. Hloba, L.V. Nifontova, N.L. Pohadayeva. — K., 2011. — P. 18-32).
6. Демидова И.Ю. Актуальные проблемы сахарного диабета при беременности / И.Ю. Демидова, Н.Ю. Арбатская, Е.П. Мельникова // Сахарный диабет. — 2006. — № 4. — С. 32-36. (Demidova I.Yu. Actual problems of diabetes mellitus in pregnancy / I.Yu. Demidova, N.Yu. Arbatskaya, Ye.P. Melnikova // Sacharnii diabet. — 2006. — № 4. — P. 32-36).
7. Демидова И.Ю. Эффективность и безопасность перевода на постоянную подкожную инфузию инсулина (ППИИ) беременных с сахарным диабетом тип 1 / И.Ю. Демидова, Н.Ю. Арбатская //

Тезисы на Балтийском форуме современной эндокринологии (Санкт-Петербург, 1-2 июня 2008 г.). — СПб, 2008. — С. 34-35. (Demidova I. Yu. Efficiency and safety of converting into constant subcutaneous insulin infusion (CSII) of pregnant women with type 1 diabetes mellitus / I.Yu. Demidova, N.Yu. Arbatskaya // Тезиси на Baltiiskom forumе sovremennoi endocrinologii (Sankt-Peterburg, June, 1-2, 2008). — StPt, 2008. — P. 34-35).

8. Мельникова Е.П. Преимущества помповой инсулинотерапии у беременных с сахарным диабетом 1-го типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.02 — Эндокринология / Е.П. Мельникова. — Санкт-Петербург, 2010. — 20 с. (Mel'nikova Ye.P. Advantages of pump insulinization in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: Avtoref. diss. cand. med. Nauk 14.01.02 — Endocrinologiya / Ye.P. Mel'nikova. — Sankt-Peterburg, 2010. — 20 p.).
9. Потин В.В. Инсулинотерапия больных сахарным диабетом I типа во время беременности / В.В. Потин, М.В. Боровик, А.В. Тиселько // Сахарный диабет. — 2009. — № 1. — С. 39-41. (Potin V.V. Insulinization of patients with type 1 diabetes mellitus during pregnancy / V.V. Potin, M.V. Borovik, A.V. Tisel'ko // Sacharnii diabet. — 2009. — № 1. — P. 39-41).
10. Сахарный диабет в акушерстве / О.И. Белецкая, О.В. Грищенко, А.Ю. Железняков, Т.В. Горбач. — Пособие для врачей-интернов, врачей-эндокринологов, акушеров-гинекологов и семейных врачей. — Харьков: Изд-во «Форт», 2013. — С. 106-140. (Diabetes mellitus in obstetrics / O.I. Beletskaya, O.V. Grishchenko, A.Yu. Zhelesnyakov, T.V. Gorbach. — Posobie dlia vrachei-internov, vrachei-endocrinologov, acusherov-ginecologov i semeinykh vrachei. — Kharkov: Izd-vo «Fort», 2013. — P. 106-140).
11. Спринчук Н.А. Сучасні технології лікування цукрового діабету 1-го типу в дітей / Н.А. Спринчук, О.В. Большова // Ендокринологія. — 2013. — Т. 18, № 3. — С. 81-83. (Sprynchuk N.A. Modern technologies in treatment of type 1 diabetes mellitus in children / N.A. Sprynchuk, O.V. Bol'shova // Endocrinologia. — 2013. — Vol. 18, № 3. — P. 81-83).
12. Филиппов Ю.И. Некоторые аспекты помповой инсулинотерапии и непрерывного мониторингирования гликемии в режиме реального времени / Ю.И. Филиппов, Е.В. Пекарева, А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. — 2010. — № 4. — С. 119. (Filippova Yu.I. Some aspects of pump insulinization and continuous monitoring of glycemia in the real time regimen / Yu.I. Filippova, Ye.V. Pekareva, A.Yu. Mayorov // Sacharnii diabet. — 2010. — № 4. — P. 119).
13. Цукровий діабет та вагітність / Ю.І. Караченцев, Н.О. Кравчун, О.В. Козаков [та ін.]. — Навч. посіб. для лікарів-інтернів та лікарів-ендокринологів, акушерів-гінекологів, сімейних лікарів. — Харків, 2011. (Diabetes mellitus and pregnancy / Yu.I. Karachentsev, N.O. Kravchun, O.V. Kozakov [ta in.]. — Navch. posib. dlia likariv-interniv ta likariv-endocrinologiv, acusheriv-ginecologiv i simeinykh likariv. — Kharkiv, 2011).

(Надійшла до редакції 12.08.2015 р.)

Інноваційні технології в лікуванні вагітних, хворих на цукровий діабет. Ведення вагітних за допомогою помпової інсулінотерапії (клінічний випадок)

Н.П. Кошова¹, В.Б. Малашонок², Ю.Б. Кошовий¹

¹Миколаївська обласна лікарня

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ»

Резюме. У статті представлено клінічний випадок ведення вагітної з цукровим діабетом 1-го типу. Завдяки постійній підшкірній інфузії інсуліну за допомогою інсулінового дозатора, вимірюванню глікемії в реальному часі і досягненню компенсації вуглеводного обміну вдалося зберегти вагітність і благополучно завершити її.

Ключові слова: вагітність, цукровий діабет, глікемія, інсулінова помпа, постійна підшкірна інфузія інсуліну.

Innovative technologies in the treatment of pregnant women with diabetes mellitus. Management of pregnant women using an insulin pump therapy (medical case)

N.P. Koshevaia¹, V.B. Malashonok², Yu.B. Koshevoi¹

¹Mykolaiv Regional Hospital

²National Children's Specialized Hospital 'Okhmatdyt'

Summary. The article presents a medical case of management of pregnant woman with type 1 diabetes. Owing to a continuous subcutaneous insulin infusion via an insulin dispenser, measurement of glucose level in real time, and achieving carbohydrate metabolism compensation, we managed to keep the pregnancy with labile diabetes progress and resolve it successfully.

Keywords: pregnancy, diabetes mellitus, blood glucose, insulin pump, continuous subcutaneous insulin infusion.

**А.М. Кваченюк,
І.С. Супрун,
К.В. Негрієнко,
Д.А. Кваченюк**

Адренокортикальний рак: особливості діагностики та лікування (огляд літератури та власні дослідження)

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

Резюме. Адренокортикальний рак (АКР) — рідкісна пухлина, з розповсюдженістю приблизно два випадки на мільйон населення за рік. Серед інциденталом надниркових залоз АКР складає близько 4%. Ці пухлини є високоагресивними та становлять 0,2% у структурі онкологічної смертності, але їх поширеність серед інших злоякісних пухлин становить лише 0,02%. Це одна з причин поганого п'ятирічного виживання, яке за різними даними, складає 32-45%. Цілковите хірургічне видалення пухлинної тканини — єдиний потенційно ефективний метод лікування АКР. Найважливішим прогностичним чинником хвороби є можливість виконати цілковите видалення пухлини та регіонарних метастазів. В окремих пацієнтів локальний рецидив або ізольовані віддалені метастази також підлягають хірургічному лікуванню. Тому головною метою радикального оперативного втручання є видалення всієї пухлинної тканини. Хворі, яким було проведено нерадикальне видалення пухлинної тканини (менше, ніж тотальне видалення первинної пухлини або тотальне видалення первинної пухлини із залишенням метастазів, які видалити неможливо), мають вкрай поганий прогноз і середнє виживання менше від 1 року. Хлодитан-терапія — найбільш придатний метод медикаментозного впливу на АКР, який має комбінуватися з хірургічним. Хлодитан також застосовується як симптоматичне лікування неоперабельних пацієнтів. Хіміотерапевтичні препарати загальної дії можливо використовувати для розповсюдженого процесу в комбінації з Хлодитаном за гормонально неактивного АКР або за резистентності до Хлодитану. Хіміотерапія не заміняє оперативне лікування або Хлодитан-терапію і може бути рекомендованою в окремих випадках. Недоцільно застосовувати хіміотерапію після радикального хірургічного видалення пухлини без ознак віддалених метастазів. Променева терапія має обмежене терапевтичне значення та може застосовуватись як симптоматичний засіб впливу на болісні кісткові метастази. У неоперабельних випадках припустимо використання променевої терапії в комбінації з іншими методами лікування для подовження життя й полегшення страждань хворого. Рецидив — головна причина смертності пацієнтів з АКР. Найчастіше рецидив виникає в регіонарних лімфатичних вузлах. У пацієнтів з АКР систематична лімфодисекція є обов'язковим хірургічним заходом після

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

видалення первинної пухлини. Поєднання цілковитого видалення пухлини (адреналектомії) з лімфатичною дисекцією навіть без ознак ураження регіонарних лімфовузлів дає найліпший рівень виживання порівняно з традиційним потенційно радикальним хірургічним втручанням без ретроперитонеальної дисекції. На нашу думку, з огляду на схожу частоту ускладнень лімфодисекція має рекомендуватись як стандартний захід хворим з АКР навіть без макроскопічних ознак ураження лімфовузлів.

Ключові слова: адренокортикальний рак, діагностика, лікування.

Злоякісні пухлини кори надниркових залоз (НЗ) — адренокортикальний рак (АКР) — належать до найтяжкіших форм онкоендокринної патології, які за умов невчасного діагностування та неадекватного лікування є абсолютно смертельними [1]. Останнім часом увага до пухлинних захворювань НЗ значно зросла. Під час виконання сучасних методів топічної діагностики (УЗД, КТ, МРТ) часто діагностуються пухлини НЗ як «випадкова знахідка». Розміри їх становлять від кількох міліметрів до 20 см у діаметрі та більше. Такі пухлини називають інциденталомі. Пухлини розміром понад 10 см у більшості випадків є злоякісними. Надто актуальною задачею є диференціація доброякісних і злоякісних інциденталом для визначення тактики подальшого лікування. Виявлення гормональної активності пухлини є одним із прямих показань для оперативного лікування незалежно від її розмірів або ознак злоякісності [2].

Для успішної діагностики та лікування хворих з АКР необхідно виконання комплексу клініко-лабораторних та інструментальних досліджень, складних хірургічних втручань, поопераційної променевої та хіміотерапії, проведення комплексних реабілітаційних заходів і тривалого диспансерного спостереження. Це обумовлює необхідність розробки уніфікованих підходів і прийомів в організації допомоги хворим з АКР. АКР — рідкісна пухлина, що поширюється з частотою приблизно два випадки на мільйон населення за рік. Спостерігається підвищення захворюваності серед дітей до 5 років і дорослих віком 40-50 років. АКР трапляється частіше в жінок (58,6% проти 41,4% серед чоловіків) [3]. Пухлини можуть бути як гормонально неактивними, так і гормонально активними з гіперсекрецією кортизолу, альдостерону, андрогенів або естрогенів. Понад 50% АКР супроводжуються гормональною гіперсекрецією. У структурі хірургічної патології НЗ їх частка становить 10-12% [4]. Етіологію АКР не визначено, хоча є дані про хромосомні порушення та пошкодження продукції чинника росту, що може бути можливим

механізмом молекулярного патогенезу АКР. Епідеміологічні дослідження демонструють збільшення ризику АКР у чоловіків, які палять, і жінок, які використовують оральні контрацептиви [5].

У процесі ембріогенезу НЗ утворюються з різних тканин, які в подальшому виконують свої самостійні функції в організмі. Різний клітинний склад кори та мозкової речовини НЗ визначають і різну морфологічну, клінічну та патофізіологічну «поведінку» пухлин, що виникли з різних структур. Внаслідок цього виділяють злоякісні пухлини коркової речовини НЗ (АКР), мозкової речовини (феохромобластома) та мезенхімальні.

Для характеристики злоякісних пухлин кори НЗ (як з ознаками гормональної активності, так і «німих») в описі субстрату необхідно вказувати такі варіанти:

- адренокортикальна карцинома,
- анапластичний рак НЗ.

Існування окремої рубрики для анапластичного раку обумовлено тим, що як клініцистам, так і морфологам доводиться зустрічатися з подібною вкрай злоякісною пухлиною, яка має характерні морфологічні риси, високу агресивність і поганий прогноз, незважаючи на виконувану комбіновану терапію. У виключних випадках анапластичний рак НЗ може перебігати з гормональною гіперсекрецією, що вимагає свого визначення в діагнозі (наприклад, синдром Кушінга).

Враховуючи те, що характер клінічних синдромів є важливим чинником у діагностиці, лікуванні хворого та для прогнозу захворювання, обов'язковим є їх виділення у формулюванні діагнозу. Починати діагноз необхідно з опису субстрату хвороби: «адренокортикальний рак», який завжди необхідно доповнювати характерним клінічним синдромом (синдромами для змішаних пухлин):

- синдром Кушінга,
- вірільний синдром,
- синдром Конна,
- синдром фемінізації,
- гормонально неактивний адренокортикальний рак.

Огляди

Хворі з нефункціонуючими пухлинами, як правило, звертаються до лікаря зі скаргами на слабкість, біль у животі, попереку, порушення перистальтики кишечника, дизуричні розлади, субфебрилітет. Іншими, менш частими симптомами є анемія, втрата ваги, гематурія, варикоцеле, порушення ритму дихання [6]. Частина гормонально неактивних («німих») пухлин не мають клінічної симптоматики. За значних розмірів ці пухлини можуть стати досяжними пальпації, викликати порушення в розташованих поряд органах, судинах і нервах.

Більшість гормонально активних АКР секретують кортизол. Рідше пухлини секретують андрогени, естрогени або альдостерон. Змішані форми гормональної секреції трапляються з частотою до 75% випадків [7]. Характерним для АКР є швидкий розвиток синдрому Кушінга, найчастіше з вірилізацією. Перебіг гормонально активного АКР характеризується швидким наростанням симптоматики та прогресуючим погіршенням стану хворих, що є відмінною ознакою від подібних за клінікою захворювань, обумовлених доброякісними пухлинними та гіперпластичними процесами в НЗ (хвороба Іценка-Кушінга).

Необхідно відзначити певну послідовність розвитку клінічних синдромів на тлі гормонально активного АКР. Найбільш ранніми ознаками АКР із клінікою синдрому Кушінга є порушення статевої функції, збільшення маси тіла, гіпертонія, зміни шкіри та зовнішності. Пізніше приєднуються остеопороз, розлади вуглеводного обміну. У хворих спостерігається виражене диспластичне ожиріння з переважним накопиченням жиру в ділянках обличчя, плечового поясу, передньої черевної стінки з витонченням кінцівок за рахунок проксимальних аміотрофій, гіперемія та набряклість обличчя (матронізм). Шкіра стає сухою, тургор її знижується, з'являються типові широкі, звиті, синюшно-багряні смуги розтягнення («стріи»), що локалізуються на тулубі, кінцівках [8]. Паралельно відзначаються різного ступеня гірсутизм, наявність вугрового висипу, ламкість шкірних судин.

За АКР із вірильним синдромом першими виникають порушення статевої функції, а потім приєднуються явища маскулізації та дефемінізації в жінок. Вірильний синдром проявляється гіпоплазією молочних залоз, зміною тембру голосу, появою вугрового висипу на шкірі, випадінням волосся на голові, гіпертрофією клітора. Паралельно розвиваються аменорея, неплідність, нерідко — артеріальна гіпертензія. У дітей клініка супроводжується синдромом несправжнього передчасного статевого дозрівання за ізосексуальним типом у хлопчиків і гетеросексуальним — у дівчинок.

Клініка АКР із синдромом Конна у більшості випадків характеризується артеріальною гіпертензією, тахікардією, м'язовою слабкістю (міастенія) [9]. Міастенія може бути вираженою від легкої м'язової слабкості до тяжких псевдопаралітичних станів. Характерними є зниження концентраційної функції нирок, поліурія, полідипсія, ніктурія, піелонефрити.

АКР із синдромом фемінізації — вкрай рідкісна пухлина, описана в чоловіків. Клініка супроводжується розвитком елементів фемінізації (зміна будови тіла за жіночим типом, гінекомастія), атрофією яєчок, імпотенцією, іноді — гіпертонією, збільшенням маси тіла.

За наявності певного клінічного синдрому гіперкортицизму проводяться відповідні гормональні дослідження. За синдрому Кушінга визначають вільний кортизол та АКТГ у плазмі, добовий сечі — 17-ОКС і 17-КС, вільний кортизол, проводять функціональні проби (за показаннями) — малу та велику дексаметазоналові проби [10].

У хворих із вірильним синдромом досліджують тестостерон, дегідроепіандростерон у крові та сечі, 17-КС у добовій сечі. Для діагностики синдрому Конна необхідно дослідження альдостерону й активності реніну в плазмі, вільного альдостерону в добовій сечі, проведення маршової проби; за наявності ознак фемінізації — визначення сумарних і фракційних естрогенів у крові та сечі.

У випадках виявлення пухлини кори НЗ без клінічних ознак гормональної активності в обов'язковому порядку виконується дослідження кортизолу, 17-ОКС, 17-КС, альдостерону, реніну, тестостерону, ДГЕА, естрогенів, адже різні новоутворення супроводжуються підвищенням секреції тих або інших груп гормонів, але воно є недостатнім для розвитку відповідної клінічної картини (субклінічний перебіг) [11]. Виявлення ознак гіперсекреції є прямим показанням для оперативного лікування.

Сучасні неінвазійні методи обстеження (УЗД, КТ, МРТ) мають достатню точність і визначають пухлини НЗ до 0,5-1 см у діаметрі [12]. Вони є нешкідливими, не мають протипоказань, характеризуються можливістю багаторазового повторення та швидкістю виконання.

Розмір пухлини, виміряний за допомогою КТ або МРТ, є одним із показових критеріїв злоякісності. Численні статистичні дослідження свідчать, що пухлини кори НЗ діаметром до 4 см зрідка бувають злоякісними (**рис. 1**). Зі збільшенням розміру ймовірність їх злоякісності різко зростає (**рис. 2**). Пухлини діаметром понад 6 см у 80% випадків є злоякісними [13]. З огляду на агресивну природу АКР небезпечним є спостереження пухлини розміром



Рис. 1. Доброякісна пухлина надниркової залози розміром менше від 4,0 см.

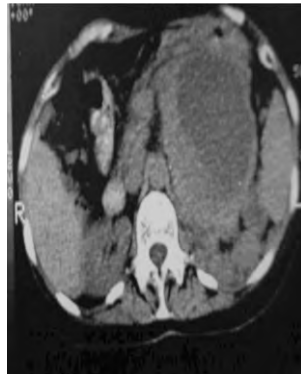


Рис. 2. Велика злоякісна пухлина лівої надниркової залози, яка проростає у верхній полюс лівої нирки.

менше від 6 см, що збільшується. Тому пухлини діаметром понад 4 см підлягають оперативному видаленню, навіть якщо перед операцією немає переконливих ознак малігнізації за даними КТ або МРТ [14].

Значущість КТ і МРТ різко зростає за виявлення «німих» пухлин діаметром менше від 4 см [15]. Критеріями злоякісності за даними КТ і МРТ є гетерогенність, неправильна форма (рис. 3, 4) і нечіткий контур пухлини (рис. 5, 6), наявність переривистої капсули, кальцифікатів, осередків некрозу (рис. 7).

Додатково до МРТ-характеристик злоякісності включають щільність сигналу в Т2-зваженому зображенні: за аденом присутня низька щільність сигналу порівняно з печінкою (співвідношення пухлина/печінка $<1,4$), АКТ і метастази в НЗ є щільнішими (співвідношення пухлина/печінка 1,2-2,8). Феохромоцитома зазвичай є найбільш щільною (співвідношення пухлина/печінка >3). Використання показника щільності сигналу для диференціації доброякісних і злоякісних уражень НЗ є не завжди можливою, оскільки в низці випадків зареєстровано хибно-позитивні та хибно-негативні результати. Модифікація в МРТ-техніці може бути корисною для диференціації доброякісних і злоякісних пухлин. Модифікація полягає у внутрішньовенному введенні гадолінію: аденоми демонструють незначне накопичення препарату та швидке його вимивання; злоякісні пухлини та феохромоцитомы — значне накопичення препарату та повільне його вимивання. До модифікації відносять і Т1-зважену хімічну зміну зображення (різниця в ліпідному вмісті між доброякісними та злоякісними пухлинами). На користь злоякісного процесу свідчить гетерогенність структури пухлини, неправильна форма, нечіткі межі, крововиливи на КТ, нестача жирової щільності за МРТ-зовнішньофазовим гра-

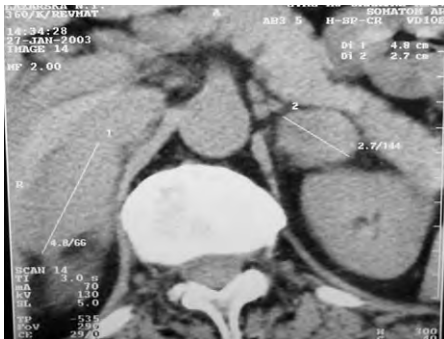


Рис. 3. Нечіткі межі злоякісної пухлини правої надниркової залози.



Рис. 4. Чіткі межі доброякісної пухлини правої надниркової залози.

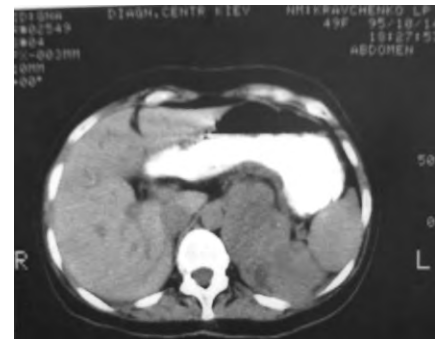


Рис. 5. Неправильна («бугриста») форма злоякісної пухлини лівої надниркової залози.



Рис. 6. Правильна форма доброякісної пухлини правої надниркової залози з однорідною структурою.

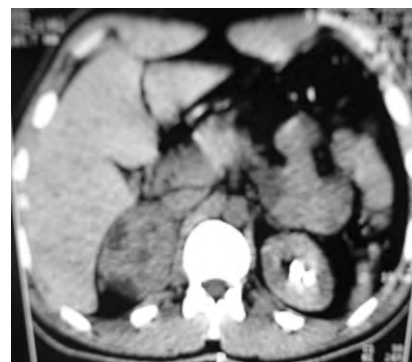


Рис. 7. Злоякісна пухлина правої надниркової залози, яка має неоднорідну структуру.

Огляди

дієнтом зображення або гетерогенним сигналом на Т2-зваженому МРТ. У випадках, коли пухлина має розміри менше від 4 см, але присутні чіткі ознаки злоякісності за даними КТ або МРТ, спостереження є не виправданим, і такі пухлини також підлягають хірургічному видаленню.

Отже, гормонально неактивні пухлини розміром 4 см і більше без ознак злоякісності за даними топічних методів обстеження підлягають хірургічному лікуванню, якщо вік і загальний соматичний стан хворого дозволяють це зробити. За наявності принаймні однієї ознаки малігнізації згідно з даними обстеження пухлина підлягає видаленню незалежно від розміру. Також показанням для оперативного втручання є пухлини будь-якого розміру за умови реєстрації гормональної гіперпродукції.

Тонкоголкува аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) є важливим морфологічним методом підтвердження злоякісності новоутворення. Через топографічні особливості локалізації НЗ проведення ТАПБ пухлин невеликих розмірів (до 3 см) може мати певні технічні труднощі, а в низці випадків проведення процедури є нереальним [16]. Це стосується насамперед хворих з ожирінням, вираженим метеоризмом. У пацієнта з нормо- або гіпостенічною будовою тіла підготовлений фахівець під контролем УЗД або КТ без труднощів проводить ТАПБ пухлин розмірами 2 см і більше. Якщо технічні можливості дозволяють і немає вірогідних ознак злоякісності за результатами клінічного та топічного обстеження, проведення ТАПБ пухлини НЗ є вкрай бажаним як під час підготовки хворого до операції (для визначення адекватності хірургічного втручання), так і у ході динамічного спостереження хворих (із гормонально неактивними пухлинами діаметром до 4 см) для впевненості в доброякісному генезі захворювання.

ТАПБ в обов'язковому порядку має проводитися за виявлення ізолюваної пухлини НЗ у хворих, у яких в анамнезі був рак іншої локалізації, або за наявності клінічних, лабораторних чи топічних даних про первинну карциному позанадниркової локалізації. Наявність двобічної пухлини НЗ є підставою для підозри про метастатичну природу хвороби, і у таких випадках, крім ТАПБ, необхідно проведення повного онкологічного обстеження пацієнта.

За виявлення пухлини іншої локалізації проводять її пункційну біопсію для порівняльного морфологічного аналізу з результатами ТАПБ пухлини НЗ. За наявності даних про видалення раку позанадниркової локалізації необхідно порівняння патоморфологічних препаратів первинної операції з даними ТАПБ пухлини НЗ. У НЗ часто локалізуються двобічні метастази ракових пухлин леге-

нів, молочних залоз, шлунка, підшлункової залози, товстої кишки та нирок, а також меланоми та лімфоми. За наявності меланоми або анамнестичних даних про її видалення проведення ТАПБ пухлини НЗ є не виправдано ризикованим.

І нарешті, методи інтраопераційної діагностики АКР: інтраопераційна ревізія пухлини й регіонарних колекторів лімфовідтоку та метод інтраопераційної експрес-цитології. Якщо перед операцією немає ознак злоякісності, хірург зобов'язаний оцінити макроскопічно пухлину та перевірити паранефральну, парааортальну й паракавальну клітковину. Злоякісні пухлини зазвичай мають більші розміри, неправильну форму, бугристу поверхню, схильні до адгезії та інвазії в оточуючі органи й тканини. У ході ревізії клітковини заочеревинного простору хірург оцінює стан лімфатичних вузлів і ймовірність їх метастатичного ураження. Найчастіше АКР метастазує в клітковину воріт нирки. Потім за частотою метастазування йде паранефральна, паракавальна та парааортальна клітковина. Зона ревізії лімфовузлів: від малого таза каудально до нижньої поверхні печінки (праворуч) або селезінки (ліворуч) краніально. За виявлення макроскопічних ознак злоякісності первинної пухлини або наявності метастатично уражених лімфовузлів проводять, крім адреналектомії з пухлиною, дисекцію лімфовузлів заочеревинного простору.

