

Зміст/ Table of contents

- 658 Достижение целей лечения пациентами с сахарным диабетом в Украине. Результаты Международного исследования по изучению практики ведения сахарного диабета (IDMPS)

Н.Д. Тронько, Л.К. Соколова, М.В. Власенко, А.А. Костюкевич

- 658 Achieving the goals in treatment of patients with diabetes mellitus in Ukraine. Results of the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS)

M.D. Tronko, L.K. Sokolova, N.V. Vlasenko, A.A. Kostyukevych

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 669 Порушення обміну сечової кислоти як метаболічний прояв фенотипу ожиріння у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу (частина 1)

Н.М. Гуріна, В.В. Корпачев, А.А. Шупрович, О.В. Корпачева-Зінч, Н.М. Кушнарева

- 669 Disorders of uric acid metabolism as a manifestation of obesity phenotype in patients with type 2 diabetes (part 1)

N.M. Gurina, V.V. Korpachev, A.A. Shuprovich, O.V. Korpacheva-Zinych, N.N. Kushnareva

- 677 Корекція клініко-метаболічних порушень у хворих із цереброваскулярними захворюваннями на тлі метаболічного синдрому

Т.І. Насонова

- 677 Correction of clinical and metabolic disorders in patients with cerebrovascular disease in the presence of metabolic syndrome

T.I. Nasonova

- 689 Комбінована терапія аналогом глюкагоноподібного пептиду 1 ліраглутидом і базальним інсуліном: фізіологічне обґрунтування, огляд клінічних досліджень і практичний досвід застосування

Л.К. Соколова

- 689 Combined therapy with analogue of glucagon-like peptide 1 liraglutide and basal insulin: physiological basing, review of clinical studies and practical experience of their use

L.K. Sokolova

- 696 Вміст адгезійних молекул, Е-селектину та ендотеліязалежна дилатація у хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями, які хворіють із дитинства, та в осіб молодого віку з ожирінням

Б.М. Маньковський, Л.А. Могильницька, О.Є. Могильницька

- 696 Serum levels of adhesion molecules, E-selectin and endothelium-dependent dilation in childhood-onset type 1 diabetic patient with microangiopathy and obese adolescents

B.N. Mankovsky, L.A. Mogylnytska, O.E. Mogylnytska

- 701 Баланс вегетативної нервової системи у постінфарктних хворих на діабет за показниками варіативності серцевого ритму

В.Г. Лизогуб, Н.В. Алтуніна

- 701 The balance of the autonomic nervous system in post-MI diabetic patients on indicators of heart rate variability

V.G. Lizogub, N.V. Altunina

Зміст/ Table of contents

706 Статеві відмінності експресії ERK у надниркових залозах щурів

Н.І. Левчук, О.С. Лукашеня, О.С. Микоша, О.І. Ковзун

710 Вплив пренатального застосування метилдофа та фенібуту на формування стресової реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи в дорослих щурів у нормі та за умов її порушень внаслідок пренатального стресу

Н.Д. Носенко

716 Оцінка вчасності комплексного лікування хворих на офтальмопатію Грейвса

Н.С. Луценко., О.А. Ісакова, О.А. Рудичева

ОГЛЯДИ

721 Мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома. Консенсус Европейского общества эндокринных хирургов (Workshop «Surgery of Thyroid Cancer», ESES, Berlin, Germany, May 23-25, 2013) (обзор литературы и собственные данные)

А.Е. Коваленко, М.Ю. Болгов, П.П. Зинич, Н.Я. Кобринская

735 Эффективность применения криоконсервированной овариальной ткани в экспериментальной биологии и клинической медицине

И.А. Трутаева, В.В. Киروشка, Ю.О. Божкова, Т.П. Бондаренко

КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ

742 Великая певица, операция на щитовидной железе, верхний гортанный нерв, крушение карьеры — сомнительная легенда или реальное событие (историческая миниатюра)