Досить інформативним є експрес-метод цитологічного дослідження інтраопераційних мазків-відбитків видаленої первинної пухлини: пухлина розтинається поза зоною операції, і з розтинів беруть мазки для наступного мікроскопічного дослідження. Інформативність методу досягає 90-95%.

Якщо клінічні, топічні, інтраопераційні, морфологічні методи не виявляють малігнізації, оперативне втручання досить обмежити адреналектомією з пухлиною. За розмірів пухлини до 6 см можливо проведення ендоскопічної операції. За наявності ознак малігнізації застосування ендоскопічної техніки протипоказано через ризик інтраопераційної дисемінації пухлини та неможливість проведення повної дисекції лімфовузлів заочеревинного простору.

На відміну від сучасних класифікацій стадійності для солідних пухлин, система стадійності АКР враховує розміри новоутворення, ознаки безпосередньої інвазії в оточуючі органи, метастатичного ураження регіонарних колекторів лімфовідтоку, наявність віддалених метастазів (**табл.**). Крім того, у формулюванні діагнозу обов'язковим є позначення стадії процесу згідно з TNM-системою [17].

Таблиця. Стадійні системи для АКР

Стадія	T N M
I	T1 (≤ 5 см, без інвазії), N0, M0
II	T2 (> 5 см, без інвазії), N0, M0
III	T3 (будь-який розмір пухлини, з локальною інвазією в оточуючу клітковину, без втягнення оточуючих органів, пряме проростання пухлини в нижню порожнину або ниркову вену) та/або N1-2 (ураження регіонарних лімфовузлів: N1 — паранефральні лімфовузли; N2 — парааортальні, паракавальні), M0
IV	T4 (будь-який розмір пухлини, з інвазією в оточуючі органи) та/або фіксовані уражені лімфовузли та/або M1 (віддалені метастази)
T1-4N0-M0, T1-3N1-2M0, T1-4N0-2M1	

Для відпрацювання оптимальної хірургічної тактики надто важливим є вивчення шляхів локального поширення АКР, оскільки радикальність втручання залежить насамперед від можливості одночасного цілковитого видалення пухлини та регіонарних метастазів.

Регіонарне метастазування АКР відбувається в більшості випадків лімфогенно. Вкрай рідка трапляється імплантаційне (ятрогенне) регіонарне метастазування як результат попереднього оперативного втручання. Найчастіше імплантаційне метастазування трапляється після спроби ендоскопічного видалення АКР. Віддалені метастази частіше утворюються гематогенно (легені, печінка, кістки хребта, таза, черепа, ключиці, головний мозок). Але лімфогенний шлях віддаленого метастазування відіграє не меншу роль (контралатеральна НЗ, черевна порожнина, малий і великий сальники, підшлункова залоза, надключичні та пахові лімфовузли).

Регіонарні метастази виявляються у 35-40% хворих зі встановленим діагнозом АКР. Пухлина найчастіше метастазує в лімфовузли паранефральної клітковини (до 50% регіонарних метастазів). Надто характерним для метастазування в цей регіонарний колектор є ураження лімфовузлів воріт нирки, що в низці випадків може супроводжуватися інвазією в ниркову ніжку та, як наслідок, спонукає хірурга проводити нефректомію. Паранефральні метастази можуть траплятися від верхнього полюсу нирки та поширюватися по клітковині донизу за ходом сечоводу до малого таза. Ураження паранефрального колектора відповідає N1-стадії TNM-класифікації. У 40% випадків метастазування відбувається в парааортальний (ліворуч) і паракавальний (праворуч) регіонарні колектори лімфовідтоку, що відповідає N2-стадії TNM-класифікації. Метастазування в параор-

тальні та паракавальні лімфовузли часто супроводжується інвазійним ростом у м'язи спини. Значно рідше (10%) АКР метастазує в піддіафрагмальні та підпечінкові лімфовузли, в парієтальну очеревину та ниркову паренхіму. За нашими даними, близько 30% хворих мали поодинокий ізольований метастаз, тоді як решта 70% — численні метастази в одному або декількох регіонарних колекторах.

У відділі хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 1968-2014 роками перебували на лікуванні 264 хворих з АКР. Із них у 224 (84,8%) пацієнтів вдалося простежити перебіг захворювання протягом 10 років і більше або до моменту смерті. Решта 40 (15,2%) пацієнтів, яким, як правило, проводили радикальне хірургічне лікування, не відвідували клініку для планових контрольних обстежень, і зв'язку з ними не було. Серед пролікованих пацієнтів з АКР було 152 жінки та 112 чоловіків. Середній вік пацієнтів з АКР становив $36,30 \pm 1,03$ року. Середня давність захворювання на момент встановлення діагнозу становила $6,87 \pm 0,72$ місяця. У 125 хворих була пухлина лівої надниркової залози, в 114 — правої, і 22 хворих мали двобічні пухлини НЗ.

Діагноз АКР підтверджено даними клінічних, гормональних, топічних і морфологічних методів обстеження. У хворих спостерігались різні клінічні прояви АКР залежно від наявності та виду гормональної гіперпродукції й симптомів компресії пухлиною прилеглих структур або пухлинної інтоксикації (більше виражених за гормонально неактивних пухлин). У багатьох випадках мала місце загальна онкологічна симптоматика, характерна для злоякісного процесу (слабкість, втомлюваність тощо).

Основним методом лікування АКР був розроблений у клініці метод оперативного втручання для злоякісних пухлин НЗ (190 випадків). Суть методу полягає в тому, що після цілковитого видалення первинної пухлини одним блоком із НЗ проводиться систематичне радикальне видалення паранефральної, парааортальної або паракавальної клітковини. Спосіб хірургічного втручання дозволяє досягти найбільшої онкологічної радикальності в одній операції, що безпосередньо впливає на кількість поопераційних рецидивів і, відповідно, подовжує життя хворих. Поруч із цим виконували традиційні адреналектомії з пухлиною без проведення дисекційних заходів на регіонарних шляхах лімфовідтоку (52 випадки). У низці випадків видалити цілком пухлину було неможливо через виражену інвазію в оточуючі органи (8 випад-

Огляди

ків), і виконували так звану «debulking surgery», яка полягає в максимально можливому видаленні пухлинної тканини, що полегшувало наступне паліативне лікування (поліхіміотерапію, променевою терапію). У деяких випадках, за умов інтраопераційної констатації неоперабельності процесу, операцію обмежували експлоративною люмботомією та/або біопсією пухлини (4 випадки).

Оцінюючи ефективність лікування, виділяли позитивні та негативні результати. Для якісної характеристики лікування використовували такі показники: інтра- та поопераційна летальність, п'ятирічне виживання, кількість інтра- та поопераційних ускладнень, середня інтраопераційна крововтрата, тривалість ремісії, кількість рецидивів.

Із радикальних втручань найчастіше виконували адреналектомію та адреналектомію з дисекцією. Із 52 хворих, яким виконували адреналектомію, у 29 (55,8%) були позитивні результати хірургічного лікування, у 23 (44,2%) — негативні. П'ятирічне виживання хворих даної групи становило 55,6%. Зі 190 хворих, яким виконували адреналектомію з дисекцією, позитивні результати хірургічного лікування відзначено в 165 (86,8%) осіб, негативні — у 25 (13,2%). П'ятирічне виживання хворих цієї групи становило 84,0%.

Отже, за умов виконання адреналектомії з дисекцією кількість позитивних результатів і показник виживання є вищими, ніж після виконання лише адреналектомії ($p < 0,05$).

Встановлення діагнозу АКР є абсолютним показанням для хірургічного лікування. Наразі через більші можливості оперативної техніки,

методів знеболювання та інтенсивної терапії, використання нових медикаментозних засобів показання для операції значно розширено. Загальний тяжкий стан хворих, розміри пухлини та навіть наявність віддалених метастазів не є протипоказаннями для оперативного лікування. Видалення основного пухлинного осередку відкриває перспективу для подальшого впливу хіміотерапією на віддалені метастази (рис. 8, 9).

Останнім часом дедалі ширше використовується методика «debulking surgery» — розвантажувальні онкологічні операції, які полягають у резекційних процедурах для пухлин, які неможливо видалити, і це приводить до значного зменшення залишкової пухлинної маси, на яку в подальшому вплив хіміотерапії та/чи променевої терапії стає ефективнішим. Крім того, найчастіше висновки про операбельність пухлини можна робити лише під час операції. Неоперабельними можуть вважатися пацієнти з термінальною стадією захворювання з поширеними пухлинами, численними віддаленими метастазами, незворотними порушеннями серцево-судинної системи, печінки, нирок, що є абсолютними протипоказаннями для проведення наркозу й операції. Решта методів лікування (хіміотерапія, променева терапія, симптоматичне лікування) є додатковим до хірургічного та мають використовуватися в комплексі лікування АКР. Комбінація хірургічного втручання з хіміотерапією забезпечує більшу ефективність лікування та подовжує життя хворих. Застосування променевої та хіміотерапії без оперативного лікування проводиться в неоперабельних випадках для симптоматичного лікування.



Рис. 8. Метастаз АКР із синдромом Кушінга в печінці.

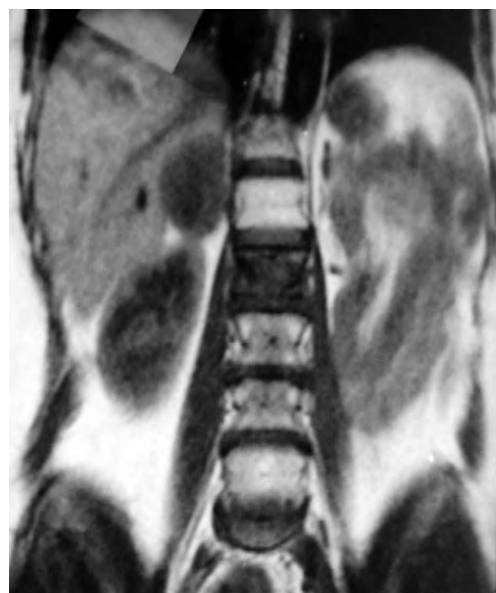


Рис. 9. АКР правої надниркової залози з метастазом у хребті (L_2).

Цілковите хірургічне видалення пухлинної тканини — єдиний потенційно ефективний метод лікування АКР. Важливішим прогностичним чинником хвороби є можливість виконати цілковите видалення пухлини та регіонарних метастазів. Хворі, яким було проведено неадекватне видалення пухлинної тканини (менше від тотального видалення первинної пухлини або тотальне видалення первинної пухлини із залишенням метастазів, які видалити неможливо), мають вкрай поганий прогноз і середнє виживання менше від 1 року.

Ендоскопічна адреналектомія є непридатною для АКР і має виконуватися для доброякісних пухлин НЗ діаметром менше від 5 см [18]. Тому, якщо під час диференційної діагностики не уявляється можливим виключити АКР, необхідно провести відкриту операцію для виконання «en bloc»-резекції пухлини та дисекції заочеревинно-го простору за необхідності.

Одним з основних чинників, що визначає успішний вихід оперативного втручання, є вибір адекватного доступу. Останній за умов безпеки та мінімальної травматичності для хворого має забезпечувати вільне маніпулювання для хірурга та можливість виконання операції у повному обсязі. Наразі описано близько 50 доступів до НЗ, які можна розподілити на 3 групи: лапаротомні, трансторакальні, транслюмбальні (екстраперитонеальні). Оптимальними є транслюмбальні, екстраперитонеальні доступи. Розкриття грудної або черевної порожнини є недоцільним через загрозу розвитку інфекційних ускладнень (перитоніт, емпієма плеври), імплантації метастазів.

У клініці розроблено методику операції для злоякісних пухлин НЗ, що включає не лише цілковите видалення первинної пухлини одним блоком із НЗ, але й проведення радикального видалення лімфовузлів паранефрального, парааортального та паракавального колекторів.

Операція виконується таким чином: проводиться екстраперитонеальна люмботомія за Гірголамом із резекцією XI та/або XII пар ребер, розкривається фасція Томпсона, мобілізується нирка й виконується тракція її каудально. Процес видалення пухлини починається з оцінки її взаємин із ниркою та мобілізації останньої. За великих розмірів пухлина може досягати воріт нирки, часто ротує та зсуває її донизу. Тоді виникають труднощі у відокремленні пухлини від елементів ниркової ніжки. Як крайні варіанти спостерігаються ситуації, коли нирка майже цілком опиняється «впаяною» в пухлинний конгломерат (рис. 10-13). Приблизно в 10% випадків через неможливість мобілізувати нирку без ризику по-

шкодження її паренхіми та судин, за масивного проростання нирки пухлиною доводиться виконувати нефректомію.

Після мобілізації та низведення нирки починають мобілізацію пухлини спочатку по латеральному та верхньому контурах, потім по медіальному. Останній етап є найбільш відповідальним і складним, адже пов'язаний із необхідністю ідентифікації та лігірування судинної ніжки пухлини — центральної вени НЗ, яка праворуч у вигляді короткого (2-6 мм) стовбура впадає в НПВ, а ліворуч (5-15 мм) — у ниркову вену. У процесі виділення пухлини основною задачею є попередження пошкодження оточуючих органів, магістральних судин (ліворуч — нирок і ниркових судин, підшлункової залози, праворуч — печінки, нижньої порожнистої вени, нирок і ниркових судин) і забезпечення надійного гемостазу. Поетапно мобілізують пухлину, виділяють та лігірують центральну вену НЗ і судини, що живлять пухлину. Пухлину одним блоком із НЗ та оточуючою клітковиною видаляють. Після видалення пухлини виконують ревізію її ложа. Знайдені судини за можливості обробляють діатермокоагуляцією для забезпечення онкологічної абластичності оперативного втручання.

Наступним етапом операції є обов'язкова систематична радикальна паранефральна, парааортальна або паракавальна дисекція (рис. 14-17): 1) видаляється паранефральна клітковина, починаючи з верхнього полюса нирки до septi fasciales reni та від fascia prerenalis до fascia retrorenalis з обов'язковою «скелетизацією» воріт нирки; 2) видаляється парааортальна або паракавальна клітковина (textus cellulosus retroperitonealis) від promontorium до fascia diaphragmatic і від fascia retroperitonealis до fascia quadrata та від фасціального вузла (місця з'єднання парієтальної очеревини, внутрішньочеревної та заочеревинної фасції). Проводиться «скелетизація» НПВ під час правобічних операцій і аорти під час лівобічних на вказаних рівнях. Оперативний прийом завершується підведенням до ложа пухлини активного дренажу. Завершуючи операцію, необхідно ретельно та анатомічно відновити цілісність рани, одночасно намагаючись не брати до швів великих масивів м'язів, аби уникнути їх ішемізації. Операція виконується в один етап і дозволяє досягти максимальної онкологічної радикальності.

Основним методом у лікуванні АКР є хірургічний [19]. Але медикаментозна терапія відіграє також важливу роль у комплексному лікуванні даної патології. Виділяють два основних види хіміотерапії пухлин НЗ — специфічна антигорм-

Огляди

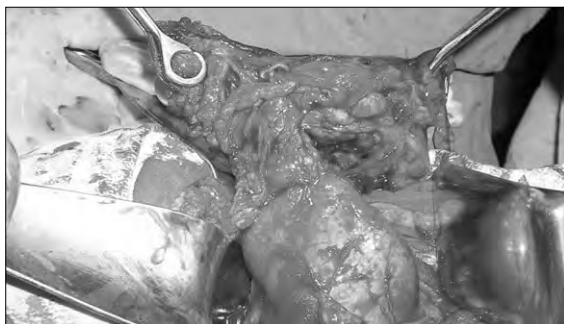


Рис. 10. Інвазія первинної пухлини та конгломерату з регіонарних метастазів у верхній полюс нирки.



Рис. 11. Резидуальна пухлинна тканина, що інвазує верхній полюс нирки, після виконання адреналектомії (перед резекцією нирки).



Рис. 12. Резекція верхнього полюса нирки.



Рис. 13. Процес візуалізації та лігування центральної вени.

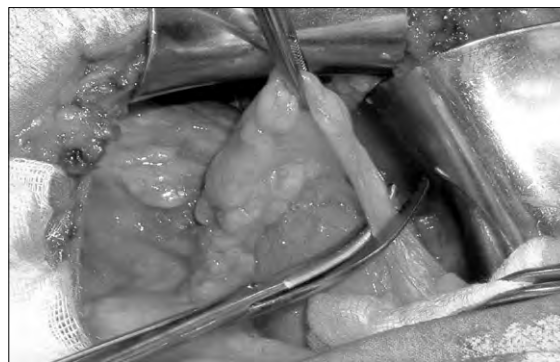


Рис. 14. Видалення паранефральної клітковини з дорсальної та вентральної поверхонь нирки.



Рис. 15. «Скелетизація» воріт нирки.



Рис. 16. Виконання паракавальної дисекції.

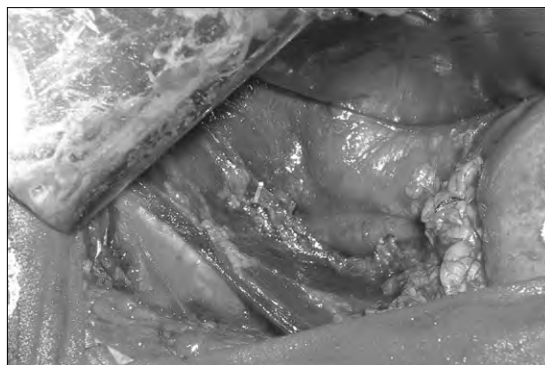


Рис. 17. Вид операційної рани після проведення парааортальної дисекції («скелетизація» аорти).

мональна та загальна хіміотерапія. Необхідність і мета застосування лікарських засобів залежать від кожного конкретного випадку. Медикаментозну терапію використовують для передопераційної підготовки, для профілактики рецидивів і метастазів у поопераційний період, для паліативного лікування неоперабельних пухлин або за генералізації процесу. Незважаючи на розвиток оперативної техніки, нерідко технічно важко (або й неможливо) цілком видалити пухлинну тканину, може відбуватися розрив капсули пухлини, коли немає впевненості в цілковитому видаленні регіонарних метастазів або передопераційно діагностуються віддалені метастази. У цих випадках використання фармакотерапії АКР є обов'язковим.

Основними задачами фармакотерапії АКР є гальмування росту пухлини та її медикаментозна руйнація. За наявності гормональної активності АКР не менш значною задачею є пригнічення гормональної гіперпродукції пухлини або блокування дії гормонів, що в багатьох випадках подовжує життя та полегшує страждання хворих. Серед цих препаратів необхідно виділити такі: похідні ортопара-дихлор-дифеніл-дихлоретану – о, р'DDD (Хлодитан, Мітотан, Лізодрен), Етомідат, Аміноглютетимід, Метирапон, Кетоконазол, Трилостан, препарат RU-486. В арсенал засобів медикаментозного лікування АКР, надто за використання комбінованих схем, включають загальні цитостатичні препарати: Адриаміцин, Блеоміцин, Етопозид, Цис-платину. За гормонально неактивного АКР призначають хіміопрепарати загальної цитостатичної дії. Застосування антигормональних препаратів є недоцільним [20].

Найширше застосування в лікуванні АКР здобув Хлодитан, який викликає гальмування біосинтезу кортикостероїдів і деструкцію пухлини. Авторами пропонується кілька режимів приймання Хлодитану — як у монотерапії, так і як компонента комплексної терапії, що включає хірургічне втручання, променеву, хіміотерапію загальної дії, симптоматичне лікування.

За необхідності препарат призначається для передопераційної підготовки тяжким хворим, які через свій стан не можуть бути негайно оперованими. Зазвичай хворі приймають Хлодитан одним курсом по 4-8 г/добу протягом 2-3 тижнів. Після приймання вже 50-70 г препарату відбувається стабілізація загального стану хворих, знижується рівень гормонів, поліпшується низка метаболічних показників, функції серцево-судинної системи, органів дихання, паренхіматозних органів і створюється можливість провести оперативне втручання з меншим ризиком.

В обов'язковому порядку препарат призначається з метою симптоматичної терапії після радикальних операцій, у неоперабельних випадках, за виникнення неоперабельного рецидиву пухлини, генералізації процесу після операції, наявності віддалених метастазів. Цим хворим препарат призначається в максимально толерантних дозах (6-10 г/добу) для постійного приймання.

Хворим після потенційно або умовно радикальних операцій препарат також призначається в максимально толерантних дозах, до 8-12 г/добу на якнайдовший період. Паралельно необхідно призначати гепатопротекторні препарати (Гептрал, Ессенціале тощо). Подібна схема дозволяє досягти максимальної ефективності комбінованого лікування АКР і підвищити виживання хворих. Дана схема є виправданою і після радикального видалення рецидиву АКР. За умови зниження дози Хлодитану різко збільшується кількість рецидивів пухлини або формування регіонарних і віддалених метастазів.

Застосування максимально толерантних доз Хлодитану часто поєднується з гастроінтестинальними (анорексія, нудота, блювота) та неврологічними (сонливість, дратівливість) побічними ефектами, які зазвичай рідше розвиваються та м'якше проявляються на тлі використання гепатопротекторних і симптоматичних засобів. Необхідно відзначити, що застосування Хлодитану значно легше переноситься більшістю хворих порівняно з традиційною хіміотерапією, а ефективність Хлодитану для АКР є значно вищою, ніж інших хіміотерапевтичних засобів.

Системна хіміотерапія, що зазвичай включає Етопозид, Доксирубіцин та Цис-платину (ЕДЦ), як правило, застосовується для лікування пізніх стадій хвороби та для хворих, у яких лікування Хлодитаном було неефективним, а також для низькодиференційованого та анапластичного АКР [21]. Курс ЕДЦ (Етопозид 100 мг/м² на 5, 6, 7-й день; Доксирубіцин 20 мг/м² на 1, 8-й день; Цис-платина 40 мг/м² на 2, 9-й день) повторюється кожні 4 тижні. Планується до шести циклів.

Монотерапія одним із системних хіміопрепаратів є неефективною, але в комбінації з Хлодитаном відзначається виражений клінічний ефект. За таких умов можливим є зниження дози Хлодитану, що надто важливо для хворих із низькою стерпністю препарату. Цис-платину по 75-100 мг/м² кожні 3 тижні комбінують із Хлодитаном (4-5 г/добу), що викликає до 50% рівня відповіді на хіміотерапію.

Ще одним препаратом в арсеналі фармакотерапії гормонально активного АКР є Метирапон, який блокує фінальну стадію (11 β -гідроксилювання)

Огляди

синтезу кортизолу. Метирапон призначається по 750 мг/добу і справляє швидку дію. Внаслідок особливості дії стимулюється синтез андрогенів, що викликає гірсутизм і вірилізацію. Метирапон є ефективним препаратом другого ряду для контролю секреції кортизолу. Він не є цитотоксичним агентом.

Кетоконазол є антигрибковим імідазолом, який викликає інгібіцію стероїдного синтезу в гонадах і НЗ. Кетоконазол (Нізорал) ефективно знижує рівень циркулюючих андрогенів. На відміну від Хлодитану, Кетоконазол є потужним інгібітором синтезу холестерину, але має більш виражену гепатотоксичність. Препарат ефективний за гіперкортицизму, викликаного АКР, і справляє також антипроліферативну дію.

Аміноглютетимід блокує перетворення холестерину на прегненолон в усіх тканинах і тим самим знижує синтез кортизолу, альдостерону й естрогенів. Інгібіція ароматази призводить до посилення антиестрогенового ефекту і може бути використаною лише для симптоматичного лікування АКР [22]. Застосування препарату обмежується значними побічними ефектами (гіпотиреоз, шкіряний висип, лихоманка). Застосування антигормональних препаратів може супроводжуватися розвитком хронічної надниркової недостатності внаслідок пригнічення функції НЗ, що залишилася, і блокування резидуальної пухлинної тканини, метастазів. Розвиток гіпокортицизму не є приводом для відміни цих препаратів. Хворим призначається замісна терапія кортизолом у фізіологічних дозах (25-50 мг/добу).

RU 486 (Міфепристон) є антагоністом глюкокортикоїдних рецепторів. Приймання його в дозах, що збільшуються від 5 до 20 мг/добу, приводить до швидкого клінічного ефекту. Єдиним недоліком є той факт, що важко стежити за рівнем відповіді, оскільки рівень кортизолу не знижується, і гіпокортицизм лабораторно діагностувати важко (необхідно оцінювати гіпокортицизм за рівнем глюкози в крові). Але, як і Аміноглютетимід, RU 486 (Міфепристон) може використовуватися лише для симптоматичного лікування АКР.

Отже, крім о, р'DDD (Хлодитан), решта препаратів (Метирапон, Кетоконазол, Аміноглютетимід, RU 486) не справляють адренокортиколітичного ефекту. Тому останні можуть призначатися лише з метою контролю гіперкортицизму, а не як протипухлинні препарати.

Променева терапія є малоефективною як додатковий метод лікування АКР після виконання цілковитого хірургічного видалення пухлини [23]. Крім того, вона може поглиблювати гастроінтестинальні розлади, що виникають у

процесі використання хіміотерапії. Відзначено ефективність променевої терапії як паліативного методу впливу на болючі кісткові метастази АКР. Променева терапія в комбінації з Хлодитан-терапією і хіміотерапією загальної дії в рідкісних випадках може застосовуватися перед спробою хірургічного видалення сумнівно операбельних пухлин. В останньому випадку пухлина може зменшуватися в розмірах, ознаки інвазійності буде виражено слабше. Променева терапія може рекомендуватися в комплексі лікування анапластичного АКР, оскільки останній є найбільш агресивною формою АКР і має несприятливий прогноз навіть за умов раннього діагностування.