С.И. Рыбаков

706 Sex differences of expression ERK in rat adrenal gland

N.I. Levchuk, O.S. Lukashenia, O.S. Mikosha, O.I. Kovzun

710 Effect of prenatal use of methyl dopa and phenibut on the formation of stressor reactivity of HPA axis in adult rats under normal conditions and in disturbed state as a result of prenatal stress

N.D. Nosenko

716 Assessment of timeliness of the Graves' ophthalmopathy complex treatment

N.S. Lutsenko, O.A. Isakova, O.A. Rudycheva

REVIEWS

721 Multifocal papillary thyroid carcinoma. Consensus European Society of Endocrine Surgeon. (Workshop «Surgery of Thyroid Cancer», ESES, Berlin, Germany, May 23-25, 2013) (literature review and own data)

A.E. Kovalenko, M. Yu. Bolhov, P.P. Zinych, N. Ya. Kobrynskaya

735 Efficiency of cryopreserved ovarian tissue in experimental biology and clinical medicine

I.A. Trutaieva, V.V. Kiroshka, Yu.O. Bozhkova, T.P. Bondarenko

CLINICAL LECTURE

742 The great singer, thyroid surgery, the superior laryngeal nerve, downfall of career — doubtful legend or real event. (historical miniature)

S.I. Rybakov

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

Достижение целей лечения пациентами с сахарным диабетом в Украине. Результаты Международного исследования по изучению практики ведения сахарного диабета (IDMPS)

Н.Д. Тронько¹,
Л.К. Соколова¹,
М.В. Власенко²,
А.А. Костюкевич³

¹ ГУ «Научно-исследовательский институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

² Винницкий Национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова.

³ ООО «Санофи-Авентис Украина»

Резюме. Обоснование и цели. Осложнения сахарного диабета (СД) составляют одну из основных причин смерти в Украине. Целью данного анализа послужило изучение характеристик ведения пациентов с СД в Украине, а также достижение ими целей лечения. **Методы.** Проанализированы данные украинских пациентов с СД 1-го типа (СД1) и СД 2-го типа (СД2), включенных в 5-ю и 6-ю волны Международного исследования по изучению практики ведения сахарного диабета (International Diabetes Management Practices Study, IDMPS). **Результаты.** В Украине 592 пациента с СД были включены в исследование в 2011 году (5-я волна IDMPS) и 600 пациентов — в 2014 г. (6-я волна IDMPS). В 2011 году (5-я волна IDMPS) 202/353 (57,2%) пациентов с СД2 получали только пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), 58/353 (16,4%) — только инсулин, 91/353 (25,8%) — ПССП и инсулин, 2/353 (0,6%) — диету и физические нагрузки. Подавляющее большинство пациентов с СД1 (95,5%) в 2011 г. получали инсулин и 4,5% — инсулин в сочетании с ПССП. В 2014 году (6-я волна IDMPS) 176/389 (45,2%) пациентов с СД2 получали только ПССП, 85/389 (21,9%) — только инсулин, 127/389 (32,6%) — ПССП и инсулин, 1/389 (0,3%) — диету и физические нагрузки. Подавляющее большинство пациентов с СД1 (99,1%) в 2014 г. получали инсулин и 0,9% — инсулин в сочетании с ПССП. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) хотя бы раз определялся у 97,5% пациентов с СД1 и у 85,3% пациентов с СД2 в 2011 г. В 2014 г. уровень HbA1c хотя бы раз определялся у 98,6% пациентов с СД1 и 95,3% пациентов с СД2.

* 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

© Н.Д. Тронько, Л.К. Соколова, М.В. Власенко, А.А. Костюкевич

В 5-й волне IDMPs только 15,5% пациентов с СД1 и 15,4% пациентов с СД2 достигли рекомендованного показателя $HbA_{1c} < 7\%$. Те из пациентов с СД2, которые получали только ПССП, достигали лучшего контроля гликемии. В 6-й волне IDMPs только 13,5% пациентов с СД1 и 12,8% пациентов с СД2 достигли рекомендованного показателя $HbA_{1c} < 7\%$. Те из пациентов с СД2, которые получали только ПССП, достигали лучшего контроля гликемии (24,5% пациентов с $HbA_{1c} < 7\%$) по сравнению с пациентами, получавшими ПССП и инсулин (4,8%) или только инсулин (1,3%).

Ключевые слова: сахарный диабет, лечение, цели лечения.

Введение

Сахарный диабет (СД) является растущей проблемой здравоохранения, а также социальной проблемой повсеместно в мире, особенно в странах со сложной экономической ситуацией. Заболеваемость СД, в особенности сахарным диабетом 2-го типа (СД2), драматически выросла в мировых масштабах в связи с ростом ожирения, малоподвижного образа жизни и старения населения. Влияние СД на продолжительность жизни и сердечно-сосудистый риск также велико. Ожидается, что количество случаев СД2 в мире возрастет с 366,2 млн в 2011 г. до 551,8 млн к 2030 году [1]. Такой рост ожидается для каждой нации, особенно в развивающихся странах [2]. Распространенность СД, а также его последствия в виде осложнений и ассоциированных болезней представляют наибольший вызов мировому здравоохранению [3], преимущественно это связано, по мнению Международной диабетической федерации (IDF), с фактом, что около 50% пациентов не подозревают о своем заболевании [4].

Существует тенденция в отношении непропорционального потребления ресурсов здравоохранения популяцией с СД, связанная со стоимостью лечения микро- и макрососудистых осложнений диабета. Стратегии по уменьшению бремени заболевания включают гигиенические меры (диета и физические упражнения), а также строгое соблюдение целей лечения для коррекции артериальной гипертензии, дислипидемии и гипергликемии [5].

Исследования Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) с участием пациентов с СД1, а также United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) с участием пациентов с СД2 поддерживали положение о влиянии на снижение заболеваемости и смертности раннего начала терапии с достижением жесткого гликемического контроля, ассоциированного со снижением числа хронических осложнений [6, 7]. Таким образом, главной целью лечения пациентов с СД является достижение хорошего (близкого

к нормальным показателям) метаболического контроля, и как результат — профилактика отдаленных осложнений.

В руководствах международных обществ по изучению СД (ADA, EASD), обновленных в 2015 году, как оптимальный сохраняется показатель $HbA_{1c} < 7\%$ [8]. Много усилий предпринимается для улучшения приверженности специалистов лечебным руководствам, основанным на принципах доказательной медицины.

Несмотря на все рекомендации, большинство пациентов не достигают хорошего гликемического контроля и целевого показателя $HbA_{1c} < 7\%$. Это связано преимущественно со всеми существующими барьерами инсулинотерапии — как на стадии инициации, так и в последующей титрации и поддержании лечения. Необходимость изучить существующую практику ведения СД действительно насущна. Знание ситуации позволит проанализировать существующее положение вещей и предпринять меры для улучшения качества ведения и лечения пациентов.

Уже проведено большое количество разного рода эпидемиологических исследований по изучению качества ведения пациентов с СД или для уточнения соответствия лечения отечественным протоколам, особенно в западных странах [9]. В ряде случаев данное изучение представляет собой международное сотрудничество для лучшего понимания глобальных и региональных тенденций в современной диабетологии [10, 11]. Ограничения таких международных исследований заключаются в несовершенстве методологии и отсутствии стандартизации.

Существует, однако, большое количество стран, где не проводится рутинное изучение качества ведения пациентов с СД, в особенности с СД2, что можно отметить и в отношении Украины.