Висновки

1. Адренокортикальний рак — агресивна швидко прогресуюча злоякісна пухлина, коли лише вчасна діагностика та наступне адекватне комбіноване лікування можуть забезпечити тривалу ремісію хвороби.
2. Методи топічної діагностики (УЗД, КТ, МРТ) є вірогідними методами візуалізації пухлини НЗ і можуть у частині випадків визначити злоякісний характер ураження.
3. ТАПБ пухлини НЗ — досить вірогідний метод передопераційної діагностики злоякісного процесу в НЗ. Але через інвазійність і наявність певних анатомічних особливостей розташування пухлин НЗ у деяких випадках виконувати ТАПБ неможливо. ТАПБ пухлин НЗ необхідно проводити більшості хворих, де за допомогою інших методів неможливо провести диференціацію доброякісних і злоякісних пухлин НЗ.
4. Інтраопераційна експрес-цитологія є неінвазивним інформативним методом діагностики АКР. Інтраопераційна експрес-цитологія має проводитися в обов'язковому порядку всім хворим, якщо вірогідно не встановлено злоякісну природу ураження перед операцією.
5. Після встановлення діагнозу АКР мінімальний обсяг оперативного лікування має становити адреналектомія з пухлиною єдиним блоком і проведення в обов'язковому порядку систематичної дисекції лімфовузлів паранефрального, парааортального (ліворуч) і паракавального (праворуч) колекторів.
6. Хлодитан-терапія — найбільш придатний метод медикаментозного впливу на АКР, що має комбінуватися з хірургічним для досягнення радикальності лікування. Хлодитан за АКР призначається в максимально толерантних до-

зах для постійного приймання (за можливості щонайдовший час). Хіміотерапевтичні препарати загальної дії можливо використовувати за поширеного процесу в комбінації з Хлодитаном для гормонально неактивного АКР або за резистентності до Хлодитану.

7. Променева терапія має обмежене терапевтичне значення і може використовуватись як симптоматичний засіб впливу на болісні кісткові метастази. У неоперабельних випадках припустимо використання променевої терапії в комбінації з іншими методами лікування для подовження життя та полегшення страждань хворого.

Список використаної літератури

1. Молашенко Н.В., Юкина М.Ю., Солдатова Т.В., Рогаль Е.А. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика) // Проблемы эндокринологии. 2010, № 1, 48-56. (Molashenko N.V., Yukina M.Yu., Soldatova T.V., Rogal Ye.A. Volume formations in the adrenals (diagnosis and differential diagnosis) // Problemy endocrinologii. 2010, N 1, 48-56).
2. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Солдатова Т.В., Ванушко В.Э. Инциденталом надпочечников // Эндокринная хирургия. 2009, № 1 (4), 19-23. (Beltsevitsh D.G., Kuznetsov N.S., Soldatova T.V., Vanushko V.E. Adrenal incidentaloma // Endocrinnaia khirurgia. 2009, N 1 (4), 19-23).
3. Кваченюк А.М., Комисаренко И.В., Рыбаков С.И., Коваленко А.С. Злоякісні інциденталом надниркових залоз: проблеми діагностики (огляд літератури та власні дані) // Ендокринологія. 2003, 8, № 2, 266-271. (Kvachenjuk A.M., Komisarenko I.V., Rybakov S.Yo., Kovalenko A.Ye. Malignant adrenal: diagnostic problems (review of literature and own data) // Endokrinologiya. 2003, 8, № 2, 266-271).
4. Калашникова М.Ф., Устюгова А.В. Обследование пациентов с инциденталом надпочечника // Клиницист. 2008, № 4, 35-40. (Kalashnikova M.F., Ustyugova A.V. Examination of patients with adrenal incidentaloma // Klinitsist. 2008, № 4, 35-40).
5. Белошицкий М.С., Оноприенко Г.А., Абрамова И.Ю. Труднощі та помилки у діагностиці інциденталом надниркових залоз // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2007, № 1 (18), 30-31. (Byeloshitsky M.Ye., Onoprienko H.A., Abramova I.Yu. Difficulties and mistakes in diagnosis of adrenal incidentalomas // Klinichna endokrinologiya ta endokrinna khirurgiya. 2007, N 1 (18), 30-31).
6. Кваченюк А.Н. Опыт лечения пациентов со злокачественными опухолями надпочечных желез // Український медичний часопис. 2004, № 4 (42), 131-134. (Kvachenjuk A.N. Experience in treating patients with malignant tumors of the adrenal glands // Ukrainskii medichnii chasopys. 2004, N 4 (42), 131-134).
7. Anagnostis P., Karagiannis A., Tziomalos K. et al. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge // Hormones. 2009, 8, N 3, 163-184.
8. Barzon L., Sonito N. Prevalence & natural history of adrenal incidentalomas // Eur. J. Endocrinol. 2003, 149, 273-285.
9. Glazer H.S., Weyman P.J., Sagel S.S. et al. Non-functioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography // Am. J. Roentgenol. 1982, 139, 1-5.
10. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G. et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series // J. Endocrinol. Invest. 2006, 29, 298-302.
11. Комиссаренко И.В., Кваченюк А.Н., Мельник Н.Д. и др. Тактика ведения больных с опухолями надпочечников // Тезисы докладов XIX Российского симпозиума с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии», Челябинск, 2010, 210-211. (Komissarenko I.V., Kvachenjuk A.N., Melnik N.D. et al. Management of patients with adrenal tumors // Abstracts of XIX Russian symposium with international participation «Modern aspects of surgical endocrinology». Chelyabinsk, 2010, 210-211).
12. Кваченюк А.М., Комисаренко И.В., Рыбаков С.И. та ін. Тактика ведення хворих з пухлинами надниркових залоз // Ендокринологія. 2007, 12, додаток, 102. (Kvachenjuk A.M., Komisarenko I.V., Rybakov S. Yo. et al. Tactics of management of patients with adrenal tumors // Endokrinologiya. 2007, 12, dodatok, 102).
13. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Кваченюк А.Н. и др. Роль компьютерной томографии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей коркового вещества надпочечников // Клінічна хірургія. 2005, № 7, 42-45. (Komissarenko I.V., Rybakov S. Yo., Kvachenjuk A.N. et al. The role of CT in the differential diagnosis of benign and malignant tumors of the adrenal cortex // Klinichna khirurgiya. 2005, N 7, 42-45).
14. Платонов А.П., Терновой С.К., Ипполитов Л.И. Тактика комплексного лучевого исследования при опухолевых заболеваниях надпочечников // Материалы 2-го Всерос. национального конгресса по лучевой диагностике и терапии, Москва, 2008, 218-219. (Platonov A.P., Ternovoy S.K., Ippolitov L.I. Tactics of complex radiation examination of the adrenal glands in tumor diseases // Proceedings of the 2nd All-Russia. National Congress for radiation diagnosis and therapy. Moscow, 2008, 218-219).
15. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma / Zeiger M.A., Thompson G.B., Duh Q.-Y. et al. // Endocrine practice. 2009, 15 (Suppl. 1), July/August.
16. Gross M.D., Shapiro B. Clinically silent adrenal masses // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993, 77, 885-893.
17. Lee M.J., Hahn P.F., Papanicolaou N. et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size and observer analysis // Radiology. 1991, 179, 415-422.
18. Воронцова С.В., Денисова Л.Б., Платонова А.Г. Возможности современных томографических технологий в диагностике образований надпочечников // Матер. Всерос. науч. форума «Радиология 2005». Москва, 2005. 79-81. (Vorontsova S.V., Denisova L.V., Platonova A.G. Possibilities of modern tomography technology in the diagnosis of the adrenals // Mater. Vseross. Scientific. Forum «Radiology 2005». Moscow, 2005. 79-81).
19. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R. et al. Incidentally discovered adrenal masses // Endocr. Rev. 1996, 16, 460-471.
20. Ross N.S., Aron D.C. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass // N. Engl. J. Med. 1990, 323, 1401-1414.
21. The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update in Diagnosis and Management / Mansmann G., Lau J., Balk E. et al. // Endocrine Reviews. 2004, 25, 2, 309-340.
22. Favia G., Lumachi F., Basso S., D'Amico D. Management of incidentally discovered adrenal masses and risk of malignancy // Surgery. 2000, 128, 918-924.
23. Terzolo M., Reimondo G., Angeli A. Definition of an optimal strategy to evaluate and follow-up adrenal incidentalomas: time for further research // Eur. J. Endocrinology. 2009, 161, 529-532.

(Надійшла до редакції 30.04.2015 р.)

Адренокортикальный рак: особенности диагностики и лечения

А.Н. Кваченюк, И.С. Супрун, К.В. Негриенко, Д.А. Кваченюк

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

Резюме. Адренокортикальный рак (АКР) — редкая опухоль с распространенностью приблизительно два случая на миллион населения в год. Среди инциденталом надпочечников АКР составляет около 4%. Эти опухоли являются высокоагрессивными и составляют 0,2% в структуре онкологической смертности, но при этом их распространенность среди других злокачественных опухолей составляет 0,02%. Это одна из причин плохой пятилетней выживаемости, которая, по разным данным, составляет 32-45%. Полное

Огляди

хирургическое удаление опухолевой ткани — единственный потенциально эффективный метод лечения АКР.

Наиболее важным прогностическим фактором заболевания является возможность выполнить полное удаление опухоли и регионарных метастазов. Но у отдельных пациентов локальный рецидив или изолированные отдаленные метастазы также подлежат хирургическому удалению. Поэтому основной целью радикального оперативного вмешательства является удаление всей опухолевой ткани. Больные, которым было проведено нерадикальное удаление опухолевой ткани (менее чем тотальное удаление первичной опухоли или полное удаление первичной опухоли, но оставлены неудаляемые метастазы), имеют очень плохой прогноз и среднюю выживаемость менее года. Хлоритан-терапия — наиболее целесообразный метод медикаментозного воздействия на АКР, который должен комбинироваться с хирургическим.

Хлоритан также применяется для симптоматического лечения неоперабельных пациентов. Химиотерапевтические препараты общего воздействия можно использовать при распространенном процессе в комбинации с Хлоританом при гормонально неактивном АКР или при резистентности к Хлоритану. Химиотерапия не заменяет оперативное лечение или Хлоритан-терапию и может быть рекомендована в отдельных случаях. Нецелесообразно применять химиотерапию после радикального хирургического удаления опухоли без признаков отдаленных метастазов. Лучевая терапия имеет ограниченное терапевтическое значение и может применяться как симптоматический метод воздействия на болезненные костные метастазы. В неоперабельных случаях допускается использование лучевой терапии в комбинации с другими методами лечения для продления жизни и облегчения страданий больного. Рецидив — главная причина смертности пациентов с АКР. Наиболее часто рецидив возникает в регионарных лимфоузлах. У пациентов с АКР систематическая лимфодиссекция является обязательной хирургической мерой после удаления первичной опухоли. Объединение полного удаления опухоли (адреналэктомии) с лимфатической диссекцией даже без признаков поражения регионарных лимфоузлов дает наилучший уровень выживаемости в сравнении с традиционным потенциально радикальным хирургическим вмешательством без ретроперитонеальной диссекции. По нашему мнению, учитывая схожую частоту осложнений, лимфодиссекция должна рекомендоваться как стандартная процедура больным с АКР даже без макроскопических признаков поражения лимфоузлов.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, диагностика, лечение.

Adrenocortical cancer: diagnostic and curative peculiarities

A.M. Kvachenyuk, I.S. Suprun, K.V. Negrienko, D.A. Kvachenyuk

State Institution «V. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»

Summary. Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare endocrine malignant tumor with an average incidence of two cases per one million population per year. Approximately 4% of adrenal incidentalomas are an ACC. This tumor is quite aggressive and is a cause of cancer-related deaths in 0.2% of cases, but their prevalence among other human malignancies represents only 0.02%. This is one of the reasons for a poor five-year survival, varying from 32% to 45%. A complete surgical resection is the sole potentially effective therapy for ACC. The possibility of a complete removal of the tumor and regional metastases is an essential predicting factor of the disease. But in carefully selected patients a local recurrence or isolated distant metastases are also subject to surgical resection. That is why the main goal of radical surgery is removal of all tumor tissue. Patients who underwent incomplete resection of ACC (less than total resection of the primary tumor or total resection of primary tumor in leaving inoperable metastases) have an extremely poor prognosis with a median survival of less than one year. Mitotane therapy is an adequate method of pharmacological influence on ACC, which is to be combined with surgery. Mitotane is also used as a symptomatic treatment for inoperable patients. Chemotherapy may be used for the spreading process to influence remote metastases or for residual tumor with mitotane in combination with mitotane in ACC without hormonal hypersecretion or in cases of mitotane resistance. Chemotherapy does not replace surgery nor mitotane therapy and may be recommended only in the presence of individual indications. Use of chemotherapy after radical primary surgery with no signs of remote metastases is not appropriate. X-ray therapy has a limited curative significance and may be used as a symptomatic means of influence on painful bone metastases. In inoperable cases we have used X-ray therapy in combination with other therapeutic methods to prolong patient's survival and alleviate patient's suffering. The recurrence is the main cause of ACC patients' mortality. The most common site of recurrence is regional lymph nodes. Systematic lymph node dissection is to be recommended as a mandatory surgical procedure after primary tumor resection to patients with ACC. Combination of complete tumor resection (adrenalectomy) with lymphatic dissection — even in the absence of signs of regional lymph node involvement — gives the best survival rate compared with traditional potentially radical surgery without prophylactic retroperitoneal dissection. In our opinion, taking into account a similar frequency of complications, lymphatic dissection is to be recommended as a routine procedure to all patients with adrenocortical carcinoma even in the absence of macroscopic signs of lymph node involvement.

Keywords: adrenocortical carcinoma, diagnostic, peculiarities.

Об истории паращитовидных желез и паратиреоидной хирургии (сообщение 2)

С.И. Рыбаков

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

В 40-е гг. XX ст. в мире продолжалось накопление клинических материалов, характеризующих патологию паращитовидных желез, разрабатывались методики диагностики и тактико-технические принципы лечения. Однако эти заболевания оставались редкостью, порой рассматривались как казуистические, и достаточным опытом лечения их располагали немногочисленные клиники. В эти годы была открыта еще одна, третья клиническая форма гиперпаратиреоза — гастродуоденальная. В 1947 г. М. Rogers и F. Keating [1] из клиники Мейо сообщили о двух больных с пептической язвой, у которых позднее на аутопсии были обнаружены паратиреоидные аденомы. В последующем исследователи обратили внимание на наблюдаемое иногда сочетание гиперпаратиреоза с пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, желчекаменной болезнью, хроническим панкреатитом. В сериях наблюдений подобное сочетание отмечалось у 8-30% больных гиперпаратиреозом, и было установлено, что в ряде случаев указанные гастродуоденальные расстройства являлись единственным клиническим синдромом заболевания. Постепенно в 40-50-е гг. центры, занимавшиеся изучением гиперпаратиреоза, накапливали значительные серии собственных наблюдений, что позволяло вырабатывать обоснованные рекомендации для диагностики и лече-

ния. Например, клиника Мейо располагала опытом лечения 140 больных гиперпаратиреозом [2], О. Соре из MGH — 200 [3], шведский хирург J. Hellstrom — 138 [4].

Для правильного понимания природы первичного гиперпаратиреоза большое значение имело открытие гиперпластических форм заболевания. Еще в 1934 г. F. Albright et al. [5] описали 3 больных, у которых заболевание было обусловлено гиперплазией четырех желез за счет светлых вакуолизированных клеток (водянистых, Wasserhelle). Позднее О. Соре et al. [3] сообщили о 5% случаев заболевания с полигландулярной гиперплазией главных клеток среди 200 больных, оперированных в MGH: солитарная аденома наблюдалась у 79% больных, двойная — у 5%, карцинома — у 4%, гиперплазия светлых клеток — у 7%. Эти данные вынудили пересмотреть ряд диагностических и хирургических вопросов. Основными были: определение критериев наличия моно- и полигландулярной формы заболевания и необходимость при последнем варианте выполнения расширенных вмешательств.

Рост количества наблюдений первичного гиперпаратиреоза был обусловлен в значительной степени совершенствованием диагностики: внедрение точных методик определения кальция, супрессивной кортизоновой пробы, исследований оксипролина, костной биопсии, количественной радиометрии. Исключительно важную роль сыграло начавшееся во многих центрах применение

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

скрининга по кальцію. Успех последнего стал возможен благодаря изобретению автоматических анализаторов кальция, обеспечивших массовый характер обследования больных [6, 7]. В результате были выявлены многие сотни новых больных, и среди них пациенты с начальными стадиями заболевания и бессимптомные случаи. Последние составили четвертую описанную клиническую форму гиперпаратиреоза — бессимптомную, которая до настоящего времени является объектом многочисленных дискуссий. Гиперпаратиреоз постепенно переставал быть редким заболеванием и, по разным статистическим данным, обнаруживался с частотой от 1,5 случая на 1 млн до 1 на 1000 населения [6, 8, 9].

Однако обнаружение гиперкальциемии не являлось абсолютным доказательством диагноза гиперпаратиреоза, т.к. существовало много других заболеваний, сопровождавшихся наличием этого признака (костные, онкологические). В связи с этим существенной потребностью стало создание методов определения содержания паратиреоидного гормона в крови. Подобные попытки с использованием биологических методов предпринимались еще в 20-е гг., но успеха не имели. Прорыв в этом направлении был совершен благодаря созданному американскими исследователями S. Berson и R. Yalow (1963) [10] методу радиоиммунного определения гормонов, в частности паратгормона. Авторы его были удостоены Нобелевской премии в 1977 г. Предложенный позднее метод радиоиммуноферментного анализа оказался более точным и чувствительным, что способствовало росту эффективности диагностики гиперпаратиреоза [11].

Методы топической диагностики паратиреоидной патологии начиная с 50-х гг. претерпели значительную эволюцию по мере совершенствования визуализирующих методик. На начальных этапах это были рентгенконтрастное исследование пищевода, лимфография, термография, сканирование с таллием-201, интраоперационное окрашивание желез некоторыми красителями (толлуидиновый синий и др.). Затем им на смену пришли ангиография с забором проб крови для исследования паратгормона, сочетанная скintiграфия с помощью таллия-201 и технеция-99m, ультразвуковая сонография, компьютерная и магнитно-резонансная томография [12]. Наиболее значительные успехи в визуализации паращитовидных желез были достигнуты после обнаружения избирательного накопления паратиреоидной тканью изотопа технеция — ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил (MIBI) [13]. Тем не менее очень многие зарубежные хирурги пришли к, казалось бы, парадок-

сальному на первый взгляд выводу. На больших сериях наблюдений было показано, что при биохимически подтвержденном диагнозе опытный хирург в 95-98% случаев способен обнаружить аденому без предварительных визуализирующих процедур [14, 15]. Профессор Колумбийского университета J. Bilezikian (2002) [16], один из крупных специалистов в области изучения гиперпаратиреоза, писал: «Обнаружение аденомы околощитовидной железы опытным паратиреоидным хирургом является более эффективным, чем использование тестов предоперационной визуализации». Однако топическая диагностика паратиреоидной патологии не утратила своей роли. Она находит применение при рецидиве или персистенции заболевания, подозрении на медиастинальную локализацию аденомы, для поиска метастазов паратиреоидного рака. В связи с привлечением все большего числа хирургов к лечению гиперпаратиреоза, которые не всегда обладают достаточным опытом, использование методов визуализации паращитовидных желез приобретает еще более существенное значение.

Важной вехой в изучении паратиреоидной патологии явилось открытие профессора Колумбийского университета P. Wermer [17], который в 1954 г. описал наследственный семейный синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1). Последний характеризовался наличием опухоли гипофиза, аденомы паращитовидной железы и одной из энтеро-панкреатических опухолей. С различной частотой и в различных комбинациях в него входили еще около 20 нейроэндокринных опухолей. Трансмиссия происходила по генетическому аутосомно-доминантному варианту. Несколько позднее было сообщено о существовании синдрома МЭН-2, куда входили медулярный рак щитовидной железы, феохромоцитома и гиперпаратиреоз [18, 19]. Помимо этого классического варианта, который получил наименование МЭН-2А, был обнаружен еще синдром МЭН-2В. В состав последнего входили также медулярный рак и феохромоцитома, но без гиперпаратиреоза, а третьим компонентом могли быть характерные фенотипические изменения (марфаноидный синдром, мезодермальные нарушения), болезнь Гиршпрунга. Гиперпаратиреоз при этих синдромах в большинстве случаев был обусловлен гиперплазией всех четырех желез за счет главных клеток. Этот фактор способствовал более глубокому изучению и пониманию гиперпластических форм гиперпаратиреоза и выработке хирургической тактики в виде субтотальной или тотальной паратиреоидэктомии.

Более значительным разделом паратиреоидной патологии является вторичный гиперпаратиреоз, о котором впервые писал F. Albright еще в 1934 г. [20]. Развивающаяся у больных с почечной недостаточностью компенсаторная гиперплазия всех четырех желез за счет главных клеток как ответ на снижение кальция в крови приводит к повышению продукции паратгормона и развитию костных и других характерных для гиперпаратиреоза нарушений. Вначале подобных больных лечили препаратами витамина D. В 1960 г. англичане S. Stanbury et al. [21] предложили для лечения вторичного гиперпаратиреоза субтотальную паратиреоидэктомию — удаление трех и резекция 1/2-3/4 одной железы. Операция оказалась эффективной и получила распространение. В качестве альтернативы в 1969 г. D. Campbell et al. [22] рекомендовали выполнять тотальную паратиреоидэктомию и аутотрансплантацию фрагмента одной железы в мышцу внутренней поверхности предплечья, которая оказалась не менее результативной.

Следует указать, что субтотальная паратиреоидэктомия была предложена раньше O. Core et al. (1958) [3] для лечения первичного гиперпаратиреоза, обусловленного гиперплазией главных клеток всех или нескольких желез (multiglandular disease). В последующие годы также стали прибегать к тотальной паратиреоидэктомии с трансплантацией фрагментов одной из желез в кивательную мышцу или мышцы предплечья. Операция была усовершенствована профессором S. Wells (США) [23, 24], который предложил замораживать в жидком азоте удаленные железы и затем, по мере надобности, производить повторные аутотрансплантации участков паратиреоидной ткани. У большинства больных после операции отсутствовали признаки гипопаратиреоза, и они не нуждались в терапии препаратами кальция. В связи с часто возникающей сложностью при дифференциации солитарной аденомы и гиперплазии нескольких или всех желез E. Paloyan (1969) [25] предложил во всех случаях первичного гиперпаратиреоза производить субтотальную или тотальную паратиреоидэктомию, но эта точка зрения не получила поддержки.

Успехи в изучении патогенеза и клиники гиперпаратиреоза, разработка эффективных методов диагностики и создание новых тактико-технических схем хирургического лечения способствовали тому, что начиная с 70-х гг. XX ст. гиперпаратиреоз перестал считаться редким заболеванием и постепенно выдвинулся на третье место после заболеваний щитовидной железы и сахарного диабета. Особую роль в этом сыграло широкое внедрение автоматических анализаторов

для определения кальция, используемых для массового скрининга. Многие лечебные учреждения приобрели солидный клинический опыт, включающий сотни наблюдений; параллельно появились многочисленные сборные статистики. Например, H. Johansson (1972) сообщил данные о лечении 208 больных [26], L. Farnebo (1984) — 400 [27], C. Dubost (1989) — 1300 [28], J. Barbier, J.-F. Henry — 4883 [12]. Особо впечатляющей явилась одна из последних статистик [29], включающая данные 177 исследователей о 20225 больных гиперпаратиреозом, среди которых солитарная аденома была выявлена в 88,9% случаев, двойная аденома — в 4,4%, множественная гиперплазия — в 5,74%, рак — в 0,74%. В отдельных сериях частота солитарных аденом составляла 30-90%.

На основе получаемых данных складывалось впечатление о возникновении «эпидемии гиперпаратиреоза». В пользу подобных взглядов свидетельствовали формирующиеся представления о клинико-эпидемиологических и других характеристиках гиперпаратиреоза. В частности, заболеваемость определялась на уровне 0,1-0,4%, а среди женщин старше 60 лет — 1,3-1,5%, соотношение ж.м. — 4-3:1. Было установлено, что в структуре заболевания 75-80% составляют солитарные аденомы (2-4% — множественные, 1-2% — эктопические), 12-22% — гиперплазия, в основном за счет главных клеток, 1-3% — карцинома, синдром МЭН — 1 случай на 5-50 тысяч. Ряд показателей зависят от географических особенностей регионов, интенсивности проведения скрининга по кальцию, принципов учета патологии. Например, в США ежегодно регистрируются до 100000 случаев заболевания, но оперируются не более 10-12%; учитываются бессимптомные больные, нормокальциемические, малосимптомные [15]. В Японии и Индии чаще наблюдаются случаи паратиреоидного рака. Произошло отчетливое изменение соотношения выявляемых отдельных форм гиперпаратиреоза. Значительно снизилась доля классических форм заболевания — костных, почечных, но возросло и продолжает увеличиваться количество больных с «неклассическими» клиническими признаками и синдромами — психическими расстройствами, нейроastenией, депрессией, нейромышечной слабостью, утомляемостью, артериальной гипертензией, полиурией-полидипсией и, наконец, бессимптомных случаев. В частности, J. Bilezikian et al. (2002) [16] отмечают, что частота почечной формы снизилась с 51-57% до 17-37%, костной — с 10-23% до 1,4-14%, а бессимптомной — увеличилась с 0,6-18% до 22-80%. Подобные данные приводятся французскими специалистами J. Barbier и J.-F. Henry [12].

В течение последних нескольких десятилетий достигнуты значительные успехи в выяснении патогенеза и этиологии гиперпаратиреоза. Установлено, что наиболее распространенная его форма — доброкачественная аденома — является моноклональной опухолью. Ее происхождения в ряде случаев обусловлено мутациями в хромосомах 1, 6, 11, 15, перестройкой некоторых генов (*PRAD 1, D1*). Выявлена роль радиационного воздействия в этиологии первичного гиперпаратиреоза. У лиц, подвергшихся облучению, по прошествии 15-20 лет количество случаев заболевания возрастало в несколько раз по сравнению с необлученными контингентами. Важным достижением явилась расшифровка последовательности аминокислот в молекуле паратгормона, клонирование его гена и гена рецептора, что не только имело теоретическое значение, но и расширило диагностические возможности.

Основы стратегии и тактики хирургии гиперпаратиреоза были заложены О. Соре и Е. Charchill в 30-х гг. XX ст. В последующие десятилетия они подверглись многочисленным модификациям и усовершенствованиям. Большой вклад в развитие хирургии гиперпаратиреоза сделали N. Thompson, O. Clark, J.-F. Henry, C. Wang, S. Wells, G. Randolph, B. Niederle, R. Udelsman, G. Akerstrom, M. Gagner, P. Miccoli. Основные тактико-технические принципы современных подходов к хирургическому лечению гиперпаратиреоза могут быть кратко представлены следующим образом. Операции должны выполняться квалифицированными хирургами, имеющими достаточный опыт в лечении этого заболевания. В ходе операции, выполняемой из стандартного шейного доступа, обязательной является визуализация и эксплорация всех четырех желез с оценкой их внешнего вида, размеров, цвета, плотности, приблизительного веса. В ходе процедуры следует соблюдать осторожность, учитывая легкую травмируемость ткани желез и риск нарушения кровоснабжения; выполнение биопсии или пункции внешне неизмененных желез нежелательно. Обнаруженная солитарная аденома и три внешне неизмененных железы с учетом данных дооперационной топической диагностики являются показанием для аденомэктомии. Сложности возникают при отсутствии явной солитарной аденомы и наличии полигландулярной формы первичного гиперпаратиреоза. Этим вопросам посвящена обширная литература, и они не являются предметом обсуждения здесь. Следует лишь отметить, что при установлении гиперпластического варианта заболевания рекомендуется субтотальная или тотальная паратиреоидэктомия; в послед-

нем случае — с трансплантацией ткани фрагмента одной из желез.

Классические принципы операций по поводу гиперпаратиреоза по мере расширения представлений об этом заболевании подверглись определенной модернизации. S. Roth и C. Wang (1975) [30] и позднее S. Tibblin et al. (1982) [31] была предложена операция удаления солитарной аденомы из бокового мини-доступа. Операция имеет ряд преимуществ при четко подтвержденном диагнозе. Интраоперационное определение паратгормона экспресс-методом явилось существенным инструментом для определения полноты и эффективности оперативного вмешательства [32]. Все более широкое применение получают видео-ассистированные минимально-инвазивные и полностью эндоскопические паратиреоидэктомии, часто дополняемые интраоперационной радиоизотопной индикацией паращитовидных желез [12, 33-35]. Суммируя изложенные данные, можно сделать вывод, что в настоящее время проблема гиперпаратиреоза является одной из ведущих в теоретической и практической эндокринологии в развитых странах Европы и США. Значительно возрос интерес к ней в некоторых развивающихся странах (Китай, Южная Корея, Бразилия). Здесь на высоком уровне ведутся интенсивные научные исследования, обеспечиваются широкие организационно-эпидемиологические меры по выявлению паратиреоидной патологии; диагностика и лечение больных проводятся на современном уровне высококвалифицированными специалистами с использованием передовых технологий.

В России и бывшем СССР вопросы патологии паращитовидных желез в первые десятилетия после их открытия не привлекали столь широкого внимания со стороны представителей практической медицины и ученых, как на Западе. Тем не менее имеются достаточно многочисленные свидетельства, что многие отечественные ученые и хирурги-практики углубленно и успешно занимались патологией паращитовидных желез. В связи с этим огорчительно, что в отличной монографии профессора С.М. Черенько «Первичный гиперпаратиреоз» (2011) [36] полностью отсутствуют сведения об исследованиях отечественных ученых в этой области. Подобное отставание можно объяснить рядом причин. Эти заболевания вначале относили к разряду крайне редких. Общая эпидемиологическая картина заболеваемости и распространенности гиперпаратиреоза отсутствовала. Больных лечили «по мере обращаемости», и в связи с этим регистрировались немногочисленные, «запущенные» случаи с тяжелыми поражениями

костной системы, почек. Лабораторное обеспечение находилось на невысоком уровне. Операции выполнялись специалистами общехирургического профиля, в лучшем случае имевшими опыт тиреоидной хирургии. Ситуация начала понемногу исправляться начиная с 80-90-х гг., когда отечественные специалисты получили возможность ознакомиться с состоянием проблемы за рубежом и сама обстановка диктовала необходимость привлечения к ней внимания.

Одним из первых отечественных исследований, очевидно, следует считать докторскую диссертацию А.Е. Мельникова из клиники профессора С.П. Федорова «Роль эпителиального тельца в организме», защищенную в 1909 г. в Санкт-Петербурге [37]. Автор, удаляя паращитовидные железы, указал на их жизненно важное значение, отметил связь с развитием тетании и выяснил возможности лечения последней с помощью пересадки паращитовидных желез. Выполнив 40 трансплантаций паращитовидных желез в эксперименте, он пришел к выводу, что «...пересадка эпителиальных телец от одного индивидуума другому одного и того же вида иногда спасает животное от смертельных припадков тетании или паратиреопривной кахексии». Пересадки у животных разных видов оказались неэффективными.

Крайне важными для развития представлений о паратиреоидной патологии явились работы выдающегося патологоанатома, заведующего кафедрой судебной медицины Первого Московского медицинского института профессора А.В. Русакова (1885-1953) [38-40]. Еще 1924 г. он описал характер остеодистрофических изменений при болезни Реклингхаузена и установил их связь с опухолью паращитовидной железы, обнаруженной им на аутопсии; опухоль оказалась злокачественной. Автор четко указывал: «...все болезненные изменения в костной ткани обусловлены состоянием гиперфункции паращитовидной железы», и как способ лечения рекомендовал удалять подобные опухоли, о чем он говорил в докладе на II Всероссийском съезде патологоанатомов в 1925 г. В последующие годы в своей докторской диссертации и ряде публикаций костные нарушения при гиперпаратиреозе он характеризовал как процесс «разрушения — созидания», при котором происходит лакунарная резорбция и разрушение кости с заменой костного мозга волокнистой соединительной тканью, пролиферацией остеобластов и образованием почти декальцифицированной, порочичной, с низким содержанием кальция костной ткани. А.В. Русакову принадлежат заслуги в изучении этиопатогенеза нарушений при ряде костных за-

болеваний, остеогенной нефропатии при гиперпаратиреозе, влияния витамина D на функции паращитовидных желез; им предложен термин «паратиреоидная остеодистрофия».

В 20-40-е гг. XX ст. ряд отечественных исследователей обратились к проблеме гиперпаратиреоза. Появились детальные описания клиники заболевания, в основном костных форм, характеристики метаболических и морфологических нарушений и сообщения о немногочисленных случаях хирургического лечения, а также данные экспериментальных исследований [41-43]. Первая в СССР операция удаления аденомы паращитовидной железы была выполнена в 1932 г. профессором А.В. Мартыновым [44].

Успехи паратиреоидной хирургии в нашей стране в значительной степени связаны с именем одного из крупнейших отечественных хирургов профессора В.А. Опделя (1872-1932) [45-47]. В 1926 г. он выполнил первую паратиреоидэктомию по поводу анкилозирующего спондилоартрита. В последующем он выдвинул теорию о зависимости этого и еще ряда заболеваний (остеомаляция, болезнь Педжета, склеродермия, прогрессивное мышечное окостенение, самопроизвольная гангрена) от повышения функции паращитовидных желез и предложил производить удаление внешне неизмененных 1-2 паращитовидных желез, так называемые «физиологические операции». Его ученики и последователи П.С. Федоров, Н.Н. Самарин, В.В. Хворов, Н.Н. Теребинский активно поддерживали и развивали эти взгляды. Так, профессор П.С. Федоров в докторской диссертации «Гиперпаратиреоидизм» (1939) и монографии, опубликованной в 1949 г. [48], сообщал о 121 больном анкилозирующим спондилоартритом и еще о нескольких с вышеуказанными заболеваниями, которым была выполнена паратиреоидэктомия. В 52 случаях анкилозирующего спондилоартрита наступило выздоровление и в 18 — улучшение. В.А. Опдель предложил операцию тиреопаратиреоэктомию — удаление доли щитовидной железы с капсулой в расчете, что одновременно будут удалены 2 паращитовидные железы. Он также был сторонником операции Лериша — перевязки нижних щитовидных артерий — с целью вызвать гибель или подавление функции паращитовидных желез. Исследованиями последующих лет была доказана несостоятельность «физиологических операций», и они были оставлены. В.А. Опделю принадлежит идея подсадки «бульонной косточки» (прокипяченные фрагменты костной ткани) для лечения гипопаратиреоза, которая с успехом применялась в течение

ряда лет. С полным основанием можно считать, что вклад В.А. Оппеля в развитие эндокринной хирургии в нашей стране имеет непреходящую ценность. Следует добавить, что его перу принадлежат пять крупных монографий по вопросам эндокринной хирургии, где паращитовидным железам уделяется немалое внимание.

Не менее значительна роль в развитии эндокринной хирургии заведующего кафедрой факультетской хирургии Ленинградского педиатрического института профессора В.И. Корхова [49-51]. Занимаясь проблемой гиперпаратиреоза с начала 30-х гг., он в 1940 г. защитил докторскую диссертацию «Почечные и костные формы гиперпаратиреозов» и в 1947 г. опубликовал одну из первых отечественных монографий «Хирургическая клиника гиперпаратиреозов». Она базировалась на 16 наблюдениях, но содержала подробный анализ проблемы и ряд новых положений, которые получили высокую научную и практическую оценку. В последующие годы число наблюдаемых им случаев верифицированного гиперпаратиреоза достигло 84. Автором детально изучены патофизиологические и клинические особенности гиперпаратиреоза, корреляционные взаимоотношения эпителиальных телец с другими эндокринными железами, изложены общие принципы диагностики, консервативного и хирургического лечения, представлены виды операций, осложнения, оценены отдаленные результаты. Вполне обоснованным явился вывод о нецелесообразности операций на неизмененных железах. Было осуществлено одно из первых скрининговых исследований среди почечных больных, подчеркнута необходимость лечения гиперпаратиреоза в специальных центрах опытными специалистами, что декларируется в настоящее время. Эти и ряд других положений были изложены им еще в нескольких монографиях и многих десятках опубликованных статей. Профессор В.И. Корхов также широко занимался хирургией щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной и вилочковой желез.

Ленинградская школа хирургов, занимающихся гиперпаратиреозом, в последующие годы пополнилась специалистами высокого класса, в работах которых нашли отражение многие аспекты данной патологии. В монографии известного уролога профессора О.Л. Тиктинского «Почечная форма первичного гиперпаратиреоза» (1972) [52] и в ряде публикаций на основе изучения и лечения 75 больных и экспериментальных исследований изложены подробные клинко-патогенетические характеристики заболевания, разработаны

этапные схемы диагностики, хирургические подходы, методики неоперативного лечения. Представляют интерес описания вариантов почечной формы гиперпаратиреоза в виде мочекаменной болезни и нефрокальциноза, вторичных изменений в паращитовидных железах при нефротическом синдроме, нарушений фосфорно-кальциевого метаболизма при хронической почечной недостаточности. Профессором О.Л. Тиктинским выполнены фундаментальные исследования в урологии, андрологии; он является автором более 500 научных работ, 27 монографий.

Вопросы хирургического лечения гиперпаратиреоза разрабатывались на кафедре госпитальной хирургии Ленинградского медицинского института, руководимой академиком Ф.Г. Угловым. Доцентом А.Л. Стуккеем [53] был собран значительный материал, около 100 наблюдений. Помимо клинко-диагностических аспектов, изучались возрастные особенности заболевания, множественные аденомы, гиперпаратиреоз у детей и др. Из числа исследований последних лет следует отметить работы профессора кафедры хирургии Санкт-Петербургской медицинской академии Н.Н. Голохвастова [54]. Располагая опытом наблюдения 111 больных, автор особое внимание уделил вопросам физиологии обмена кальция и клиническому значению описанного им синдрома гиперкальциемии, в частности диагностической тактике при выявлении повышения уровня кальция в организме. С современных позиций им освещаются тактико-технические подходы при установленном диагнозе и принципы гистологической диагностики первичного гиперпаратиреоза. Заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургской медицинской академии профессор А.Ф. Романчишен [55] в течение ряда лет занимается изучением проблем первичного и вторичного гиперпаратиреоза. Опыт хирургического лечения 202 больных с этой патологией явился основой ряда выводов и положений, касающихся патогенеза, клинических особенностей, показаний и принципов хирургического лечения; представляют интерес также результаты дифференцированной оценки клинических форм гиперпаратиреоза, данные об инциденталоме паращитовидных желез.

В Москве изучение заболеваний паращитовидных желез связано в первую очередь с именем профессора О.В. Николаева (1903-1980) [56, 57], родоначальника отечественной эндокринной хирургии, заведующего хирургическим отделением Института эндокринологии и химии гормонов. Первую операцию по поводу гиперпаратиреоза он

выполнил в 1938 г., к 1952 г. представил сведения о 16 операциях и в 1974 г. — о 103 больных гиперпаратиреозом, которым было выполнено 84 операции. Опубликованная им совместно с В.Н. Таркаевой в 1974 г. монография «Гиперпаратиреоз» явилась наиболее крупным отечественным исследованием на то время, в котором авторы с передовых позиций всесторонне осветили состояние проблемы. В ней были изложены основы патогенеза заболевания, его клинические и морфологические формы, предложена классификация, принципы диагностики и хирургического лечения. После 90-х гг. в нескольких отделениях Института, получившего статус Эндокринологического научного центра МЗ РФ, развернулись широкомасштабные исследования по изучению паратиреоидной патологии, включающие эпидемиологические, метаболические, клинико-морфологические и другие прикладные вопросы гиперпаратиреоза. По всем этим вопросам появились многочисленные публикации ведущих специалистов Центра — И.И. Дедова, Л.Я. Рожинской, Н.С. Кузнецова, Н.Г. Мокрышевой и др., в которых обобщался опыт диагностики и лечения нескольких сотен больных с этой патологией.

Крупным центром паратиреоидной хирургии является Российский центр эндокринной хирургии, функционирующий на базе Московского областного клинического института. Свыше 30 лет Центром руководит старейший российский хирург-эндокринолог, член-корр. АМН России профессор А.П. Калинин. Одним из ведущих научно-практических направлений деятельности клиники является изучение патологии паращитовидных желез. Клиника располагает опытом лечения свыше 400 больных с различными формами гиперпаратиреоза. Особое внимание уделяется изучению патогенеза различных форм гиперпаратиреоза, использованию современных методов гормональной и топической диагностики, разработке оптимальных тактико-технических принципов хирургического лечения. Всем этим проблемам посвящены многочисленные работы сотрудников клиники: И.В. Котовой, О.П. Богатырева, Р.С. Тишениной, И.А. Казанцевой, В.С. Лукьянчикова [58, 59]. Вопросы паратиреоидной хирургии разрабатываются также в ряде клиник Москвы под руководством профессоров П.С. Ветшева, С.Т. Зацепина, Р.Б. Мумладзе, Д.Д. Долидзе.

В Украине начало системному изучению заболеваний паращитовидных желез было положено в 70-е гг. в Харькове профессором Н.Г. Цариковской [60], которая руководила хирургическим отделением Института проблем эндокринной па-

тологии. Наряду с вопросами диагностики и хирургического лечения гиперпаратиреоза значительное внимание уделялось гипопаратиреозу. Были выявлены особенности течения и клиники различных форм паратиреоидной недостаточности, предложены лечебные схемы. В частности, изучались возможности трансплантации криоконсервированной паратиреоидной ткани. Было проведено углубленное изучение клинико-рентгенологических характеристик различных форм гиперпаратиреоза, особенно костных, и ряда показателей метаболизма. На основании опыта хирургического лечения 125 больных созданы оптимальные схемы выполнения оперативных вмешательств, разработан новый фасциально-футлярный подход при паратиреоидэктомии. По материалам исследований была защищена одна из первых в Украине диссертаций по этой проблеме, написана монография, опубликован ряд статей.

В Киеве на нескольких кафедрах Медицинского института разрабатывались отдельные аспекты паратиреоидной патологии. В частности, профессор М.П. Черенько [61] изучал вопросы лечения и профилактики послеоперационного гипопаратиреоза, сочетания гиперпаратиреоза с заболеваниями щитовидной железы. Он впервые в СССР применил метод прижизненной окраски паращитовидных желез толлуидиновым синим. Лечение послеоперационного гипопаратиреоза методом трансплантации лиофилизированной костной ткани широко проводилось и изучалось в клинике профессора И.Г. Туровца.

Со второй половины 90-х гг. в Украине резко возросло внимание к проблеме гиперпаратиреоза. В первую очередь это произошло благодаря активной деятельности хирургической клиники Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, руководимой профессором С.М. Черенько. Было обращено внимание на общемедицинское значение проблемы, проведены эпидемиологические исследования, заложены основы широкого скрининга по кальцию определенных категорий больных. В клинике были внедрены передовые схемы диагностики гиперпаратиреоза. В частности, нашли широкое применение методики определения паратгормона, в том числе этапные, витамина D, показателей фосфорно-кальциевого обмена с оценкой их дифференциально-диагностической значимости. Параллельно внедрялись высокоточные методы визуализации паращитовидных желез, такие как ультразвуковое исследование, радиоизотопное сканирование с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Опыт хи-

Лекції

рургического лечения первичного гиперпаратиреоза включал 406 операций к 2011 г.; в настоящее время эта цифра превысила 500. В клинике создана стройная система тактико-технических подходов к оперативным вмешательствам, включающая методики этапного поиска и оценки состояния паращитовидных желез, щадящей техники их удаления и профилактики возможных осложнений. Достаточно широкое применение приобрели операции, выполняемые через открытый минидоступ, видеоассистированные, эндоскопические вмешательства. Наряду с высоким уровнем лечебно-диагностической помощи больным с гиперпаратиреозом, в клинике выполняются углубленные научные исследования патогенетических механизмов первичного гиперпаратиреоза, сочетанной тирео-паратиреоидной патологии, наследственных форм заболевания; выполнено масштабное исследование вторичного гиперпаратиреоза. Эти достижения отражены в монографии профессора С.М. Черенько «Первичный гиперпаратиреоз» [36], нескольких диссертационных работах, многочисленных публикациях. Следует отметить, что профессор С.М. Черенько является неутомимым пропагандистом и популяризатором проблемы паратиреоидной патологии, что немаловажно в современных условиях недостаточно широкого ознакомления врачей с данной патологией. В настоящее время хирургическая клиника Центра по праву может считаться лидирующей в изучении проблемы гиперпаратиреоза и оказании помощи больным с этой патологией в Украине.

Сотрудниками хирургической клиники ДУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» в 2000-2003 гг. опубликована серия работ, посвященных диагностике и лечению 134 больных с первичным гиперпаратиреозом. Ранее здесь был разработан и внедрен в клиническую практику метод лечения гипопаратиреоза путем трансплантации органных и клеточных культур паращитовидных желез плодов человека и новорожденных поросят. Более 200 выполненных трансплантаций подтвердили высокую клиническую эффективность метода. В последние годы различные аспекты паратиреоидной патологии успешно разрабатываются и нашли отражение в работах сотрудников клиник: академика М.П. Павловского (Львов), профессоров С.Н. Завгороднего (Запорожье), В.А. Шидловского (Тернополь).

Рассматривая историю паратиреоидной хирургии, которой в нынешнем году исполняется 90 лет, можно с удовлетворением констатировать, что от редких казуистических операций по поводу пато-

логии паращитовидных желез произошла эволюция в сторону формирования целого направления в эндокринной хирургии со своими особенностями, принципами и закономерностями. Заслуга в этом принадлежит многим десяткам ученых-исследователей и практических хирургов, назвать имена которых в рамках данного сообщения затруднительно. Несмотря на, казалось бы, выдающиеся достижения в этой области как научного, так и практического плана, многие вопросы еще ждут решения и своих исследователей, которые займут достойное место на увлекательных страницах истории хирургии паращитовидных желез.

Список использованной литературы

1. Rodgers H., Keating F. Primary hypertrophy and hyperplasia of parathyroid glands associated with duodenal ulcer: report of additional case with special reference to metabolic, gastrointestinal and vascular manifestation // Arch. Int. Med. — 1947. — Vol. 79. — P. 307-321.
2. Woolner L., Keating F., Black B. Tumor and hyperplasia in the parathyroid glands. A review of the pathological finding in 140 cases of primary hyperparathyroidism // Cancer. — 1952. — Vol. 5. — P. 1069-1088.
3. Cope O., Keynes W.M., Roth S.L., Castleman B. Primary chief-cell hyperplasia of the parathyroid glands: a new entity in the surgery of hyperparathyroidism // Ann. Surg. — 1958. — Vol. 148, № 3. — P. 375-388.
4. Hellstrom J. Primary hyperparathyroidism // Triangle. — 1962. — Vol. 5. — P. 171-178.
5. Albright F., Bloomberg E., Castleman B. Hyperparathyroidism due to a diffuse hyperplasia of all parathyroid glands rather than to a parathyroid adenoma of one gland // Arch. Int. Med. — 1934. — Vol. 54. — P. 515-529.
6. Boonstra C., Jackson C. Hyperparathyroidism detected by routine serum calcium analysis: prevalence in clinic population // Ann. Int. Med. — 1965. — Vol. 63. — P. 468-474.
7. Boonstra C., Jackson C. Serum calcium survey for hyperparathyroidism: Results in 50,000 clinic patients // Am. J. Clin. Pathol. — 1971. — Vol. 55. — P. 523-526.
8. McGeown M., Morrison E. Hyperparathyroidism // Postgr. Med. J. — 1959. — Vol. 35. — P. 330-337.
9. Sivula A., Ronni-Sivula H. The changing picture of primary hyperparathyroidism in the years 1956-79 // Ann. Chir. Gynaecol. — 1984. — Vol. 73. — P. 319-324.
10. Berson S., Yalow R.S., Aurbach G.D., Potts J.T. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1963. — Vol. 49, № 5. — P. 613-617.
11. Potts J., Murray T., Peacock M. Parathyroid hormone: sequence, synthesis, immunoassay studies // Am. J. Med. — 1971. — Vol. 50. — P. 639-649.
12. Primary hyperparathyroidism / J. Barbier, J-F. Henry (eds.). — Paris: Springer-Verlag, 1992. — 156 p.
13. Coakley A., Kettle A., Wells C. Tc-99m sestamibi a new agent for parathyroid imaging // Nucl. Med. Commun. — 1989. — Vol. 10. — P. 791-794.
14. VanHeerden J., Grant C. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional perspective // World. J. Surg. — 1991. — Vol. 15. — P. 688-692.
15. Textbook of endocrine surgery / O. Clark, Q-Y. Dug (eds.). — Philadelphia: W.B. Saunders Comp., 1997. — 688 p.
16. Bilezikian J., Potts J., Fuleihan G-H. Summery statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for 21-st century // J. Clin. Endocr. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 5353-5361.
17. Wermer P. Genetic aspect of adenomatosis of endocrine glands // Am. J. Med. — 1954. — Vol. 16. — P. 363-371.
18. Sipple J. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland // Am. J. Med. — 1961. — Vol. 31. — P. 163-166.
19. Manning P., Molnar G., Black B. Pheochromocytoma, hyperparathyroidism and thyroid carcinoma occurring coincidentally // New Engl. J. Med. — 1963. — Vol. 268. — P. 68-72.
20. Albright F., Baird P., Cope O. Physiology of the parathyroid glands. IV Renal complications // Am. J. Med. Sci. — 1934. — Vol. 287. — P. 49-65.