Целью IDMPs был сбор данных, которые бы были стандартизованы и отражали реальную практику ведения пациентов с СД как 1-го, так и 2-го типа, а также сопоставление данных разных волн исследования для понимания ситуации

и путей решения выявленных проблем. Данное международное исследование было сфокусировано на пациентах с СД, наблюдающихся у стационарных и поликлинических эндокринологов, диабетологов и интернистов, связанных с назначением инсулина, и позволяет изучить вариации ведения больных в каждой участвующей стране, а также выявить соответствие ведения международным рекомендациям. Такое сравнение возможно благодаря применению стандартизованного подхода к сбору и анализу полученных данных. Исследования такого рода планируется проводить и в будущем для улучшения качества оказания медицинской помощи глобально.

Дизайн и цели исследования

Исследование представляет собой международный регистр по изучению пациентов с СД в 21 стране. Методологически это многоцентровое, наблюдательное исследование с вовлечением пациентов с СД1 и СД2, проходящее в так называемые этапы, или волны, охватывающие определенные временные периоды. Украина принимала участие в 5-й волне, проведенной в 2011 году, и в 6-й волне, проведенной в 2014 году. Дизайн исследования и формат отчета соответствуют рекомендациям международного руководства STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [12]. Первичной целью исследования была оценка терапевтического ведения пациентов с СД2 в условиях реальной клинической практики. Вторичными целями были: оценка лечебных стратегий при СД1 в реальных условиях, а также определение размера популяции пациентов вне целевого уровня гликемии в сравнении с международными данными. Шестая волна IDMPs (2014 г.), помимо основных, имела дополнительные эксплоративные цели: изучить факторы-предикторы в достижении гликемического контроля; изучить факторы, повлиявшие на принятие решения при интенсификации терапии пациентов с СД2; оценить частоту эпизодов гипогликемии, а также выраженность постпрандиальной гипергликемии.

Критерии включения пациентов

Для участия в исследовании допускались пациенты, подписавшие информированное согласие на участие и соответствовавшие следующим критериям: мужчины или женщины, достигшие 18 и более лет, с установленным диагнозом СД1 или СД2, посетившие врача во время обычного визита включения. Рандомизация пациентов не проводилась. Пациенты исключались из исследова-

ования в следующих случаях: участие в другом наблюдательном или интервенционном исследовании, участие в предшествующей волне исследования IDMPs, временная инсулинотерапия (гестационный СД, хирургическое вмешательство, опухоль поджелудочной железы, сепсис и другие состояния).

Сбор данных и отбор исследователей

Сбор данных о пациентах производился с использованием индивидуальной регистрационной формы (case report form), где были отражены демографические и социо-экономические данные, медицинский анамнез, характер проводимого лечения и последующего наблюдения, уровень гликемического контроля, артериальное давление, липидный профиль, проведение самоконтроля, особенности обучения диабету, госпитализации, гипогликемии, статус трудоспособности и трудоустройства. Количество и профиль врачей-специалистов, участвующих в исследовании, определялись на уровне страны и зависели от величины выборки, принятой для страны-участника. Каждый врач-исследователь обязался включить в первую очередь 10 пациентов с СД2 в течение 2 недель своей обычной работы, включение 5 пациентов с СД1 осуществлялось параллельно. В 2011 году (5-я волна IDMPs) в исследовании приняли участие 38 специалистов (34 эндокринолога/диабетолога, 1 врач интернист/кардиолог и 3 не указали специальность), были представлены разные регионы Украины. В 2014 году (6-я волна IDMPs) в исследовании приняли участие 40 специалистов (39 эндокринологов/диабетологов, 1 врач интернист/кардиолог), были представлены все регионы Украины, кроме Крыма, Донецкой и Луганской областей.

Статистический анализ

В данном исследовании использовался преимущественно описательный анализ. Качественные показатели были суммированы с использованием всех имеющихся данных, подсчетов и процентного отношения (двухсторонний доверительный интервал (CI) 95% от пропорции в случае принадлежности). Количественные данные были суммированы с использованием количественной описательной статистики (все имеющиеся данные, все случаи отсутствия данных, среднее, стандартное отклонение, медиана, первый и третий квартили, минимум и максимум). Отсутствующие данные не учитывались при распределении процентов. Было произведено несколько сравнительных анализов. Качественные

переменные сравнивались с использованием теста Chi-square либо теста Fisher's exact (в зависимости от ожидаемой частоты в любой из ячеек таблицы сопряженности). Количественные переменные сравнивались с использованием теста Student или с использованием теста Wilcoxon Mann-Whitney (в зависимости от переменных). Статистический анализ был произведен с использованием программного обеспечения SAS version 9.2.