21. Stunbury S., Lumb J., Nicholson W. Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism // *Lancet*. — 1960. — N. 1. — P. 793-798.
22. Campbell D., Dafoe D., Swartz H. Medical and surgical management of secondary hyperparathyroidism. In: *Endocrine surgery update* / N. Thompson, A. Vinik (eds). — New-York: Crune & Stratton, 1983. — P. 385-402.
23. Wells S., Ellis J., Gunnels J. Parathyroid autotransplantation in primary parathyroid hyperplasia // *New Engl. J. Med.* — 1976. — Vol. 295. — P. 57-62.
24. Wells S., Gunnels J., Gutman P. The successful transplantation of frozen parathyroid tissue in man // *Surgery*. — 1977. — Vol. 81. — P. 86-92.
25. Paloyan E., Lawrence A., Baker W. Near-total parathyroidectomy // *Surg. Clin. North Am.* — 1969. — Vol. 49. — P. 43-48.
26. Johansson H., Thorn L., Werner I. Hyperparathyroidism; clinical experience from 208 cases // *Uppsala J. Med. Sci.* — 1972. — Vol. 72. — P. 41-46.
27. Farnebo L., Trigonis C., Forsgren L. Surgery for primary hyperparathyroidism: experience with 400 patients during 10 years // *Acta. Chir. Scand.* — 1984. — Suppl. 520. — P. 11-16.
28. Dubost C. Primary hyperparathyroidism the surgical problem. A study of 1.300 operated patients // *Hormone Res.* — 1989. — Vol. 32. — P. 101-103.
29. Ruda J., Hollenbeak C., Stack B. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003 // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2005. — Vol. 132. — P. 359-372.
30. Roth D., Wang C., Pott J. The team approach to primary hyperparathyroidism // *Hum. Pathol.* — 1975. — Vol. 6. — P. 645-652.
31. Tubblin S., Bondeson A., Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to a single adenoma // *Ann. Surg.* — 1982. — Vol. 195. — P. 245-252.
32. Nussbaum S., Thompson A., Hutcheson K. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism // *Surgery*. — 1988. — Vol. 104. — P. 1121-1127.
33. Chapius Y., Richard B., Fulla Y. Chirurgie de l'hyperparathyroidie primaire par abord unilatéral sous anesthésie locale et dosage per opératoire de la PTH-84 // *Chirurgie*. — 1993. — Vol. 119. — P. 121-124.
34. Norman J., Chheda H. Minimally invasive parathyroid facilitated by intraoperative nuclear mapping // *Surgery*. — 1997. — Vol. 122. — P. 998-1003.
35. Miccoli P., Bendinelli C., Vignali E. Endoscopic parathyroidectomy, report of an initial experience // *Surgery*. — 1998. — Vol. 124. — P. 1079-1080.
36. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: Основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения. — К.: «Тов «ВПК» Експрес-поліграф», 2011. — 148 с. (Cherenko S.M. Primary hyperparathyroidism: Bases of pathogenesis, diagnosis and surgical treatment. — K.: «Tov «VPK» Ekpres-poligraf», 2011. — 148 p.).
37. Мельников А.Е. Роль эпителиального тельца в организме. — Дисс. ... д-ра мед. наук. — СПб.: Типография Штаба отд. корпуса жандармов, 1909. — 146 с. (Mel'nikov A.E. Role of epithelial body in organism. — Diss. ... d-ra. med. nauk. — SPb.: Tipografia Shtaba otd. korpusa zhandarmov, 1909. — 146 p.).
38. Русаков А.В. Очерки патологической физиологии костной ткани: Дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 1938. (Rusakov A.B. Essay of pathological physiology of bone tissue: Diss. ... d-ra. med. nauk. — M., 1938).
39. Русаков А.В. К вопросу о гиперфункции околощитовидных желез // *Архив патологии*. — 1948. — Т. 10, № 6. — С. 69-76. (Rusakov A.B. By the problem of hyperfunction of parathyroid glands. — 1948. — Vol. 10, № 6. — P. 69-76).
40. Русаков А.В. Патологическая анатомия болезней костной системы. Руководство по патологической анатомии. — М.: Медгиз, 1959. — Т. IV. — 536 с. (Rusakov A.B. Pathological anatomy of bone diseases system. — M.: Medgis, 1959. — Vol. IV. — 536 p.).
41. Хворов В.В. Гиперпаратиреоз и почки // *Пробл. эндокринол.* — 1939. — № 1. — С. 73-77. (Khvorov V.V. Hyperparathyroidism and renal glands // *Probl. Endocrinol.* — 1939. — № 1. — P. 73-77).
42. Брайцев В.Р. Фиброзная остеодистрофия. — М.: Медгиз, 1947. (Braitsev V.P. Fibrose osteodystrophy. — M.: Medgis, 1947).
43. Некрасов С.М. О гиперпаратиреозе и хирургии парашитовидных желез // *Хирургия*. — 1948. — № 1. — С. 45-53. (Nekrasov S.M. On hyperparathyroidism and surgery of parathyroid glands. — 1948. — № 1. — P. 45-53).
44. Мартынов А.В. Заболевания и повреждения щитовидной и околощитовидных желез. — В кн: *Труды практической хирургии*. — Л., 1934. — Т. 3. — С. 543-663. (Martynov A.V. Diseases and disorders of thyroid and parathyroid glands. — In: *Trudy prakticheskoi khirurgii*. — L., 1934. — Vol. 3. — P. 543-663).
45. Оппель В.А. К патогенезу и лечению анкилозированного полиартрита // *Вестн. хир. погр. обл.* — 1927. — Т. 9, № 7. — С. 5-19, 26-27. (Oppel V.A. By pathogenesis and treatment of ankylosis polyarthritits // *Vestn. chir. poгр. obl.* — 1927. — Vol. 9, № 7. — P. 5-19, 26-27).
46. Оппель В.А. Эндокринные расстройства. — В кн: *Хирургическая патология и терапия* / В.А. Оппель (ред.). — Л.: Практическая медицина, 1929. — С. 312-357. (Oppel V.A. Endocrine disorders. — In: *Khirurgicheskaya patologiya i terapiya* / V.A. Oppel (ed.). — L.: *Practicheskaya meditsina*, 1929. — P. 312-357).
47. Оппель В.А. Несколько замечаний о гиперфункции эпителиальных телец // *Вестн. хир. погр. обл.* — 1930. — Т. 19, № 5. — С. 39-48. (Oppel V.A. Some remarks on hyperfunction of epithelial bodies // *Vestn. chir. poгр. obl.* — 1930. — Vol. 19, № 5. — P. 39-48).
48. Федоров П.С. Хирургия околощитовидных желез. — М.: Медгиз, 1949. — 120 с. (Fedorov P.S. Surgery of parathyroid glands. — M.: Medgis, 1949. — 120 p.).
49. Корхов В.И. Паратиреоидные опухоли. — Л.: Медгиз, 1959. — 132 с. (Korkhov V.I. Parathyroid tumors. — L.: Medgis, 1959. — 132 p.).
50. Корхов В.И. Хирургия паратиреоидопатий. — Л.: Медгиз, 1960. — 189 с. (Korkhov V.I. Surgery of parathyroidopathies. — L.: Medgis, 1960. — 189 p.).
51. Корхов В.И. Вопросы хирургии эндокринопатий. — Л.: Медицина, 1967. — 243 с. (Korkhov V.I. Surgical problems of endocrinopathies. — L.: Medgis, 1960. — 189 p.).
52. Тиктинский О.Л. Почечная форма первичного гиперпаратиреоза. — Л.: Медицина, 1972. — 169 с. (Tiktinsky O.L. Renal form of primary hyperparathyroidism. — L.: Meditsina, 1972. — 169 p.).
53. Стукей А.Л. Гиперпаратиреоз. — В кн: *Многотомное руководство по внутренним болезням* / В.Г. Баранов (ред.). — Л., 1966. — Т. VII. — С. 200-225. (Stukkey A.L. Hyrerparathyroidism. — In: *Voluminous guidance of internal diseases* / V.G. Baranov (ed.). — L., 1966. — Vol. VII. — P. 200-225).
54. Голохвастов Н.Н. Гиперкальциемия. Первичный гиперпаратиреоз. — СПб.: Гиппократ, 2003. — 133 с. (Golofastov N.N. Hypercalcemia. Primary hyperparathyroidism. — SPb.: Hippocrat, 2003. — 133 p.).
55. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и парашитовидных желез. — СПб.: ИПК Вести, 2009. — 647 с. (Romanchishen A.F. Surgery of thyroid and parathyroid glands. — SPb.: IPK Vesti, 2009. — 647 p.).
56. Николаев О.В. Хирургия эндокринной системы. — М.: 1952. — 192 с. (Nikolayev O.V. Surgery of endocrine system. — M.: 1952. — 192 p.).
57. Николаев О.В., Таркаева В.Н. Гиперпаратиреоз. — М.: Медицина, 1974. — 263 с. (Nikolayev O.V., Tarkayeva V.N. Hyrerparathyroidism. — M.: Meditsina, 1974. — 263 p.).
58. Калинин А.П., Нурмамбетов Д.Н., Лукьянчиков В.С. Первичный гиперпаратиреоз. — Бишкек: Илим, 1992. — 242 с. (Kalinin A.P., Nurmamбетov D.N., Lukuanchikov V.S. Primary hyperparathyroidism. — Bishkek: Ilim, 1992. — 242 p.).
59. Котова И.В. Диагностика и хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза: Дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — 268 с. (Kotova I.V. Diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism: Diss. ... d-ra med. nauk. — M., 2004. — 268 p.).
60. Черенько М.П. Заболевания и повреждения шеи. — К.: Здоров'я, 1984. — 166 с. (Cherenko M.P. Cervical diseases and disorders. — K.: Zdorov'ia, 1984. — 166 p.).
61. Цариковская Н.Г., Спужак М.И. Заболевания околощитовидных желез. — Харьков: Факт, 1999. — 191 с. (Tsarikovskaya N.G., Spuziak M.I. Diseases of parathyroid glands. — Kharkov: Fakt, 1999. — 191 p.).

(Надійшла до редакції 17.07.2015 р.)

History of parathyroid glands and parathyroid surgery (2nd communication)

S.I. Rybakov

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

Summary. The author presents the history of parathyroid glands and parathyroid surgery. He notes an evolution from rare casuistic operations for parathyroid pathology towards a whole trend in endocrine surgery with its principles and peculiarities.

Keywords: parathyroid glands, endocrine surgery, history of medicine.

И.П. Пастер

Клинические исследования по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

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

Резюме. Представлена информация о клинических исследованиях по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета 1-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, островки Лангерганса, трансплантация, клинические исследования.

Актуальность проблемы сахарного диабета

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) является хроническим заболеванием, поражающим генетически предрасположенных лиц, у которых инсулинсекретирующие β -клетки островков Лангерганса (ОЛ) поджелудочной железы избирательно и необратимо разрушены в результате аутоиммунной «атаки» организма [1, 2].

Число пациентов во всем мире, которые страдают от сахарного диабета (СД), растет с угрожающей скоростью. Этому способствуют многие факторы, в частности рост численности населения, старение, урбанизация, рост распространенности ожирения и снижение физической активности [3].

По оценкам специалистов, распространенность СД для всех возрастов во всем мире составляла 2,8% в 2000 г. и составит 4,4% в 2030 г., а общее количество

людей, болеющих СД, увеличится с 171 миллиона в 2000 г. до 366-400 миллионов в 2030 г., даже если распространенность ожирения останется стабильной до 2030 г. [3].

СД1 приводит к росту заболеваемости и прогрессированию ишемической болезни сердца, инсульта и заболеваниям периферических артерий, а также к 2-4-кратному увеличению риска смертельных исходов при этих заболеваниях [4].

СД1 может привести к возникновению тяжелых системных осложнений, в том числе диабетических нейропатии, нефропатии, ретинопатии, болезней сердца и инсультов при прогрессировании заболевания [5]. Также СД является фактором повышения заболеваемости и смертности [6].

Более 80 лет основной терапевтический подход ограничивался лечением симптомов СД заместительной инсулинотерапией. Результаты исследования «Контроль сахарного диабета и его осложнений» («Diabetes Control and Complications Trial») показали, что жесткая регуляция уровня глюкозы

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

в крови при помощи интенсивной инсулинотерапии приводит к значительному повышению риска тяжелых гипогликемических реакций, таких как приступы и кома, и не исключает вероятности развития вторичных деструктивных осложнений СД (нефропатии, нейропатии, ретинопатии и сердечно-сосудистой патологии) [7].

Внедрение новых научных достижений в клиническую практику направлено на оптимизацию лечения СД и его осложнений, что позволяет существенно улучшить качество жизни многих больных. Известно, что трансплантация ОЛ человека может обеспечить хороший гликемический контроль у больных СД без необходимости введения экзогенного инсулина [8].

Предметом данного обзора является информация о клинических исследованиях по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения СД1.

Клинические исследования по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета 1-го типа

Анализ данных официального сайта www.ClinicalTrials.gov дал 128 записей под ключевую фразу «Diabetes & Islet transplantation» [9]. [ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) — это веб-ресурс, который был разработан под эгидой Министерства здравоохранения и социальных служб США (US Department of Health and Human Services) совместно с Национальным институтом здоровья (National Institute of Health) и Управлением по продовольствию

и медикаментам (Food and Drug Administration), а в настоящее время поддерживается Национальной медицинской библиотекой (National Library of Medicine) Национального института здоровья без привлечения средств от коммерческих организаций. ClinicalTrials.gov предоставляет свободный доступ к информации о клинических исследованиях по проверке эффективности экспериментальных препаратов для лечения широкого спектра серьезных или угрожающих жизни заболеваний и состояний.

Для анализа были отобраны 15 клинических исследований по применению трансплантации ОЛ для лечения СД1, для которых по состоянию на 15 февраля 2015 г. уже были опубликованы результаты на сайте www.ClinicalTrials.gov или в научных журналах (**таблица**). В анализ не вошли сообщения о клинических исследованиях по применению трансплантации ОЛ для лечения СД1 у пациентов — реципиентов почечного трансплантата из-за клинических особенностей и большого количества сообщений; этот анализ будет сделан в следующей публикации.

Анализ дат начала клинических исследований (даты приведены согласно заявкам на проведения исследований) показал, что в 2000 г. было зарегистрировано 4 исследования, в 2001 г. — 3 исследования, в 2002-2004 гг. — по 1 исследованию, в 2005 и 2006 гг. — по 2 исследования (для 1 исследования дата не была указана).

Средняя продолжительность 14 клинических исследований составляет около 7 лет и 6 месяцев (от 2

Таблица. Клинические исследования по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

№	Характеристика клинического исследования
1	1. Islet Transplantation for Type 1 Diabetic Patients Using the Edmonton Protocol of Steroid Free Immunosuppression (ITN005CT) 2. NCT00014911 (DAIT ITN005CT (DAIT NIS01)) // 04.2001-08.2010 // Завершено // 06.2014 3. University of Miami, Miami, Florida, United States / Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States / University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States / Washington University, St. Louis, Missouri, United States / Benaroya Research Institute at Virginia Mason Research Center, Seattle, Washington, United States / University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada / Justus-Leibig University, Giessen, Germany / University of Milan, Milan, Italy / University of Geneva, Geneva, Switzerland // Immune Tolerance Network 4. James Shapiro, M.D., Ph.D. (University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada) // National Institute of Allergy and Infectious Diseases 5. Процедура: трансплантация островков (36 субъектов) // лечение // открытое исследование в одиночных группах (фаза: II)
2	1. Islet Transplantation in Type 1 Diabetes Using the Edmonton Protocol of Steroid Free Immunosuppression 2. NCT00133809 (IRB00041120, 10402) // 07.2002-10.2016 // Активное, без набора // 05.2014 3. The Emory Transplant Center, Atlanta, Georgia, United States // Juvenile Diabetes Research Foundation 4. Nicole A Turgeon, M.D. (Emory University) / Christian P. Larsen, M.D., D. Phil. (Emory University) // Emory University 5. Препарат: трансплантация островков человека (8 субъектов) // лечение // нерандомизированное открытое исследование эффективности в одиночных группах (фаза: II)
3	1. Pancreatic Islet Cell Transplantation — A Novel Approach to Immunosuppression and Validation of Remote Site Islet Cell Processing, Islet Cell Culture and Two-Layer Preservation 2. NCT00214786 (Baylor IRB #003-040) // 04.2005-07.2007 // Завершено // 05.2014 3. Baylor Regional Transplant Institute — Baylor University Medical Center, Dallas, Texas, United States // Baylor Health Care System / University of Miami 4. Marlon Levy, M.D. (Baylor Regional Transplant Institute) // Baylor Research Institute 5. Биологическое: трансплантация клеток островков (4 субъекта) // лечение // открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фаза: I)

4	1. hOKT3γ1 (Ala-Ala), Sirolimus and Low Dose Tacrolimus Therapy in Type 1 Diabetic Islet Allograft Recipients 2. NCT00265473 (0407M62505) // 11.2005-06.2010 // Завершено // 08.2011 3. University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States // National Institutes of Health / Juvenile Diabetes Research Foundation 4. Bernhard J. Hering, M.D. (University of Minnesota — Clinical and Translational Science Institute, Minneapolis, Minnesota, United States) // University of Minnesota — Clinical and Translational Science Institute, Minneapolis, Minnesota, United States 5. Биологическое: островки Лангерганса (5 субъектов) // лечение // нерандомизированное открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фазы: I, II)
5	1. hOKT3γ1 (Ala-Ala) Combined With Sirolimus and Delayed Tacrolimus in Type 1 Diabetic Islet Allograft Recipients 2. NCT00285194 (0003M44181) // 04.2000-01.2004 // Завершено // 07.2012 3. University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States // Juvenile Diabetes Research Foundation 4. Bernhard J. Hering, M.D. (University of Minnesota — Clinical and Translational Science Institute, Minneapolis, Minnesota, United States) // University of Minnesota — Clinical and Translational Science, Minneapolis, Minnesota, United States 5. Препарат: аллогенные островки Лангерганса (6 субъектов) // лечение // нерандомизированное открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фазы: I, II)
6	1. An Open-label Pilot Study of Delayed Mycophenolate Mofetil Instead of Tacrolimus Combined With Anti-thymocyte Globulin, Daclizumab, Etanercept, and Sirolimus in Single-donor, Solitary Islet Allograft Recipients With Type 1 Diabetes 2. NCT00285233 (0006M55241) // 09.2000-03.2005 // Завершено // 07.2012 3. University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States // Roche Pharma AG / Juvenile Diabetes Research Foundation 4. Bernhard J. Hering, M.D. (University of Minnesota — Clinical and Translational Science Institute, Minneapolis, Minnesota, United States) // University of Minnesota — Clinical and Translational Science Institute, Minneapolis, Minnesota, United States 5. Биологическое: аллогенная трансплантация островков Лангерганса (8 субъектов) // лечение // нерандомизированное открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фазы: I, II)
7	1. Islet Cell Transplantation Alone in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: Steroid-Free Immunosuppression 2. NCT00306098 (2000/0196, NIH #1U42 RR016603-01, HRSA # 1 R38OT01367-01-00) // 12.2000-05.2016 // Активное, без набора // 12.2014 3. University of Miami, Diabetes Research Institute, Miami, Florida, United States // National Institutes of Health / Health Resources and Services Administration / Diabetes Research Institute Foundation 4. Rodolfo Alejandro, M.D. (University of Miami, Diabetes Research Institute, Miami, Florida, United States) / Camillo Ricordi, M.D. (University of Miami, Diabetes Research Institute, Miami, Florida, United States) // Rodolfo Alejandro, M.D. (University of Miami, Diabetes Research Institute, Miami, Florida, United States) 5. Препарат: островки, трансплантация островков (40 субъектов) // лечение // нерандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фаза: II)
8	1. Comparison of Sirolimus Alone With Sirolimus Plus Tacrolimus in Type 1 Diabetic Recipients of Cultured Islet Cell Grafts 2. NCT00409461 (4-2001-434, G.0375.00, GOA/2004/10) // — // Прекращено // 12.2006 3. Academisch Ziekenhuis and Diabetes Research Center — Brussels Free University-VUB, Brussels, Belgium / Department of Endocrinology and Nephrology, UZ Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven — KUL, Leuven, Belgium // Fund for Scientific Research, Flanders, Belgium / Belgian Government 4. Bart Keymeulen, M.D., Ph.D. (AZ-VUB) // AZ-VUB 5. Препарат: антитимоцитарный глобулин-сиролиму-такролимус // — // нерандомизированное открытое исследование согласно рекомендации производителя (фаза: -)
9	1. Sequential Islet Transplantation With Steroid Free Immunosuppression for Type 1 Diabetes 2. NCT00446264 (CP 01/48, PHRC, AFSSAPS 030209) // 05.2003-02.2009 // Завершено // 02.2009 3. University Hospital of Lille, Lille, France // Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France 4. Francois Pattou, M.D. (University Hospital, Lille, France) / Marie-Christine Vantyghem, M.D., Ph.D. (University Hospital, Lille, France) / Julie Kerr-Conte, Ph.D. (Université de Lille 2, Lille, France) // University Hospital, Lille, France 5. Процедура: трансплантация островков (14 субъектов) // лечение // открытое исследование эффективности в одиночных группах (фаза: II)
10	1. Islet Transplantation in Type 1 Diabetic Patients Using the Edmonton Protocol of Steroid Free Immunosuppression 2. NCT00566813 (IND11807-2004-0532) // 11.2004-12.2013 // Активное, без набора // 10.2007 3. University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States // - 4. Jose Oberholzer, M.D. (University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States) // University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States 5. Вещество: трансплантация островков Лангерганса (10 субъектов) // лечение // нерандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фазы: I, II)

Продолжение таблицы

11	1. Beta-Cell Transplantation in Pre-Uremic Patients With Type 1 Diabetes 2. NCT00623610 (BK-Tx-04) // 09.2000-10.2005 // Завершено // 02.2008 3. Universitair Ziekenhuis and Diabetes Research Center — Brussels Free University-VUB, Brussels, Belgium / Department of Endocrinology and Nephrology, UZ Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven — KUL, Leuven, Belgium // Vrije Universiteit Brussel, Brussel, Belgium / Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Leuven, Belgium / Universiteit Antwerpen, Antwerpen, Belgium / Erasme University Hospital, Brussel, Belgium 4. Bart Keymeulen, M.D., Ph.D. (University Hospital Brussel, Brussel, Belgium) // AZ-VUB 5. Процедура: трансплантат клеток островков (36 субъектов) // лечение // открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фазы: I, II)
12	1. Long-term Function of Beta Cell Allografts in Non-uremic Type 1 Diabetic Patients 2. NCT00798785 (BK_TX_06) // 10.2006-12.2014 // Набор // 12.2013 3. Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerpen, Belgium / Hopital Erasme, Brussel, Belgium / University Hospital Brussels, Brussel, Belgium / University Hospital Leuven, Leuven, Belgium // - 4. Bart Keymeulen, MD PhD (University Hospital Brussel, Brussel, Belgium) // AZ-VUB 5. Препарат: антитимоцитарный глобулин-ритуксимаб-микофенолата мофетил-такролимус (50 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фазы: I, II)
13	1. Effects of Pre-transplant Rapamycin Treatment and Tacrolimus Levels on the Outcome of Islet Transplantation Alone in Patients Receiving Edmonton Protocol 2. NCT01060605 (emendament 2001 to C99B901251) // 10.2001-09.2009 // Завершено // 01.2010 3. Transplant Unit, IRCCS San Raffaele, Milano, Italy // Ministry of Education, Universities and Research, Italy / Juvenile Diabetes Research Foundation / Telethon-JDRF Center for Beta cell replacement: clinical core 4. Antonio Secchi, M.D. (Transplant Unit, IRCCS San Raffaele, Milano, Italy) // IRCCS San Raffaele, Milano, Italy 5. Препарат: рапамицин (11 субъектов) // лечение // нерандомизированное открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фаза: III)
14	1. A Multi-step Trial Towards Single Donor Islet Transplantation in Type 1 Diabetic Patients, Using Calcineurin Inhibitor-free Immunosuppression 2. NCT01346085 (ECIT-1) // 10.2006-06.2012 // Завершено // 04.2014 3. IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy / Université de Geneve, Geneve, Switzerland // Juvenile Diabetes Research Foundation 4. Lorenzo Piemonti, M.D. (Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor) / Thierry Berney, M.D. (Université de Geneve, Geneve, Switzerland) / Antonio Secchi, M.D. (Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor) / Paola Maffi, M.D. (Centro San Raffaele del Monte Tabor) // Ospedale San Raffaele 5. Препарат: иммуносупрессия без ингибиторов кальциневрина (10 субъектов) // лечение // открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фазы: I, II)
15	1. Metabolic Studies in Type 1 Diabetic Patients After Allogenic Intraportal Islet Transplantation 2. NCT01668485 (T1DM/ITX) // 11.2001-11.2011 // Завершено // 08.2012 3. Justus Liebig University, Giessen, Hesse, Germany // - 4. Thomas Linn, M.D. (Justus Liebig University, Giessen, Hesse, Germany) // University of Giessen, Giessen, Hesse, Germany 5. Процедура: гипогликемический и эугликемический клэмп глюкозы (36 субъектов) // фундаментальные исследования // рандомизированное одинарное слепое (субъект) параллельное исследование биоэквивалентности (фаза: IV)

Пояснения к таблице:

1 — официальное название клинического исследования;

2 — идентификатор исследования в системе *ClinicalTrials.gov* (идентификационные номера в других системах) // дата начала и дата завершения исследования // статус исследования // дата последней верификации медицинской документации исследования;

3 — базовая организация исследования // соисполнители выполнения исследования;

4 — главный исследователь исследования // спонсоры исследования;

5 — вид вмешательства исследования (количество субъектов исследования) // первичная задача исследования // дизайн исследования (фаза исследования).

Все данные в таблице приведены по состоянию на 15.02.2015.

Лекції

лет и 3 месяцев до 15 лет и 5 месяцев). Даты завершения исследований (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных): в 2004, 2007 и 2011-2014 гг. — по 1 исследованию, в 2005, 2009, 2010 и 2016 гг. — по 2 исследования (для 1 исследования дата не была указана).

Текущий статус выполнения клинического исследования: «завершено» (исследование успешно завершено, участников не обследуют и не лечат) — 10 исследований (66,69% от общего количества), «активное, без набора» (исследование продолжается, участники проходят обследование и лечение, новых участников не набирают) — 3 (19,99%) исследования; «набор» (активный набор участников исследования) и «прекращено» (набор участников остановлен раньше времени и не возобновится, участников больше не обследуют и не лечат) — по 1 (по 6,66%) исследованию. В целом последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2006-2011 и 2013 гг. — для 1 исследования ежегодно, в 2012 г. — для 3 исследований и в 2014 г. — для 5 исследований.

Базовые учреждения клинических исследований расположены в США (8 исследований), Бельгии и Италии (по 3 исследования), Германии и Швейцарии (по 2 исследования), Канаде и Франции (по 1 исследованию). Больше половины исследований проводятся в одном специализированном учреждении, за исключением исследования NCT00014911 (выполняется в 9 учреждениях Германии, Италии, Канады, США и Швейцарии), исследования NCT01346085 (выполняется в 2 учреждениях Италии и Швейцарии), исследований NCT00798785 и NCT00623610 (выполняются в 4 и 2 учреждениях Бельгии соответственно).