Результаты

В 5-й волне наблюдательной программы IDMPs в Украине участвовали 38 врачей-специалистов, представившие данные 592 пациентов с СД1 или с СД2. В окончательный анализ данных исследования были включены 552 пациента. В 6-й волне наблюдательной программы IDMPs в Украине участвовали 40 врачей-специалистов, представившие данные 600 пациентов с СД1 или с СД2, все 600 пациентов были включены в анализ данных исследования. Для удобства изучения пациентов каждой из волн исследования их распределение проводилось по типу диабета (СД1 или СД2) и получаемой терапии. Распределение пациентов представлено в **таблице 1**. Анализ пациентов, включенных в обе волны, показал, что 36,1% составили пациенты с СД1, 63,9% — пациенты с СД2, средний возраст пациентов с СД1 — 35,4 года, с СД2 — 57,5 года, женщин было 54%, мужчин — 46%. Длительность диабета на момент включения в среднем составляла для СД1 12,8 года, для СД2 — 9,2 года. Объединенные для двух волн (2011, 2014) демографические и анамнестические данные представлены в **таблице 2**.

Достижение глобальных целей лечения, обучение и самоконтроль

Преимуществом данного исследования была возможность оценить всестороннее достижение целей лечения пациентами с СД в Украине, а не фокусироваться только на гликемическом контроле. Достижение целевых показателей всех трех компонентов лечения, а именно контроля артериального давления (АД < 130/80 мм рт. ст.),

Таблица 2. Демографические и анамнестические данные пациентов, включенных в 5 и 6-ю волны IDMPs

Тип СД и распределение пациентов по типу лечения	
СД1	36,1%
СД2 ПССП	36,6%
СД2 инсулин	10,5%
СД2 ПССП + инсулин	16,5%
СД2 диета и физические упражнения	0,4%
Пол	
мужчины	46,0%
женщины	54,0%
Средний возраст (лет)	СД1 - 35,4 СД2 - 57,5
Средний вес (кг)	СД1 - 71,8 СД2 - 88,2
Индекс массы тела (кг/м ²)	СД1 - 24,5 СД2 - 30,8
Длительность диабета (лет)	СД1 - 12,8 СД2 - 9,2

липидного спектра крови (холестерин липопротеинов низкой плотности < 100 мг/дл) и показателей гликемии (HbA1c < 7%), — достаточно сложная, но достижимая задача, иногда, впрочем, возможно достижение только одной или двух целей лечения. **Таблицы 3, 4** резюмируют глобальное достижение целей лечения пациентами с СД1 и СД2 в 2011 (5-я волна) и 2014 (6-я волна) годах. Нельзя не отметить низкую частоту достижения глобальной цели терапии как в 2011 г. (6 пациентов из 552), так и в 2014 г. (3 пациента из 600).

Безусловную важность имеет процесс обучения пациентов, который чаще всего представляет собой посещение пациентами так называемых школ диабета или школ самоконтроля. Такие школы в основном работают на базе крупных эндокринологических диспансеров или стационарных отделений и поддерживаются силами эндокринологов-инструкторов или медицинских сестер. Обучение совершенно необходимо для глубокого понимания пациентами своей болезни, приобретения навыков самоконтроля диабета и возможности самостоятельно корректировать лечение в зависимости от повседневных жизненных обстоятельств. Охват обучением в школах диабета, принадлежность пациентов к диабетическим ассоциациям и уровень осуществления самоконтроля в 2011 и 2014 годах отражены в **таблице 5**. Необходимо отметить до-

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от получаемого вида лечения в 5 и 6-й волнах IDMPs (популяция доступная для анализа)

Волна IDMPs, год	СД1	СД2					Общее количество
		только диета и физические упражнения	ПССП	инсулин	ПССП + инсулин	другое	
5-я (2011)	199	2	202	58	91	0	552
6-я (2014)	211	1	176	85	127	0	600

Таблица 3. Достижение целей терапии в 5-й волне IDMPs (2011 г.)

Достигнута ли глобальная цель терапии	СД1 (n=199)	СД2 диета + физические упражнения (n=2)	СД2 ПССП (n=202)	СД2 инсулин (n=58)	СД2 ПССП + инсулин (n=91)	Всего СД2 (n=353)	Всего (n=552)
нет	186 (97,4%)	2 (100%)	197,5 (99,5%)	57 (100%)	91 (100%)	347 (99,7%)	533 (98,9%)
да	5 (2,6%)	0	1 (0,5%)	0	0	1 (0,3%)	6 (1,1%)
Сколько целей достигнуто (АД, липиды, HbA1c)							
0	22 (27,2%)	0	30 (45,5%)	20 (71,4%)	23 (71,9%)	73 (57,9%)	95 (45,9%)
1	41 (50,6%)	0	27 (40,9%)	7 (25,0%)	8 (25,0%)	42 (33,3%)	83 (40,1%)
2	13 (16%)	0	8 (12,1%)	1 (3,6%)	1 (3,1%)	10 (7,9%)	23 (11,1%)
3	5 (6,2%)	0	1 (1,5%)	0	0	1 (0,8%)	6 (2,9%)

Таблица 4. Достижение целей терапии в 6-й волне IDMPs (2014 г.)

Достигнута ли глобальная цель терапии	СД1 (n=211)	СД2 диета + физические упражнения (n=1)	СД2 ПССП (n=176)	СД2 инсулин (n=85)	СД2 ПССП + инсулин (n=127)	Всего СД 2 (n=389)	Всего (n=600)
нет	202 (99%)	1 (100%)	173 (100%)	85 (100%)	125 (99,2%)	384 (99,7%)	586 (99,5%)
да	2 (1%)	0	0	0	1 (0,8%)	1 (0,3%)	3 (0,5%)
Сколько целей достигнуто (АД, липиды, HbA1c)							
0	30 (38%)	0	33 (42,3%)	14 (58,3%)	40 (63,5%)	87 (52,7%)	117 (48,0%)
1	35 (44,3%)	0	34 (43,6%)	8 (33,3%)	20 (31,7%)	62 (37,6%)	97 (39,8%)
2	12 (15,2%)	0	11 (14,1%)	2 (8,3%)	2 (3,2%)	15 (9,1%)	27 (11,1%)
3	2 (2,5%)	0	0	0	1 (1,6%)	1 (0,6%)	3 (1,2%)

статочный низкий процент пациентов, состоящих в организациях для пациентов с СД, низкий уровень самоконтроля и недостаточный охват тестами HbA1c. Наблюдается негативная тенденция к уменьшению числа пациентов, способных самостоятельно осуществлять коррекцию дозы инсулина, в 2014 году по сравнению с 2011 годом, что может свидетельствовать о снижении охвата обучением и качества обучения больных с СД.

Сахарный диабет 1-го типа, особенности лечения, гликемический контроль и осложнения

Учитывая разный характер течения заболевания, а также различия в ведении и лечении, имеет смысл отдельно проанализировать ситуацию с контролем гликемии у пациентов с СД1 и СД2. Общие данные по виду получаемой терапии пациентами в исследовании 2011 и 2014 годов представлены в **таблицах 6, 7**.