В клиническом исследовании NCT00623610 были указаны 4 организации-соисполнителя (другая организация, оказывающая поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетности), в исследовании NCT00306098 - 3 организации, в 4 исследованиях — по 2 организации и в 6 исследованиях — по 1 организации (в 3 исследованиях отсутствовали организации-соисполнители).

В 11 клинических исследованиях был указан 1 ответственный исполнитель (лицо, являющееся главным исполнителем и назначенное ответственной стороной согласно условиям протокола исследования), в 2 исследованиях — по 2 исполнителя, в 1 исследовании — 3 исполнителя и в 1 исследовании — 4 исполнителя.

В 14 клинических исследованиях в качестве спонсора исследования (инициатора исследования, который контролирует его выполнение и является ответственным за анализ данных исследования) были указаны организации, корпорации или агент-

ства, а в 1 исследовании (NCT00306098) — физическое лицо (Rodolfo Alejandro, M.D., University of Miami, Diabetes Research Institute, Miami, Florida, United States).

Все клинические исследования были интервенционными, т.е. согласно протоколу исследователь назначал субъектам диагностические, терапевтические или другие виды вмешательств с последующим наблюдением и проведением оценки медико-биологических результатов и/или последствий для здоровья.

По видам вмешательства клинические исследования были распределены на следующие группы: «медикаменты» — 8 (53,34%), «процедура» — 4 (26,67%) и «биология» — 3 (19,99%).

Среднее количество участников в клинических исследованиях составило около 20 субъектов (минимальное — 4, максимальное — 50); для 1 исследования количество не было указано.

Распределение для 8 клинических исследований (53,34% от общего количества) было нерандомизированное (распределение участников по группам по решению врача) и для 2 (13,33%) — рандомизированное (случайное распределение участников по группам). Для 5 исследований (33,33% от общего количества) способ распределения не был указан.

Согласно классификации, 10 клинических исследований (66,69% от общего количества) были предназначены для оценки безопасности препарата в условиях предполагаемого использования и оценки эффективности влияния вмешательства на заболевание или состояние здоровья, 2 (13,33%) исследования — для оценки эффективности, 1 (6,66%) исследование — для оценки биоэквивалентности, для 2 (13,33%) исследований информация отсутствовала.

В 11 клинических исследованиях (73,35% от общего количества) интервенционной моделью вмешательства была одиночная группа с односторонним исследованием, в 3 (19,99%) исследованиях — параллельная группа, при которой участники были отнесены к одной из двух или более групп параллельно в течение всего исследования и для 1 (6,66%) исследования — рекомендации производителя.

В 14 (93,34%) клинических исследованиях маскировка не использовалась (все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства), а исследование NCT01668485 (6,66%) было односторонним слепым (о назначении вмешательства не знал участник).

Основной целью 13 (86,68%) клинических исследований было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств для лечения заболевания, синдрома или состояния), а исследования NCT01668485 (6,66%) — фундаментальные исследования (изучение базовых механизмов действия при вмешательстве); для 1 (6,66%) исследования информация отсутствует. Для клинических исследова-

ний были указаны следующие фазы исследований: I фаза (включает первоначальные исследования для определения метаболизма и фармакологических эффектов препаратов на человеческий организм, побочных эффектов, связанных с увеличением дозы, и для получения в ранние сроки данных об эффективности; может включать здоровых участников и/или пациентов) — для 1 исследования (6,66% от общего количества), I/II фаза (представляет собой сочетание I и II фаз) — для 7 (46,69%) исследований, II фаза (включает контролируемые клинические исследования, проводимые для оценки эффективности препарата для конкретного показания или показаний у пациентов с исследуемым заболеванием или состоянием и для определения общих ближайших побочных эффектов и риска) — для 4 (26,67%) исследований, III фаза (включает расширенные контролируемые и неконтролируемые испытания после получения предварительных данных, свидетельствующих об эффективности препарата, и предназначенные для сбора дополнительной информации для оценки соотношения общей пользы и риска препарата и обеспечения адекватной базы для врачебной оценки) — для 1 (6,66%) исследования; IV фаза (включает исследование лекарств для сбора дополнительной информации, в том числе риск, пользу и оптимальные условия использования препарата) — для 1 (6,66%) исследования; для 1 (6,66%) исследования информация отсутствовала.

Показано, что результаты 25-50% клинических исследований, которые приведены на сайте ClinicalTrials.gov, не были опубликованы, а среднее время на публикацию остальных составляет около 2 лет [10, 11]. Хотя в большинстве исследований по применению метода трансплантации ОЛ для лечения СД1 не предусматриваются научные публикации результатов, в 10 клинических исследованиях указаны 11 статей с результатами исследований, а в 5 исследованиях результаты представлены на сайте ClinicalTrials.gov.

Клиническое исследование NCT00014911

Проведено клиническое исследование по изучению эффективности и воспроизводимости процедуры трансплантации путем транспортально-го введения в печень 36 пациентов с СД1 не менее 10000 эквивалентов ОЛ на килограмм массы тела при каждой инфузии (всего до 3 инфузий) на фоне приема иммуносупрессоров (такролимус, сиролимус и даклизумаб) и антибиотиков [12].

Трансплантация ОЛ проводилась согласно Эдмонтонскому протоколу, который предусматривает: 1) минимальное время холодовой ишемии ОЛ; 2) пересадку свежeweделенных ОЛ (без инкубации в суспензионной культуре); 3) интрапортальную инфузию ОЛ; 4) введение реципиентам ОЛ, выделенных от двух и более трупных доноров (в большинстве слу-

чаев); 5) применение эффективной иммуносупрессивной схемы (даклизумаба, сиролимуса и такролимуса без кортикостероидной терапии), не вызывающей токсических эффектов по отношению к ОЛ [13].

Показано, что трансплантация ОЛ приводила к инсулиннезависимости (ИН) с адекватным контролем уровня глюкозы в крови (отсутствие потребности в экзогенном инсулине, уровень HbA1c < 6,5%, уровень глюкозы в крови натощак ≤ 140 мг/дл не более 3 раз в неделю, уровень глюкозы в крови ≤ 180 мг/дл в течение 2 часов после приема пищи не более четырех раз в неделю) в 44% случаев в течение 1 года с момента последней трансплантации ОЛ [12]. Такой эффект был отмечен в 14% случаев с одной инфузией ОЛ, в 17% — с двумя и в 14% — с тремя.

Инсулиннезависимость отмечена в 58% случаев в течение 6 лет наблюдения с момента последней трансплантации ОЛ [12]. Сохранение частичной функции ОЛ (уровень С-пептида натощак $\geq 0,3$ нг/мл, постоянная потребность в инсулине или неоптимальный контроль гликемии) отмечено в 28% случаев в течение 1 года с момента последней трансплантации. Базальный уровень С-пептида натощак ($\geq 0,3$ нг/мл) определялся в 70% случаев в течение 2 лет наблюдения с момента первой трансплантации. Выборочный контроль у 7 участников исследования зафиксировал HbA1c на уровне 6,2% (6,0-6,5%) и сывороточный креатинин на уровне 0,9 мг/дл (0,7-1,6 мг/дл) в течение 9 лет наблюдения с момента первой трансплантации.

При трансплантации ОЛ умерших доноров, которые были получены и пересажены в течение 2 часов после очистки без дополнительного культивирования 36 пациентам с СД1 в девяти международных учреждениях, 16 пациентов (44% от общего количества) достигли ИН с адекватным гликемическим контролем в течение 1 года после последней трансплантации, 10 (28%) пациентов имели частичную функцию трансплантата, а у 10 (28%) пациентов отмечена полная потеря функции трансплантата через 1 год после пересадки [14]. Всего 21 (58%) пациент достигли ИН с хорошим гликемическим контролем в течение всего исследования. Из этих субъектов 16 (76%) потребовалось повторное введение инсулина через 2 года; 5 из 16 субъектов, которые достигли ИН с адекватным гликемическим контролем в течение 1 года после последней трансплантации (31%), оставались инсулиннезависимыми в течение 2 лет. По результатам определения степени микробиологического загрязнения ОЛ в соответствии с действующими нормативами GMP у 164 пациентов СД1, которым было проведено 343 чрескожных транспеченочных порталных трансплантаций в одном медицинском учреждении, в 19 препаратах ОЛ отмечен рост грамположительных микроорганизмов (79,4% от общего количества контаминиро-

ванных препаратов), дрожжеподобных грибов рода *Candida* (11,7%) и грамотрицательных микроорганизмов (8,8%) [15]. Все реципиенты этих препаратов получили соответствующую антимикробную профилактику, как правило, продолжительностью 1-2 недели. Признаки клинической инфекции не развились ни у одного пациента, по данным ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии не было выявлено никаких абсцессов печени, а также не было негативного воздействия микробиологического загрязнения на долгосрочное выживание ОЛ трансплантата. Тем не менее стерильность должна быть гарантирована любой ценой, чтобы максимально обезопасить пациентов и избежать возможных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии.

Клиническое исследование NCT00133809

При изучении потенциала однократной трансплантации ОЛ для восстановления гликемического контроля и достижения ИН у 12 пациентов с СД1 с угрожающей жизни гипогликемией без предвестников или рецидивирующей гипергликемией с кетоацидозом в группе из 8 человек, которых лечили согласно Эдмонтонскому протоколу, 2 пациента достигли ИН после однократной инфузии ОЛ, шестерым были необходимы ОЛ от нескольких доноров, а 4 пациента стали аллосенсибилизированными [16, 17]. В группе из 4 человек, которых лечили с помощью даклизумаба, такролимуса, эфализумаба и микофенолата мофетилла, все пациенты достигли ИН с нормальным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и оставались такими в течение всего курса эфализумаба. Эти пациенты испытывали значительно меньше побочных эффектов, и ни один из них не стал аллосенсибилизированным.

Клиническое исследование NCT00214786

Через 12 месяцев после трансплантационной трансплантации 4 пациентам с СД1 8717 ± 2243 эквивалентов аллогенных ОЛ на килограмм массы тела при каждой инфузии (всего 2 инфузии) ИН была отмечена только у 1 пациента, отсутствие предвестников гипогликемии — у 3 пациентов, гипогликемии (уровень глюкозы в крови <70 мг/дл, по $7,3 \pm 2,5$ эпизода в месяц) — у 4 пациентов, снижение потребности в инсулине на $34,3 \pm 10,5\%$ по сравнению с исходным — у 3 пациентов, которые не стали инсулиннезависимыми [18]. Качество жизни 4 пациентов согласно опроснику SF-36 составило 79,6 единицы (медиана от 57,8 до 88,8).

Клиническое исследование NCT00265473

Трансплантация ОЛ от умерших доноров 5 пациентам с СД1 на фоне иммунотерапии с использованием анти-CD3 моноклональных антител hOKT3 γ 1 (Ala-Ala) (также известных как MGA031) в сочетании с сиролимусом и такролимусом позволила достичь полного сохранения функции ОЛ (т.е. ИН) в течение

года с момента первой трансплантации у 3 пациентов, ИН в течение 75 дней после однократной трансплантации — у 1 пациента и ИН в течение года с момента последней трансплантации при нескольких инфузиях — у 1 пациента [19]. В течение года наблюдений не было отмечено эпизодов тяжелой гипогликемии.

Клиническое исследование NCT00285194

Трансплантация предварительно культивированных ОЛ 6 пациентам с СД1 с гипогликемией без предвестников, у которых не определялся С-пептид, на фоне использования анти-CD3 моноклональных антител hOKT3 γ 1 (Ala-Ala), не связывающих Fc-рецептор, в сочетании с сиролимусом и такролимусом привело в 4 случаях к ИН на протяжении одного года, значительному улучшению гликемического контроля с нормальным уровнем HbA1c и отсутствием гипогликемий [20, 21]. В остальных 2 случаях были зафиксированы частичная (преходящее снижение суточной потребности в инсулине приблизительно на 40%) и полная (через 2 недели после инфузии) потери функции трансплантата.

Клиническое исследование NCT00285233

Аллотрансплантация ОЛ 8 пациентам с СД1 на фоне иммуносупрессивной терапии (анти-моцитарный глобулин, сиролимус, микофенолата мофетил и такролимус) позволила добиться ИН с нормальным уровнем HbA1c и отсутствием гипогликемий: 5 пациентов оставались инсулиннезависимыми более 1 года, а у 4 из них пероральный тест толерантности к глюкозе показал уровень глюкозы в плазме крови ниже $7,8$ ммоль/л в течение двух часов (у пятого пациента показатель достигал значения $11,5$ ммоль/л) [22, 23].

У 3 пациентов отмечено отторжение трансплантата, чему предшествовал субтерапевтический уровень сиролимуса в отсутствие детектируемых уровней такролимуса [23]. Тесты на антитела к глутаматдекарбоксилазе-65 и антигенам клеток ОЛ 512 были отрицательными у всех инсулиннезависимых пациентов и положительными у 2 из 3 пациентов с отторгнутым трансплантатом.

Клиническое исследование NCT00306098

В результате чрескожной чреспеченочной трансплантации предварительно прокультивированных клеток ОЛ 16 пациентам с СД1 (HbA1c $>7,5\%$ у 10 пациентов) на фоне назначения инфликсимаба (непосредственно перед инфузией), даклизумаба, сиролимуса и такролимуса 14 пациентов стали инсулиннезависимыми после одной ($n=1$) или двух ($n=13$) инфузий островков: 11/14 (79%) пациентов — на 1 год, 6/14 (43%) пациентов — на 18 месяцев; эти же пациенты оставались инсулиннезависимыми на протяжении 33 ± 6 месяцев [24, 25].

Из 14 пациентов у 8 отмечена длительная частичная потеря функции трансплантата, вероятно, иммунологической природы [25]. На момент обследо-

вания 11 пациентов получали иммуносупрессивную терапию, а 8 (73%) были инсулиннезависимыми. У инсулиннезависимых пациентов отмечена нормализация уровней HbA1c и фруктозамина, а также средней амплитуды колебаний гликемии.

В течение 40 ± 9 месяцев (9-72 месяца) после трансплантации клеток ОЛ 40 реципиентам наблюдалось устойчивое улучшение самочувствия согласно вопроснику качества жизни больных сахарным диабетом (DQoL), а также улучшение показателей по шкале беспокойства и удовлетворенности для большинства сроков [26]. Четыре из 8 шкал вопросника состояния здоровья (HSQ 2,0) свидетельствовали о значительном улучшении в некоторые сроки, а продольный анализ (после корректировок для потенциальных сопутствующих факторов) показал значительное и устойчивое улучшение шкалы влияния на протяжении до 72 месяцев.

Единичная инфузия ОЛ, большая продолжительность заболевания, более высокая дозировка инсулина и наличие неблагоприятных событий оказывали негативное влияние на показатели здоровья, связанные с качеством жизни (HRQoL) [26]. Единичная инфузия ОЛ показала самые низкие значения вопросника HSQ 2,0, тогда как использование эксенатида оказывало положительный эффект на его оценку.

Клиническое исследование NCT00409461

При трансплантации клеток ОЛ 5 пациентам с СД1 на фоне назначения антитимоцитарного глобулина и сиролимуса у 3 пациентов отмечена потеря функции трансплантата и у 2 пациентов — ее предельное снижение через 6 месяцев после инфузии [27, 28]. В группе из 5 пациентов с СД1 на фоне назначения антитимоцитарного глобулина, сиролимуса и такролимуса у 2 пациентов отмечена ранняя потеря функции трансплантата, а 3 пациента стали инсулиннезависимыми. У этих 3 пациентов сохранялась соответствующая метаболическая функция (уровень С-пептида >1 нг/мл и коэффициент вариации уровня глюкозы натошак $<25\%$) более 2 лет, однако через 8, 18 и 26 месяцев после трансплантации потребовались низкие дозы инсулина.

Клиническое исследование NCT00446264

Аллотрансплантация свежих ОЛ (3 чрескожные транспортальные инфузии) 14 пациентам с лабильным СД1 с последующей иммуносупрессией согласно Эдмонтонскому протоколу (сиролимус, такролимус и даклизумаб без стероидных препаратов) приводила к ИН и уровню HbA1c $<6,5\%$ у $71 \pm 29\%$ пациентов в течение одного года с момента последней трансплантации ОЛ, а средний уровень С-пептида в плазме крови всех реципиентов составлял $1,7 \pm 0,9$ нг/мл [29]. В этот период ни у одного реципиента не было зафиксировано тяжелых гипогликемий. По данным непрерывного мониторинга уровня глюкозы доля времени, когда пациенты на-

ходились в состоянии гипогликемии ($<0,70$ мг/л), составила $11,37 \pm 3,92\%$.

При 3-летнем наблюдении после трансплантации ОЛ 23 пациентам с СД1 согласно Эдмонтонскому протоколу функция трансплантата (оценивали с помощью шкалы β -счета с индексом в диапазоне от 0 (функция отсутствует) до 8 (отличная функция) в зависимости от эффективности лечения, уровней С-пептида, глюкозы и HbA1c) сохранялась у 19 (82%) пациентов, а 10 (43%) пациентов оставались инсулиннезависимыми [30]. Уровень HbA1c снизился с $8,3\%$ ($7,3-9,0\%$) до $6,7\%$ ($5,9-7,7\%$) ($p < 0,01$). Показатели среднего уровня глюкозы и его колебаний, а также времени гипергликемии (>10 ммоль/л) и гипогликемии (<3 ммоль/л) были значительно снижены ($p < 0,05$). Установлено, что эффективность лечения, уровни С-пептида, глюкозы и HbA1c были связаны с β -счетом ($p < 0,001$), а β -оценка >3 свидетельствовала об уменьшении вероятности возникновения гипогликемий.

Клиническое исследование NCT00566813

При сравнительном анализе эффективности трансплантации (от 1 до 3 чрескожных интрапортальных инфузий) аллогенных ОЛ пациентам с СД1 (с отрицательным результатом анализа на С-пептид и гипогликемией без предвестников) согласно Эдмонтонскому протоколу (1-я группа, 4 пациента) и протоколу University of Illinois (Chicago, Illinois, United States), где в дополнение к Эдмонтонскому протоколу иммуносупрессивной терапии включены этанерцепт как антагонист рецептора фактора некроза опухоли альфа и эксенатид как аналог глюкагоноподобного пептида-1 (2-я группа, 6 пациентов), все пациенты стали инсулиннезависимыми [31, 32].

При этом первая группа пациентов получила в среднем 1460080 ± 418330 ОЛ в 2 ($n=2$) или 3 ($n=2$) инфузиях, в то время как вторая — 537495 ± 190968 ОЛ в 1 инфузии ($n=6$, $p=0,028$ по сравнению с первой группой) [32]. В первой группе все пациенты, а во второй группе 4 пациента оставались инсулиннезависимыми в течение всего периода наблюдения. Во второй группе возобновили прием инсулина: один пациент после снижения иммуносупрессии из-за инфекционного осложнения, второй пациент — из-за непереносимости эксенатида. Уровень HbA1c достигал нормального диапазона в обеих группах ($6,5 \pm 0,6\%$ в начале исследования и $5,6 \pm 0,5\%$ после 2-3 инфузий в первой группе по сравнению с $7,8 \pm 1,1\%$ в начале исследования и $5,8 \pm 0,3\%$ после 1 инфузии во второй группе).

Таким образом, комбинированное лечение этанерцептом и эксенатидом улучшает функциональное состояние трансплантата и способствует достижению ИН с меньшим количеством ОЛ [32].

Клиническое исследование NCT00623610

При внутривенной аллотрансплантации β -клеток 21 пациенту с СД1 и ранними хроническими осложнениями на фоне коротких курсов иммуносупрес-

сии (антитимоцитарный глобулин, такролимус и микрофенолата мофетил) отмечено значительное улучшение метаболического контроля у всех пациентов, 13 из которых стали инсулиннезависимыми [33, 34]. Многофакторный анализ показал, что наличие клеточной аутоиммунной реакции до и после трансплантации сопровождается замедлением развития ИН и более низким уровнем циркулирующего С-пептида в течение первого года после трансплантации. Инсулиннезависимыми стали 7 из 8 пациентов без ранее существовавшей аутореактивности Т-клеток, но ни один из 4 пациентов, реактивных перед трансплантацией к обоим островковым аутоантигенам (глутаматдекарбоксилазе и тирозинфосфатазе). Не выявлено существенной связи между уровнем аутоантител, клеточной аллореактивностью и исходом трансплантации.

Клиническое исследование NCT00798785

Интрапортальная трансплантация ОЛ пациентам с СД1 и с неопределяемым уровнем С-пептида на фоне приема антитимоцитарного глобулина, микрофенолата мофетила и низкой концентрации такролимуса (4-10 нг/мл в течение 60 месяцев) показала, что через 2 месяца после инфузии функция трансплантата присутствовала у 16 из 17 реципиентов 2.5×10^6 β -клеток на килограмм массы тела в сравнении с 0 из 5 реципиентов с меньшим количеством β -клеток [35, 36]. У 17 из 20 реципиентов имплантата с 2.5×10^6 β -клеток на килограмм массы тела поддерживалась функция трансплантата и был удовлетворительный метаболический контроль в течение 12 месяцев.

Клиническое исследование NCT01060605

Трансплантация ОЛ 22 пациентам с СД1 на фоне иммуносупрессии согласно Эдмонтонскому протоколу (даклизумаб, рапамицин и такролимус) и предтрансплантационного применения рапамицина (в дозе 0,1 мг/кг в течение 4 недель) для притупления раннего воспалительного ответа показала, что уровень базального С-пептида увеличивался с $<0,03$ нмоль/л (0,0066 нмоль/л, вероятное отклонение 0,0003-0,0230) в начале терапии до 0,039 нмоль/л (вероятное отклонение 0,0066-0,0960) в конце монотерапии рапамицином ($p < 0,005$) [37, 38]. У 12 больных уровень базального С-пептида увеличился до $>0,076$ нмоль/л. Потребность в экзогенном инсулине снизилась с 0,64 ЕД/кг в день (вероятное отклонение 0,56-0,72) до 0,57 ЕД/кг (0,45-0,70; $p = 0,01$), но это снижение было значительным только у 12 пациентов с уровнем базального С-пептида $>0,076$ нмоль/л. Монотерапия рапамицином также сопровождалась уменьшением титра антител к инсулину (медиана снижения с 110,0 до 35,9 ЕД/мл; $p < 0,001$) и уровня базального проинсулина в сыворотке (с 0,51 до 0,28 пмоль/л; $p = 0,001$).

Клиническое исследование NCT01346085

Аллотрансплантация ОЛ 10 пациентам с СД1 на фоне иммуносупрессивной терапии (рапамицин, антитимоцитарный глобулин, антагонист рецепторов

интерлейкина-1, микрофенолата мофетил, преднизолон) приводила в 40% случаев к ИН с адекватным гликемическим контролем (т.е. уровень HbA1c $<7\%$, уровень глюкозы натощак не превышал 7,8 ммоль/л более трех раз в неделю и 10 ммоль/л в течение 2 часов после приема пищи более четырех раз в неделю) в течение 3 лет после последней инфузии ОЛ [39].

Клиническое исследование NCT01668485

С помощью эугликемических и гипогликемических ($2,5-2,8$ ммоль/л) гиперинсулинемических клэмпов ($0,8 \text{ мЕД} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$) с использованием изотопных методов, а также метода обменного баланса на уровне предплечья было показано, что у пациентов с СД1 даже частичная функция трансплантата ОЛ улучшает контррегуляцию гипогликемии путем увеличения эндогенной продукции глюкозы в основном с помощью глюконеогенеза из лактата и снижения системной утилизации глюкозы, что может объяснить уменьшение тяжелых гипогликемических осложнений у инсулинзависимых реципиентов ОЛ [40, 41].

Выводы

Таким образом, изучению перспектив применения метода трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета 1-го типа уделяется достаточно серьезное внимание, а клинические исследования помогут оценить безопасность и эффективность применения соответствующих клинических протоколов, а также разработать оптимальные схемы лечения пациентов.

Благодарность

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

Список использованной литературы

1. Тронко Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра. — К.: Медкнига, 2014. — 192 с. (Tronko N.D., Sokolova L.K., Kovzun Ye.I., Pasteur I.P. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow. — Kiev: Medkniga, 2014. — 192 p.).
2. Pugliese A. The multiple origins of type 1 diabetes // *Diabet Med.* — 2013. — Vol. 30. — P. 135-146.
3. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 1047-1053.
4. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathophysiology, and management // *JAMA.* — 2002. — Vol. 287. — P. 2570-2581.
5. Nathan D.M. Long-term complications of diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1676-1685.
6. Gregg E.W., Gu Q., Cheng Y.J., Narayan K.M., Cowie C.C. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000 // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 147. — P. 149-155.
7. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 29. — P. 977-986.
8. Shapiro A.M. Islet transplantation in type 1 diabetes: ongoing challenges, refined procedures, and long-term outcome // *Rev. Diabet. Stud.* — 2012. — Vol. 9. — P. 385-406.

9. ClinicalTrials.gov // <http://www.clinicaltrials.gov>.
10. Ross J.S., Tse T., Zarin D.A., Xu H., Zhou L., Krumholz H.M. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis // *BMJ*. — 2012. — Vol. 344. — P. d7292.
11. Ross J.S., Mocanu M., Lampropoulos J.F., Tse T., Krumholz H.M. Time to publication among completed clinical trials // *JAMA Intern. Med.* — 2013. — Vol. 173. — P. 825-828.
12. NCT00014911 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00014911&Search=Search>.
13. Shapiro A.M., Lakey J.R., Ryan E.A., Korbitt G.S., Toth E., Warnock G.L., Kneteman N.M., Rajotte R.V. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 230-238.
14. Shapiro A.M., Ricordi C., Hering B.J., Auchincloss H., Lindblad R., Robertson R.P., Secchi A., Brendel M.D., Berney T., Brennan D.C., Cagliero E., Alejandro R., Ryan E.A., DiMercurio B., Morel P., Polonsky K.S., Reems J.A., Bretzel R.G., Bertuzzi F., Froud T., Kandaswamy R., Sutherland D.E., Eisenbarth G., Segal M., Preiksaitis J., Korbitt G.S., Barton F.B., Viviano L., Seyfert-Margolis V., Bluestone J., Lakey J.R. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 1318-1330.
15. Gala-Lopez B., Kin T., O'Gorman D., Pepper A.R., Senior P., Humar A., Shapiro A.M. Microbial contamination of clinical islet transplant preparations is associated with very low risk of infection // *Diabetes Technol. Ther.* — 2013. — Vol. 15. — P. 323-327.
16. NCT00133809 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00133809&Search=Search>.
17. Turgeon N.A., Avila J.G., Cano J.A., Hutchinson J.J., Badell I.R., Page A.J., Adams A.B., Sears M.H., Bowen P.H., Kirk A.D., Pearson T.C., Larsen C.P. Experience with a novel efalizumab-based immunosuppressive regimen to facilitate single donor islet cell transplantation // *Am. J. Transplant.* — 2010. — Vol. 10. — P. 2082-2091.
18. NCT00214786 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00214786&Search=Search>.
19. NCT00265473 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00265473&Search=Search>.
20. NCT00285194 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00285194&Search=Search>.
21. Hering B.J., Kandaswamy R., Harmon J.V., Ansie J.D., Clemmings S.M., Sakai T., Paraskevas S., Eckman P.M., Sageshima J., Nakano M., Sawada T., Matsumoto I., Zhang H.J., Sutherland D.E., Bluestone J.A. Transplantation of cultured islets from two-layer preserved pancreases in type 1 diabetes with anti-CD3 antibody // *Am. J. Transplant.* — 2004. — Vol. 4. — P. 390-401.
22. NCT00285233 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00285233&Search=Search>.
23. Hering B.J., Kandaswamy R., Ansie J.D., Eckman P.M., Nakano M., Sawada T., Matsumoto I., Ihm S.H., Zhang H.J., Parkey J., Hunter D.W., Sutherland D.E. Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes // *JAMA*. — 2005. — Vol. 293. — P. 830-835.
24. NCT00306098 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00306098&Search=Search>.
25. Froud T., Ricordi C., Baidal D.A., Hafiz M.M., Ponte G., Cure P., Pileggi A., Poggioli R., Ichii H., Khan A., Ferreira J.V., Pugliese A., Esquenazi V.V., Kenyon N.S., Alejandro R. Islet transplantation in type 1 diabetes mellitus using cultured islets and steroid-free immunosuppression: Miami experience // *Am. J. Transplant.* — 2005. — Vol. 8. — P. 2037-2046.
26. Tharavani T., Betancourt A., Messinger S., Cure P., Leitao C.B., Baidal D.A., Froud T., Ricordi C., Alejandro R. Improved long-term health-related quality of life after islet transplantation // *Transplantation*. — 2008. — Vol. 86. — P. 1161-1167.
27. NCT00409461 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00409461&Search=Search>.
28. Gillard P., Ling Z., Mathieu C., Crenier L., Lannoo M., Maes B., Roep B., Gorus F., Pipeleers D., Keymeulen B. Comparison of sirolimus alone with sirolimus plus tacrolimus in type 1 diabetic recipients of cultured islet cell grafts // *Transplantation*. — 2008. — Vol. 85. — P. 256-263.
29. NCT00446264 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00446264&Search=Search>.
30. Vantyghem M.C., Raverdy V., Balavoine A.S., Defrance F., Caiazzo R., Arnalsteen L., Gmyr V., Hazzan M., Noel C., Kerr-Conte J., Pattou F. Continuous glucose monitoring after islet transplantation in type 1 diabetes: an excellent graft function (β -score greater than 7) is required to abrogate hyperglycemia, whereas a minimal function is necessary to suppress severe hypoglycemia (β -score greater than 3) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97. — P. E2078-E2083.
31. NCT00566813 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00566813&Search=Search>.
32. Gangemi A., Salehi P., Hatipoglu B., Martellotto J., Barbaro B., Kuechle J.B., Qi M., Wang Y., Pallan P., Owens C., Bui J., West D., Kaplan B., Benedetti E., Oberholzer J. Islet transplantation for brittle type 1 diabetes: the UIC protocol // *Am. J. Transplant.* — 2008. — Vol. 8. — P. 1250-1261.
33. NCT00623610 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00623610&Search=Search>.
34. Huurman V.A., Hilbrands R., Pinkse G.G., Gillard P., Duinkerken G., van de Linde P., van der Meer-Prins P.M., Versteeg-van der Voort Maarschalk M.F., Verbeek K., Alizadeh B.Z., Mathieu C., Gorus F.K., Roelen D.L., Claas F.H., Keymeulen B., Pipeleers D.G., Roep B.O. Cellular islet autoimmunity associates with clinical outcome of islet cell transplantation // *PLoS One*. — 2008. — Vol. 3. e2435. doi: 10.1371/journal.pone.0002435.
35. NCT00798785 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00798785&Search=Search>.
36. Keymeulen B., Gillard P., Mathieu C., Movahedi B., Maleux G., Delvaux G., Ysebaert D., Roep B., Vandemeulebroucke E., Marichal M., In't Veld P., Bogdani M., Hendrickx C., Gorus F., Ling Z., van Rood J., Pipeleers D. Correlation between beta cell mass and glycemic control in type 1 diabetic recipients of islet cell graft // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2006. — Vol. 103. — P. 17444-17449.
37. NCT01060605 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01060605&Search=Search>.
38. Piemonti L., Maffi P., Monti L., Lampasona V., Perseghin G., Magistretti P., Secchi A., Bonifacio E. Beta cell function during rapamycin monotherapy in long-term type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54. — P. 433-439.
39. NCT01346085 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01346085&Search=Search>.
40. NCT01668485 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01668485&Search=Search>.
41. Ang M., Meyer C., Brendel M.D., Bretzel R.G., Linn T. Magnitude and mechanisms of glucose counterregulation following islet transplantation in patients with type 1 diabetes suffering from severe hypoglycaemic episodes // *Diabetologia*. — 2014. — Vol. 57. — P. 623-632.

(Надійшла до редакції 08.06.2015 р.)

Клінічні дослідження із застосування трансплантації острівців Лангерганса для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу

І.П. Пастер

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України»

Резюме. У лекції наведено інформацію про світові клінічні дослідження із застосування трансплантації острівців Лангерганса для лікування цукрового діабету 1-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, острівці Лангерганса, трансплантація, клінічні дослідження.

Clinical trials of Langerhans islets transplantation for the therapy of type 1 diabetes mellitus

I.P. Pasteur

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

Summary. The author presents information on clinical trials of Langerhans islets transplantation for the therapy of type 1 diabetes mellitus, carried out in the world.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, Langerhans islets, transplantation, clinical trials.

Актуальні питання захворювань щитоподібної залози та іншої ендокринної патології

В Івано-Франківській області, у м. Яремче 14-15 травня 2015 року за сприяння Міністерства охорони здоров'я України, Асоціації ендокринологів України, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», департаменту охорони здоров'я Івано-Франківської обласної державної адміністрації, генерального партнера компанії «ФАРМАК» (Україна) відбулась Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання захворювань щитоподібної залози та іншої ендокринної патології» — захід, що об'єднав провідних науковців у галузі ендокринології та дослідження обміну речовин, практикуючих ендокринологів, а також лікарів суміжних фахів. Конференцію було присвячено впровадженню новітніх технологій діагностики, лікування та профілактики патології щитоподібної залози (йододофіцитні захворювання, тиреоїдити, рак) та інших ендокринних захворювань (цукровий діабет, патологія надниркових залоз, гіпофіза). Крім того, опрацьовано питання європейської концепції підвищення практичними лікаря-



ми рівня знань і навичок з ендокринології, потреб створення алгоритмів діагностики та лікування різних патологічних станів на засадах доказової медицини.

Відкрив роботу конференції президент Асоціації ендокринологів України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор академік НАМН

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

України, член-кореспондент НАН України Тронько Микола Дмитрович, виступивши з доповіддю, присвяченою аналізу поширеності ендокринних захворювань в Україні та пошуку можливих шляхів поліпшення наявної ситуації, яка привернула неабияку увагу лікарів-ендокринологів.

В офіційному відкритті конференції взяли також участь: головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «ендокринологія», завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України Маньковський Борис Микитович; завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України Боднар Петро Миколайович; директор департаменту охорони здоров'я Івано-Франківської ОДА Мельник Роман Михайлович; декан медичного факультету, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України Яцишин Роман Іванович; генеральний директор компанії «Фармак» Жебровська Філя Іванівна та завідувач кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Скрипник Надія Василівна.

Програму конференції склали 3 пленарних засідання, присвячені сучасним аспектам лікування, профілактики цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень, загальній ендокринній патології, на яких було представлено 19 доповідей. Зареєстровано 199 учасників конференції. У роботі конференції взяли участь практичні лікарі-ендокринологи з 23 областей України.

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «ендокринологія», завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України Б.М. Маньковський у доповіді «Діабетоло-



гія-2015: що досягнуто, що попереду?» представив нові епідеміологічні дані: 2013 року в світі було зареєстровано 382 мільйони хворих на ЦД, 2035 року цей показник може зрости до 592 млн. Поширеність діагностованого та недиагностованого ЦД у США зросла з 5,5% 1988-1994 роками до 9,3% 2005-2010 роками, предіабету — з 6% до 12%, ожиріння — з 44% до 61%. Професор зупинився на великих клінічних дослідженнях: SAVOR, ADVANCE-ON. У доповіді було висвітлено основні положення рекомендацій IDF із лікування літніх пацієнтів, а також нові технології: розробка інсулінових помп із припиненням подачі інсуліну за умов розвитку гіпоглікемії, нових видів інсуліну (U500, U200, деглюдек, інгаляційний інсулін, інсулін у капсулі), нових цукрознижувальних препаратів (GLP-1 агоністи 1 раз на тиждень, комбінація GLP-1 агоністів із тривало діючими інсуліновими аналогами, інгібітори реабсорбції глюкози в нирках — інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (кана-, дапагліфлозин)), баріатрична хірургія.

Жвавий інтерес слухачів викликала доповідь **доктора медичних наук, професора, Заслуженого діяча науки і техніки України В.В. Корпачева (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України») «Фармакологічний тероризм та проблеми його вирішення»,** в якій він зазначив, що після терористичного акту 11 вересня 2001 р. у США почали розглядати різні можливості масового впливу на смертність і здоров'я людей. На 55-й сесії ВООЗ у травні 2002 р. дійшли висновку, що охорона здоров'я є ідеальним об'єктом для біо- та фармацевтичного тероризму. Цьому питанню було присвя-

Пост-реліз

чено 7-му нараду Європейського регіонального бюро ВООЗ 7-18 червня 2002 р. на Мальті. На ній було виділено чотири види фармакологічного тероризму: прямий, непрямий, пасивний і активний. Прямий тероризм — це умисне поширення, наприклад, високотоксичних або сильнодіючих препаратів під виглядом відомих і широко використовуваних населенням лікарських засобів (фальсифікати). Непрямий тероризм — це статки, що заробляються на фармбізнесі й вкладаються в розробку небезпечних препаратів, включаючи біологічну та хімічну зброю, інші види терористичної діяльності. Активний тероризм — це усвідомлене цілеспрямоване створення умов для реалізації прямого тероризму. Пасивний тероризм — це дії, які важко кваліфікувати як усвідомлені та цілеспрямовані, але є такими, що ведуть до створення умов для реалізації прямого тероризму.

Прикладом пасивного тероризму, на думку експертів ВООЗ, може бути реєстрація лікарських засобів без наявності необхідного комплексу документів, що підтверджують безпеку й ефективність препарату. Насамперед це стосується генериків.

Експерти ВООЗ відносять до активного тероризму проти власного населення поширення препаратів, що сприяють погіршенню здоров'я нації з усіма їх соціальними й економічними наслідками. Експерти ВООЗ підкреслюють, що часто на державному рівні інтереси пацієнта усвідомлено та цілеспрямовано відтісняють на другий план, а на першому місці знаходяться доходи фармацевтичних компаній під гаслом доцільності. Причому на державному рівні звучать вимоги спростити процедуру реєстрації лікарських засобів, ослабити контроль діяльності фармацевтичних фірм тощо.

В Україні, на жаль, застосовується низка препаратів, які можуть бути небезпечними. Так, про негативні властивості глібенкламід уперше повідомили його творці та виробники (компанія «Хьохст»). Після численних публікацій його шкоду для організму було обґрунтовано теоретично за його здатністю неселективно зв'язуватися з калієвими каналами серцево-судинної системи, підтверджено в експериментах *in vitro*, продемонстровано в дослідженнях на лабораторних тваринах і переконливо доведено у численних епідеміологічних дослідженнях. Крім того, у цілій низці досліджень доведено, що комбінована терапія глібенкламідом і метформіном знач-

но підвищує кількість випадків госпіталізації та смертність, пов'язану із серцево-судинними ускладненнями, порівняно з монотерапією метформіном або препаратами сульфанілсечовини. В Україні застосування глібенкламід у скорочується, але він все ще призначається.

Медичне застосування лікарських форм, що містять стабілізатор етилендіамін, було заборонено 2006 р., натомість етилендіамінова сіль тіоктової кислоти наразі широко використовується в лікарській практиці.

Дуже важливий аспект застосування лікарських препаратів пов'язано з найбільшим досягненням минулого сторіччя — відкриттям білкової спадковості та виділенням конформаційних захворювань. Наразі ці питання посилено досліджуються у світі. В Україні про це не говорять. Відкриття білкової спадковості змінює існуючі уявлення про процеси, що відбуваються в клітинах. Встановлено загальні механізми розвитку деяких конформаційних захворювань: трансмісійної енцефалопатії, хвороб Альцгеймера, Паркінсона та ЦД 2-го типу. Доведено, що в деяких випадках конформаційні захворювання можуть передаватися від тварин. Тому рішенням FDA від 2003 р. (поправки від 2005 р.) заборонено використання як лікарських препаратів і косметичних засобів матеріалів великої рогатої худоби. У більшості країн лікарські органо-препарати включено до переліку продуктів підвищеного ризику. За даними Британського агентства з контролю над медикаментами, таких потенційно небезпечних препаратів на ринку налічувалося понад 800.

Зараз ніхто не може підтвердити або спростувати потенційну небезпеку застосування органо-препаратів, але цивілізований світ вирішив не ризикувати та застрахувався, відмовившись від їх застосування. Натомість в Україні ця інформація замовчується, а органо-препарати широко використовуються в медичній практиці з огляду на їх ефективність, але без урахування їх можливої небезпеки в перспективі. Наприклад, препарат Актотегін посідає лідируючі позиції на фармринку України.

Чому в Україні, на відміну від ЄС, застосовуються вказані препарати? Сьогодні висновки про якість препаратів висловлюють не клінічні фармакологи, а фахівці, які мають поверхневі уявлення з цього приводу. Завдання клінічної фармакології було визначено 40 років тому ВООЗ, одним із них є ознайомлення лікарів не лише з ефективністю, але й із безпечністю

застосування лікарських засобів. Це не завжди збігається з комерційними бажаннями фармкомпаній, тому вони залучають для промоції препаратів лікарів, які беруть відомості з інструкцій із застосування препарату та мають поверхневий досвід його застосування.

Деякі слова про інсуліни. Враховуючи, що їх реєстрація в Україні ґрунтується лише на терапевтичній еквівалентності референтному препарату (згідно з чинним законодавством), їх неможливо вважати еквівалентними відповідно до положень регуляторних органів ЄС і США про біосиміляри. За сучасними уявленнями, біосинтетичні препарати інсуліну слід оцінювати за трьома критеріями: 1) зареєстровані в ЄС і США як оригінальні препарати; 2) зареєстровані в ЄС і США як «біосиміляри» (подібні до оригінальних препаратів інсуліну); 3) у решті випадків інсуліни відповідають вимогам контрольної-аналітичної документації місцевих органів реєстрації та не можуть відповідати препаратам, затвердженим в Європі або США.

Необхідно надто підкреслити, що наразі переглянуто вимоги до якості цукрознижувальних препаратів. Згідно з ухвалою FDA 2008 р. необхідно не лише розглядати їх вплив на глікемію, а й проводити аналіз довгострокових ефектів і вплив на тривалість життя.

Питання будь-яких видів фармакологічного тероризму мають розглядатися та вирішуватися в Україні. Ми відбудовуємо Європейську державу, Київську Русь, в якій здоров'я людини та безпека ліків мають стояти на першому місці.

Про інсулінотерапію хворих на ЦД і сучасні підходи до цукрознижувальної терапії в лікуванні ЦД 2-го типу, комплексний підхід на старті лікування лікарі мали змогу почути від **завідувача кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова доктора медичних наук, професора М.В. Власенко**. Доповідач акцентувала увагу на вчасній зміні режиму та інтенсифікації інсулінотерапії, виборі оптимальної схеми терапії, максимально відповідної способу життя та потребам пацієнта, вчасній адаптації дози інсуліну, адекватному самоконтролю ЦД 2-го типу. Інтенсифікація інсулінотерапії має бути індивідуалізованою. Мета інтенсифікації — поліп-

шення показника HbA1c із низьким ризиком гіпоглікемій і низькою варіативністю глікемії. Відзначено позитивний вплив інтенсивної інсулінотерапії інсулінами компанії «Фармак» і комбінованої терапії з включенням метформіну для поліпшення показників вуглеводного обміну, зменшення інсулінорезистентності та гіперінсулінемії у хворих на ЦД 2-го типу. Наголошено, що за ЦД 2-го типу та прогресуючої ІР застосування метформіну дозволяє уникнути надмірного збільшення дози інсуліну та поліпшити глікемічний контроль без збільшення маси тіла.

Сучасні підходи до терапії ЦД 2-го типу представила **завідувач кафедри внутрішньої медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» доктор медичних наук, професор Н.В. Пасечко**. Рекомендовано використовувати клінічний досвід, пацієнт-орієнтований підхід: поточні дані плюс пацієнт-специфічні чинники: вік, супутню патологію, ускладнення, очікувану тривалість життя, економічні ресурси, можливість сприймати лікування, бажання та прихильність пацієнта до зміни способу життя й фармакотерапії. Цукрознижувальні препарати для пацієнтів із ЦД 2-го типу мають відповідати таким вимогам: економно використовувати резерви інсуліну без стимуляції його виділення, зменшуючи ризик гіперінсулінемії; справляти позапанкреатичну дію, спрямовану на поліпшення чутливості до інсуліну на периферії та утилізації глюкози; нести малий ризик гіпоглікемічних реакцій; справляти кардіопротекторну дію; сприяти зменшенню ваги, нормалізації ліпідного спектра крові; не провокувати та не посилювати розвиток діа-



Пост-реліз

бетичних ускладнень. Відповідно до сучасних рекомендацій, серед цукрознижувальних засобів чільне місце у терапії ЦД посідають бігуаніди, з яких слід розпочинати лікування. Згідно з алгоритмом лікування ЦД 2-го типу ADA/EASD 2015 року, метформін є препаратом першої лінії, а також основним компонентом комбінованої цукрознижувальної терапії. У доповіді відзначено ефективність препарату Діапірид (глімепірид) компанії «Фармак». Наголошено, що перевагою цього лікарського засобу є подвійний механізм дії: стимулюючий вплив на інсулярний апарат підшлункової залози та поліпшення чутливості тканин до інсуліну. Панкреатичну дію глімепіриду пов'язано зі стимуляцією синтезу інсуліну, поліпшенням першої та другої фаз секреції інсуліну, глюкозозалежним ефектом на секрецію інсуліну; позапанкреатичні ефекти включають поліпшення периферичної утилізації глюкози за рахунок активації глюкозних транспортерів ГЛЮТ-4 і, частково, ГЛЮТ-2, збільшення в адипоцитах вмісту ГЛЮТ-4 у 3-3,5 рази; кардіопротективні — збільшення рівня адипонектину, зниження рівня TNF- α , посилення продукції оксиду азоту, антиагрегантну дію.

Наукову частину конференції продовжила **завідувач кафедри внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Л.В. Журавльова**, яка обґрунтувала патофізіологічні аспекти терапії печінкової енцефалопатії в пацієнтів із ЦД. У доповіді показано ефективність Ларнаміну — вітчизняного препарату L-орнітин-L-аспартату, який справляє такі ефекти: детоксикація, зв'язування аміаку, поліпшення портопечінкової гемодинаміки, стимуляція енергетичних, окислювально-відновних процесів у гепатоцитах, анаболічний — підвищення синтезу білка, мембраностабілізуючий — поліпшення функції гепатоцитів.

Засідання, доповіді якого поєднували два суміжні фахи — неврологію та ендокринологію, проводили провідні українські фахівці.

Завідувач кафедри неврології з курсом нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор В.А. Гриб свою доповідь присвятила діабетичній поліневропатії. У 10-15% пацієнтів діагноз діабету верифікується лише після дебюту неврологічного дефіциту. У світі внаслідок цього ускладнення ЦД кожен годину проводять 55 ампутацій нижніх кінцівок. У зв'язку з цим рання діагностика та

вчасна терапія поліневропатії розглядається як одне з пріоритетних завдань ендокринології та неврології. Складовою ланкою каскаду патофізіологічних змін, які є підґрунтям розвитку хронічних ускладнень ЦД, є оксидативний стрес. Застосування антиоксидантів залишається досить актуальним на даний час, надто що стосується альфа-ліпоевої кислоти (АЛК) (клас ІІА, рівень доказовості В), препарати якої пройшли не одне багатоцентрове дослідження з позитивним результатом (DCCT, DECAN, OPRIL, ALADIN, ALADIN II, SYDNEY, NATHAN II). Фармакологічні ефекти АЛК, коензиму піруватдегідрогеназного комплексу, зумовлено головним чином її впливом на різні види обміну (енергетичний, вуглеводний, ліпідний, білковий) і прямими антиоксидантними властивостями. Завдяки наявності багатої доказової бази ефективності АЛК її включено до протоколів лікування діабетичної поліневропатії. Крім того, рекомендується й застосування бенфотіаміну (клас ІІА, рівень доказовості В). У дослідженні Hammes H.P. et al. (2003) доведено здатність бенфотіаміну одночасно блокувати три патологічні шляхи ураження нервових клітин за ЦД: гіперпродукції кінцевих продуктів неферментативного глікування, активації протеїнкінази С і гексозаміновий шлях утилізації глюкози. Цей препарат впливає на першопричину ускладнень діабету — надлишок глюкози всередині клітини. Зважаючи на протективний і лікувальний ефекти АЛК і бенфотіаміну, напевно, недостатньо проводити курси лікування даними препаратами, а показано постійне їх вживання. Звичайно, для доведення цих тверджень потрібно накопичення багатої наукової бази.

Завідувач відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук Л.К. Соколова виступила з доповіддю «Симптоматична допомога в лікуванні діабетичної поліневропатії». Невропатичний біль — значно поширене ускладнення багатьох захворювань. В основі формування невропатичного болю лежать процеси, що перебігають переважно в ЦНС, а не на периферії. Нестероїдні протизапальні препарати є неефективними в лікуванні невропатичного болю, необхідні препарати центральної дії. Медітан (габапентин) вирішує основні завдання в терапії: редукція вихідного рівня та загострень болю; поліпшення якості життя, є ефек-

тивним для всіх типів невропатичного болю, має добру стерпність, не має активних метаболітів, не впливає на ферменти печінки, несе низький ризик лікарської взаємодії. Медітан має переваги: практично цілковита відсутність протипоказань, швидке настання ефекту (через 1 тиждень), сприятливий вплив на якість життя та мінімальний ризик побічних ефектів (запаморочення, сонливість), широкий спектр терапевтичних доз (300-3600 мг).

Доцент кафедри неврології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Т.І. Насонова ознайомила присутніх із сучасними стратегіями діагностики та лікування некогнітивних нервово-психічних розладів у пацієнтів із метаболічним синдромом. Було проаналізовано проведені клінічні випробування, які показали, що комбінація препаратів Діаліпон® і Вітаксон є ефективним засобом лікування когнітивних і некогнітивних порушень у хворих із метаболічним синдромом і ЦД. Комбінація препаратів Діаліпон® і Вітаксон може бути рекомендованою для використання в комплексній терапії некогнітивних порушень у хворих із метаболічним синдромом і ЦД.

Завідувач науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринними захворюваннями з науково-практичним центром офтальмологічних ускладнень у хворих з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук В.Л. Орленко представила сучасні погляди на лікування остеопорозу у пацієнтів із цукровим діабетом. Обговорено особливості впливу метформіну на когнітивну сферу та важливість самоконтролю рівня глюкози в крові — **доцент кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Н.М. Жердьова**. На конференції було також висвітлено питання діагностики та лікування синдрому діабетичної стопи з наголосом на необхідність взаємодії ендокринолога та хірурга — **старший науковий співробітник науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринними захворюваннями з науково-практичним центром офтальмологічних ускладнень у хворих з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук С.В. Болгарська**.

Окреме засідання було присвячено загальній ендокринології, впровадженню новітніх технологій діагностики, лікування та профілактики патології щитоподібної залози (ЩЗ): йододефіцитних захворювань, тиреоїдитів, раку ЩЗ.

Завідувач відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України В.І. Кравченко у своїй доповіді відзначив, що в галузі охорони здоров'я для України залишається актуальним вирішення проблем, які є хронічними, ведуть до інвалідизації та зниження якості життя хворого, стійкої втрати працездатності, що обтяжує суспільство та сім'ю хворого. Крім того, в представленій доповіді обговорено шляхи вирішення проблеми профілактики йододефіцитних станів в Україні. На конференції визнано, що проблема йододефіциту — глобальна проблема, що вимагає нагального вирішення. У доповіді наголошено про необхідність вирішити такі завдання: поліпшення якості інформування населення про важливість проблеми йододефіциту, збільшення використання йоду в харчовій промисловості, збільшення кількості домогосподарств, що користуються йодованою сіллю, вдосконалення співпраці між усіма партнерами, включеними в роботу з усунення йододефіциту, надто між урядом і виробниками солі, підсилення системи контролю йодного статусу населення, якості йодованої солі, прийняття відповідних урядових постанов.

Завідувач відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України В.А. Олійник присвятив доповідь актуальній темі — раку ЩЗ, навів класифікацію пухлин ЩЗ, охарактеризував групу ризику хворих на диференційований рак ЩЗ, детально описав клініку та лікування диференційованого раку ЩЗ, навів аргументи на користь тиреоїдектомії з наступною абляцією тканини ЩЗ радіойодом, описав побічні ефекти радіойодотерапії, переваги застосування рекомбінантного людського тиреотропіну (Тирогену), показання для проведення дистанційної променевої терапії, представив протокол лікування метастазів раку ЩЗ у регіонарних лімфатичних вузлах після тиреоїдектомії.

Пост-реліз

Сучасні підходи до діагностики та лікування патології ЩЗ в Україні представив **головний лікар Київського міського клінічного ендокринологічного центру, доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України М.В. Гульчій**. Доповідач відзначив важливість вдосконалення скринінгу ендокринної патології (профогляди, організація виїзних заходів для виявлення патології), забезпечення скринінгу первинного гіперпаратиреозу (визначення іонізованого кальцію), забезпечення збільшення кількості ТАПБ ЩЗ, впровадження новітніх неінвазивних методів діагностики патології ЩЗ (соноеластографія), забезпечення ширшого використання інтраопераційного патогістологічного дослідження на заморожених зрізах, запровадження новітніх інтраопераційних методів діагностики (інтраопераційне УЗД, визначення рівнів кальцитоніну та паратгормону), запровадження альтернативних радіофармпрепаратів для пошуку радіоїод-нечутливих метастазів раку ЩЗ (Tc99m-MIBI, Tc99m-ДМСА), запровадження стандартизації діагностики та лікування ендокринної патології, вдосконалення системи збирання інформації про захворюваність та організацію медичної допомоги.

Про стан ендокринологічної служби та завдання щодо поліпшення діяльності ендокринологічної служби в Івано-Франківській області доповіла **голова Асоціації ендокринологів Івано-Франківської області, завідувач кафедри ендокринології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», доктор медичних наук, професор Н.В. Скрипник**. У доповіді наголошено на необхідності поліпшення якості диспансеризації хворих з ендокринопатіями, забезпечення постійного моніторингу ускладнень ЦД, розширення використання денних стаціонарів для оздоровлення хворих з ендокринною патологією, продовження активного виявлення хворих із патологією щитоподібної залози, гіперпаратиреозом, новоутвореннями надниркових залоз і вчасне проведення їм діагностичних заходів, зокрема пункційної біопсії, та хірургічного оздоровлення. Лабораторній службі необхідно забезпечити визначення глікованого гемоглобіну та альбумінурії в усіх хворих на цукровий діабет. Відповідно до проекту постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження порядку відшкодування

вартості препаратів інсуліну» необхідно провести підготовчу роботу з реєстром хворих до переходу на рецептурний відпуск препаратів інсуліну, активно проводити медико-просвітницьку роботу в усіх засобах масової інформації щодо попередження, раннього виявлення та активного лікування ендокринної патології, впроваджувати наукові розробки кафедри в лікувальну практику. У своїй доповіді професор Н.В. Скрипник окремо зупинилася на проблемі йододефіциту на Прикарпатті. Було відзначено, що йодний дефіцит — загроза соціально-економічному розвитку багатьох країн. Проблема йододефіциту — глобальна проблема, що вимагає нагального вирішення. Вирішення проблеми йододефіциту — ключ до розвитку країни.

За результатами науково-практичної конференції затверджено резолюцію.

Резолюція науково-практичної конференції

Учасники науково-практичної конференції «Актуальні питання захворювань щитоподібної залози та іншої ендокринної патології», заслухавши доповіді провідних фахівців у галузі клінічної ендокринології, вважають за необхідне:

- завершити розробку протоколів і стандартів ендокринологічної допомоги та навчання лікарів;
- звернутися до МОЗ України з проханням ініціювати прийняття Верховною Радою України закону «Про запобігання йодозалежним захворюванням в Україні», продовжити скринінг йододефіциту в регіонах України та активізувати розробку регіо-



нальних програм профілактики йодозалежних захворювань;

- звернути увагу МОЗ України на доцільність продовження програми «Цукровий діабет»;
- активізувати роботу на кафедрах ендокринології Академій післядипломної освіти та факультетів удосконалення медичних вузів із впровадження протоколів і стандартів діагностики й тактики ведення пацієнтів з ендокринними захворюваннями в практику охорони здоров'я;
- активізувати співпрацю з Європейською асоціацією ендокринологів та асоціаціями окремих країн Європи з метою тіснішого контакту та проведення спільних науково-практичних заходів;
- активізувати здійснення профілактичних, санітарно-освітніх заходів з організації та проведення раннього виявлення та лікування хворих на ЦД для зменшення розвитку ускладнень, інвалідизації та смертності, збільшення тривалості та поліпшення якості їх життя;
- підтримати пропозицію МОЗ України щодо реалізації пілотного проекту з впро-

вадження механізму цілковитого відшкодування вартості препаратів інсуліну та пероральних цукрознижувальних препаратів хворим на ЦД за рахунок коштів державного та місцевого бюджетів;

- відновити функціонування єдиного загальнодоступного реєстру пацієнтів із ЦД;
- прискорити розробку та затвердити нормативні документи щодо розширення додаткових функцій Асоціації ендокринологів України, в першу чергу в проведенні атестації лікарів-ендокринологів, ліцензуванні, участі у відкритих тендерних закупівлях усіх лікарських засобів, сприянні проведенню апробацій і впровадженню нових методів діагностики, лікування та реабілітації хворих, оцінки їх медичної, соціальної та економічної ефективності.

Висловлюємо щирі подяку генеральному партнеру компанії «Фармак» (Україна).

Підготувала завідувач кафедри ендокринології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», доктор медичних наук, професор Н.В. Скрипник.

Міжнародна виставка «Охорона здоров'я 2015»: платформа, що об'єднує спеціалістів галузі

29 вересня — 1 жовтня в Міжнародному виставковому центрі відбулась 24-а Міжнародна спеціалізована виставка «Охорона здоров'я 2015». На етапі підготовки до кардинальних реформ вітчизняної медицини головна галузева виставка набуває найбільшого соціального значення, демонструючи найновіші світові та вітчизняні продукти, технології, розробки та концепції сучасної медицини. Організаторами виставки виступили компанія ДП «Прем'єр Експо» (Україна), ITE Group Plc. (Великобританія), співорганізаторами — Міністерство охорони здоров'я України. Вже традиційно цей захід проходить під патронатом Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я.

Офіційне відкриття виставки відбулось 29 вересня. В урочистій церемонії відкриття брали участь: Ольга Богомолець, голова Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я; Олександра Павленко, перший заступник міністра охорони здоров'я; Віктор Шафранський, заступник міністра охорони здоров'я; Юрій Вороненко, ректор Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; Емін Чакмак, голова правління Турецької асоціації медичного туризму; Іван Сорока, заслужений працівник охорони здоров'я, президент Українського медичного клубу; Віолетта Янишевська, президент

Української асоціації медичного туризму; Олександр Гаращенко, генеральний директор компанії-організатора «Прем'єр Експо» (ITE Group Plc.); Маргарита Онищенко, керівник виставки «Охорона здоров'я 2015» та Міжнародної виставки та конференції медичного туризму МТЕС.Kiev та інші поважні гості.

Крок до інновацій

Понад два десятиліття виставка допомагає розширити ринок та закріпити партнерські зв'язки компаніям із Білорусі, Німеччини, Ізраїлю, Індії, Італії, Кіпру, Китаю, Латвії, Нідерландів, Польщі, Португалії, США, Туреччини, України, Чехії, Швеції та інших країн. Слід зазначити, що захід зібрав понад 220 провідних виробників та дистриб'юторів медичного обладнання, послуг, лікарських засобів, виробів медичного призначення з 14 країн.

Заклади охорони здоров'я та компанії ринку медичних послуг отримали можливість повному представити свої розробки та практичні результати роботи, обладнання та інструментарій. Інноваційне діагностичне обладнання провідних світових виробників — томографи, УЗД-сканери, електрокардіографи, рентген-апарати — було представлено на стендах компаній Toshiba Medical Systems (Нідерланди), «Медіторг» (Hitachi Aloka, Японія), «Мед Ексім», Esaote, «Медапаратура», «Меділайн»,

«Міда», «Профімед-Сервіс», «Радмір», «Телеоптик», «Укртелемед», «Медінвестбуд», «Модем-1» та багатьох інших.

Наукова програма: практичне застосування сучасних досягнень

Як завжди, найважливішим та найбільш актуальним розділом виставки була її наукова програма. Над підготовкою заходів (яких було понад 25) спільно з Оргкомітетом працювали провідні спеціалісти та експерти галузі.

Захоплюючим видовищем став друг деталі протеза на 3D-принтері (компанія «Біла мураха») та 3D-друк зменшеного макета черепа людини (компанія 3D DEVICE). Відвідувачі виставки ознайомились із широкими можливостями 3D-друку у сфері медицини та дізнались, яким чином нові технології застосовуються на практиці в процесах створення деталей для протеза та людських органів.

В об'єктиві – комерційно активні представники медичної галузі

Байєрська програма виставки «Охорона здоров'я 2015» — сервіс від організаторів, що дозволяє заздалегідь спланувати найбільш важливі та необхідні зустрічі осіб, які приймають рішення щодо закупівлі медичної та фармацевтичної продукції, з учасниками, які представляють відповідну номенклатуру. Найбільші байєри, котрі відвідали експозицію: медичний центр «Дивосил», Новгород-Волинське міськрайонне територіальне об'єднання, «Медіал Компані», «Лабдіагностика», медичний центр «Здорова Родина плюс», «Медтехоптик», «НОВА МАРКЕТ», центр здоров'я «Екофарма», клініка «Ваше здоров'я», медичний центр «МЕДИСКАН», клініка «Дарлін», клініка «ICIDA-IVF», медичний центр Sokruta Medical Group, діагностичний центр «Медекс», «МедПрофЦентр», стоматологічна клініка «БіГ-клінік», медичний центр «ЛеоМед», «УКДЕНТ-ЛТД», Требухівська медична амбулаторія загальної практики — сімейної медицини, ТОВ «БМДЦ», медичний центр «Технологія здоров'я» та інші.

Україна – перспективний гравець на глобальному ринку медтуризму

Цієї осені спільно із виставкою «Охорона здоров'я 2015» відбулась також важлива по-

дія галузі медичного та оздоровчого туризму — III Міжнародна виставка та конференція медичного туризму МТЕС.Kiev 2015. Завдяки сусідству з найбільшою туристичною виставкою осені UITM'2015 та головною медичною виставкою «Охорона здоров'я 2015» до теми медичного туризму вдалось залучити максимум уваги аудиторії як ринку подорожей, так і медицини.

Участь у МТЕС.Kiev 2015 взяли медичні центри, центри реабілітації та фізіотерапії, приватні клініки, лікарні, санаторії, термальні курорти, представники spa- та wellness-туризму, медичні турагенти, інші компанії як з України, так і зарубіжні, що представляють послуги в даній сфері.

Основа ділової програми становили заходи в рамках III Міжнародного конгресу медичного туризму. Із 2013 р. цей конгрес став глобальною практичною платформою для обговорення актуальних питань розвитку медичного туризму в СНД та сусідніх країнах. Темою пленарного засідання стали особливості просування продукту та напрямів медичного туризму на російськомовному ринку. Уже втретє делегати конгресу зустрінуться на загальному пленарному засіданні, а відтак продовжать дискусії та обмін досвідом на вузькоспеціалізованих сесійних панелях, що присвячені реабілітації та інновації в медицині.

На завершення слід зазначити, що 24-а Міжнародна спеціалізована виставка «Охорона здоров'я 2015» стала платформою для обговорення законопроектів, перебігу реформ, перших результатів впровадження системи електронних закупівель у медичній галузі. Її різнопланова програма об'єднала небайдужих представників законодавчої та виконавчої влади, територіальних громад, громадських організацій, медіа, медичних функціонерів та спеціалістів, які отримали можливість обговорити майбутні реформи та рівень готовності галузі до них. Адже процеси, завдяки яким країна повинна досягти світових стандартів охорони здоров'я, вже йдуть, і вони необоротні.

Прем'єр Експо, Україна

Телефон: +38044496-86-45

Факс: +38044496-86-46

ph@pe.com.ua

www.publichealth.com.ua

Петро Миколайович Боднар (до 80-річчя від дня народження)

28 серпня 2015 року виповнилось 80 років від дня народження та 55 років науково-педагогічної діяльності завідувача кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України Петра Миколайовича Боднара.



П.М. Боднар народився на Вінниччині. По закінченні середньої школи 1954 року вступив на лікувальний факультет Вінницького медичного інституту імені М.І. Пирогова. Міністерством вищої та середньої спеціальної освіти СРСР 1957 року був направлений у Китайську Народну Республіку для продовження навчання. У червні 1961 року успішно закінчив Пекінський медичний інститут.

Післядипломну освіту П.М. Боднар здобував у клінічній ординатурі та аспірантурі при кафедрі терапії № 1 Київського інституту удосконалення лікарів (1961-1965), де успішно захистив кандидатську дисертацію «Порівняльна характеристика методів терапії бронхіальної астми» 1965 року.

Подальшу п'ятидесятирічну наукову діяльність П.М. Боднара пов'язано з ендокринологією.

Перші кроки було зроблено в клініці Інституту ендокринології та обміну речовин МОЗ УРСР (нині — ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»). Наукові дослідження цього періоду (1965-1968) було присвячено патогенезу та лікуванню хронічних ускладнень цукрового діабету. Потім (1968-1973) працював на посаді доцента кафедри факультетської терапії за курсом ендокринології Чернівецького медичного інституту, а підвищення кваліфікації з ендокринології П.М. Боднар проходив у Ленінграді (1969) та Москві (1982).

Трудову діяльність П.М. Боднара з 1973 року пов'язано з Національним медичним університетом імені О.О. Богомольця. Після успішного захисту 1974 року доктор-

ської дисертації «Роль порушень білкового обміну в патогенезі діабетичних ангіопатій» він очолив курс ендокринології кафедри госпітальної терапії № 2, а з 1978 р. — загальноуніверситетський курс ендокринології. 1992 року він став завідувачем кафедри факультетської терапії № 2 з курсом ендокринології, яку 1994 року було реорганізовано в кафедру ендокринології. Крім того, П.М. Боднар організував кафедру народної та нетрадиційної медицини (нині — неврології та реабілітаційної медицини), брав участь в організації та став першим ректором медичного інституту Української асоціації народної медицини (1992), викладав основи фізіології ендокринної системи в Національному університеті «Києво-Могилянська академія».

П.М. Боднару присвоєно вчене звання професора (1982), академіка АН вищої школи України (1994). Він удостоєний медалі Ярослава Мудрого АН вищої освіти, відзнаки «Відмінник охорони здоров'я», медалі Асоціації недержавних вищих навчальних закладів, нагороджений премією НАН України ім. В.П. Комісаренка за серію наукових праць «Історія розвитку ендокринології в Україні» (2008), за підручник «Ендокринологія» (2007) — премією НАМН України в галузі клінічної медицини, 2000 року йому присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України».

Під керівництвом проф. П.М. Боднара та за його участю видано 30 підручників і навчальних посібників українською, російською та англійською мовами, він опублікував близько 500 наукових праць, у тому числі 6 монографій і 13 винаходів. Під керівництвом П.М. Боднара підготовлено 4 докторські та 18 кандидатських дисертацій, 4 аспіранти, кандидати медичних наук для Китаю, Сирії, Йорданії, Палестини і 10 клінічних ординаторів для Росії, Грузії, Туркменистану, Польщі, Кіпру, 2 магістри для Китаю. Він є членом Європейської асоціації з вивчення цукрового

діабету та Європейської тиреоїдної асоціації.

У різні роки Петро Миколайович успішно поєднував наукову, педагогічну та громадську діяльність. Він є членом правління Асоціації ендокринологів України, президентом Асоціації ендокринологів м. Києва, членом консультативної ради українсько-американського проекту з вивчення впливу наслідків аварії на ЧАЕС на стан щитоподібної залози. Плідною є його участь у роботі координаційної ради з питань цукрового діабету при МОЗ України.

Понад 30 років проф. П.М. Боднар є головою щомісячних міських науково-практичних конференцій, що користуються значною популярністю серед ендокринологів м. Києва. Протягом багатьох років він активно бере участь у роботі вчених рад університету та факультетів.

П.М. Боднар упродовж 7 років був членом експертної ради з клінічної медицини (терапія) ВАК України, членом спеціалізованих вчених рад терапевтичного профілю при НМУ імені О.О. Богомольця та Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, членом редколегій провідних науково-медичних журналів: «Ендокринологія», «Проблеми ендокринної патології», «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія», «Внутрішня медицина», «Міжнародний ендокринологічний журнал», «Акупунктура та електротерапія» (США). Петро Миколайович Боднар — цілеспрямований, працьовитий і вимогливий фахівець. Його цінують і поважають співробітники та студенти університету, всі ендокринологи України. Високий професіоналізм професора П.М. Боднара, наполегливість у досягненні мети гармонійно поєднуються з вимогливістю, тактовністю та відповідальністю.

Колектив ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та редакція журналу «Ендокринологія» щиро вітають ювіляра!

Микоша Олексій Степанович (до 80-річчя від дня народження)

9 вересня 2015 року виповнилося 80 років від дня народження і 57 років наукової діяльності одного з провідних вчених-біохіміків України, головного наукового співробітника відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» професора Микоші Олексія Степановича.



Після закінчення з відзнакою Донецького медичного інституту за фахом «лікувальна справа» (1952-1958 рр.) він працював асистентом кафедри біохімії цього інституту (1958-1960 рр.), якою керував видатний вчений О.Й. Войнар. 1960-1963 роками Олексій Степанович навчався в аспірантурі Інституту біологічної та медичної біохімії Академії медичних наук СРСР (Москва) і виконав кандидатську дисертацію «Влияние эстрогена на образование гидрокортизона у морских свинок» під науковим керівництвом академіка АМН СРСР М.О. Юдаєва. Саме тоді Олексій Степанович набув фундаментальних знань з ендокринології та біохімії. Любов до ендокринології залишилась у нього на все життя і стала підґрунтям подальшої наукової діяльності.

Микоша О.С. є одним із фундаторів Інституту ендокринології та обміну речовин, до якого його запросив 1964 року засновник Інституту акад. В.П. Комісаренко на посаду старшого наукового співробітника (лабораторія патологічної фізіології) як фахівця з біохімії гормонів. Олексій Степанович зробив вагомий внесок у формування наукових напрямів роботи Інституту. Він виховав багато наукових співробітників, які успішно працюють у різних наукових закладах України та за кордоном. Він вперше у світі дослідив механізм дії препарату хлодитан, що використовується для лікування раку кори надниркових залоз і хвороби Іценка-Кушинга. Ці дослідження лягли в основу його дисертації «Основные процессы, обеспечивающие стероидогенез, и биохимические аспекты

торможения функции коры надпочечных желез» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, яку він успішно захистив 1985 року. Президія Академії медичних наук України відзначила науково-дослідну роботу «Роль метаболітів фосфоліпідів у переносі та ампліфікації сигналів у клітинах кори наднирників», керівником якої був О.С. Микоша, як найкращу з виконаних 1995 року.

1971 року йому присвоєно вчене звання старшого наукового співробітника, 2005 р. — професора, він і донині плідно працює в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» на посаді головного наукового співробітника лабораторії гормональної регуляції обміну речовин.

Олексій Степанович є автором близько 200 наукових публікацій. Він є членом правління Асоціації ендокринологів України, Українського біохімічного товариства, заступником головного редактора журналів «Ендокринологія» та «Український біохімічний журнал», входить до складу кваліфікаційних вчених рад ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка

НАМН України» (заступник голови спеціалізованої ради) та Інституту біохімії НАН України. Кілька років був членом всесоюзної комісії з біохімії людини та тварин при Президії АН СРСР. Цикл його досліджень, присвячених проблемі регуляції обміну речовин у нормі та за патології, відзначено премією ім. акад. О.В. Палладіна. 2015 року отримав почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України».

О.С. Микошу дуже поважають в Інституті. Не існує питання, на яке будь-хто, звернувшись до Олексія Степановича, не отримав би вичерпної відповіді. Його інтелект, ерудиція та працездатність вражають. Він є надзвичайно порядною та доброзичливою людиною, і значною мірою завдяки йому у відділі створився морально-етичний клімат, який може слугувати зразком для наукових колективів.

Колектив Інституту та редколегія журналу «Ендокринологія» щиро вітають Олексія Степановича Микошу з ювілеєм і зичать йому доброго здоров'я, наснаги та нових творчих звершень!

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України
Київська міська клінічна лікарня № 1
Інститут електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України
Державна установа «Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України»

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани, електрозварювання живих тканин, діабетична стопа»

Дата: 26-28 листопада 2015 року

Місце: Київський міський будинок учителя

Адреса: м. Київ, вул. Володимирська, 57

Загальна спеціалізація секційних засідань:

- Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії бойових поранень
- Новітні та реконструктивні технології в лікуванні опіків
- Стопа діабетика, корекція метаболізму, метаболічна хірургія
- Новітні та реконструктивні технології лікування ран на тлі особливих станів
- Новітні технології досягнення загоєння при ускладненому перебігу захворювань черевної порожнини, промежини й кишечника, колостоми, нориць
- Електрозварювання та термічна обробка живих тканин
- Майстер-клас електрозварювання живих тканин (з видачею дипломів ТУ)

Матеріали (тези, статті) надсилайте в електронному вигляді на адресу info@wounds.org.ua до 25 вересня 2015 року включно.

Отримані після цієї дати матеріали можуть бути включені до програми конференції, але не матимуть гарантованої публікації до дати конференції. Отримані після вказаної дати статті буде опубліковано в одному з наступних номерів журналу «Клінічна хірургія». Вимоги до матеріалів див. у розділі «Для авторів».

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університет МОЗ України

Ендокринна патологія у віковому аспекті

Запрошуємо взяти участь у роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті», яка відбудеться у **м. Харкові 26-27 листопада 2015 року**.

Пріоритетні програмні питання:

- вплив вікового чинника на формування та характер перебігу ендокринної патології;
- сучасні підходи до діагностики, лікування та реабілітації хворих з ендокринною патологією дитячого, підліткового, репродуктивного та похилого віку;
- удосконалення медичної допомоги населенню з ендокринною патологією з урахуванням вікових особливостей структури та перебігу ендокринопатій.

Місце проведення конференції:

Харківський національний медичний університет (пр. Леніна, 4, корпус «Б»).

Проїзд: ст. метро «Університет», «Держпром», «Наукова».

Оргкомітет забезпечує:

- видання тез і рекламних матеріалів;
- технічними засобами демонстрації матеріалів доповідей.

Контактні телефони оргкомітету: (057) 700-45-39, 700-45-42; тел./факс: (057) 700-45-38.

Моб. тел. +38-067-571-86-00 Козаков Олександр Вікторович,

моб. тел. + 38-050-838-13-05 Ільїна Ірина Михайлівна.



ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА Міжнародний конгрес



Дніпропетровськ
6 листопада

Одеса
17 листопада 2015



Львів
24 листопада 2015



Реєструйтеся на сайті **chil.com.ua**

Дивіться пряму інтернет-трансляцію вибраних лекцій на
головній сторінці порталу <http://www.chil.com.ua>

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»
Адреса: м.Київ, вул. С.Петлюри, 13/135, 2 поверх, 23 офіс
e-mail: office@newvivo.com.ua
Тел./факс: (044) 287-07-20

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки
у практику охорони здоров'я України»

19-21 квітня 2016 року

Київська Експозиційна Палаца **Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б**

За підтримки:

- Президента України

Під патронатом:

- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:

- Кабінету Міністрів України
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів
- Київської міської державної адміністрації

Організатори:

- Національна академія медичних наук України
- НМАПО імені П. Л. Шупика
- LMT Компанія LMT

Генеральний партнер: **TOSHIBA**
Leading Innovation >>

КРАЇН << 20

ЕКСПОНЕНТІВ << 350

ВІДВІДУВАЧІВ << 10 000

WWW.MEDFORUM.IN.UA

50 >> **НАУКОВИХ ЗАХОДІВ**

700 >> **ДОПОВІДАЧІВ**

100 >> **ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ**

MEDICAEXPO

Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO

Міжнародна фармацевтична виставка

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ

Тематичні напрямки Конгресу:

- Організація і управління охороною здоров'я
- Дні приватної медицини
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Функціональна діагностика
- Телемедицина та медичні інформаційні системи
- Військова медицина
- Медицина невідкладних станів
- Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія
- Фізіотерапія і реабілітація
- Травматологія та ортопедія
- Онкологія
- HEALTH BEAUTY

>> ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Генеральний стратегічний партнер:

Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMAEXPO:

Генеральний інтернет-партнер:

Офіційні інформаційні партнери:

Міжнародні інформаційні партнери:

3 питань участі у Форумі:

3 питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-16

+380 (44) 206-10-99

@ med@imt.kiev.ua

@ congress@medforum.in.ua