В 5-й волне исследования IDMPs (2011 г.) приняли участие 199 пациентов с СД1. Подавляющее большинство этих пациентов (95,5%) получали инсулин и 4,5% — инсулин в сочетании с ПССП (метформин и в двух случаях метформин и производные сульфанилмочевины (ПСМ) или только ПСМ). Средняя суточная доза инсулина составляла 55 МЕ. Преобладающая частота инъекций/сут была 4 (47,9% боль-

Таблица 5. Обучение в школах диабета, принадлежность к обществу больных сахарным диабетом и уровень осуществления самоконтроля пациентами в 2011 и 2014 годах

Показатель	СД1 2011 г. (n=199)	СД1 2014 г. (n=211)	СД2 2011 г. (n=353)	СД2 2014 г. (n=389)
Участие в общественной организации СД, n (%)	34 (17,1%)	18 (8,7%)	27 (7,7%)	26 (6,7%)
Прохождение школы самоконтроля, n (%)	186 (93,9%)	188 (89,1%)	304 (86,6%)	316 (81,4%)
Проведение самоконтроля каждый день*, n (%)	65 (37,4%)	67 (33,3%)	59 (26,7%)	71 (21,4%)
Тест HbA1c хотя бы 1 раз за период болезни, n (%)	97,5%	98,6%	85,3%	95,3%
Количество тестов HbA1c в год	2	2	1	2
Результат последнего теста HbA1c, (%)	8,7%	8,5%	8,77%	8,6%
Самостоятельная коррекция дозы инсулина, n (%)	183 (92,9%)	167 (79,1%)	94 (63,5%)	109 (51,4%)

Примечание: * — хотя бы одно самостоятельное измерение уровня глюкозы глюкометром.

Таблица 6. Распределение пациентов по виду получаемой терапии для лечения сахарного диабета в 5-й волне IDMP5 (2011 г.)

Вид терапии	СД1 (n=199)	СД2 ПССП (n=202)	СД2 инсулин (n=58)	СД2 инсулин + ПССП (n=91)
ПССП (n,%)				
Метформин	6 (3,0%)	92 (45,0%)	0	54 (59,3%)
Метформин + ПССП	1 (0,5%)	43 (21,2%)	0	23 (25,2%)
ПССП	1 (0,5%)	58 (28,7%)	0	12 (13,0%)
Другая терапия	0	9 (4,4%)	0	2 (2,1%)
Инъекционная терапия и инсулин (n,%)				
Базальный инсулин	5 (2,5%)	0	3 (5,2%)	45 (49,5%)
Базальный + прандиальный	175 (88,4%)	0	38 (65,5%)	22 (24,2%)
Прандиальный инсулин	3 (1,5%)	0	0	0
Премикс	11 (5,6%)	0	14 (24,1%)	22 (24,2%)
Другие инъекционные*	4 (2,0%)	0	3 (5,2%)	2 (2,2%)

Примечание: * — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, помповая инсулиноterapia.

ных) и 5 (42,6%). Среди устройств для введения инсулина в 2011 году преобладали одноразовые инсулиновые шприц-ручки (получали 47,7% пациентов), а также шприц-ручки многоразового применения (43,7% пациентов), инсулиновые шприцы использовали 20,1% пациентов, и помповую терапию получали 3 (1,5%) пациента. За последние 3 месяца 46,9% пациентов были госпитализированы в связи с СД. Средний показатель HbA1c у пациентов, получавших инсулин в режиме базал/болюс, составил 8,4%, в режиме премикс — 9,1%. Показатель HbA1c<7% был отмечен у 30 (15,5%) пациентов, соответственно HbA1c≥7% — у 164 (84,5%). Среди пациентов с HbA1c<7% в 35,7% случаев они получали инсулин НПХ, в 60,7% — инсулин гларгин и в 3,6% — инсулин детемир. Таким образом, количество компенсированных пациентов на аналогах инсулина пролонгированного действия было выше.

В 2014 году участие в программе приняли 211 пациентов с СД1. Подавляющее большинство (99,1%) получали инсулин и 0,9% — инсулин в сочетании с ПССП. Средняя суточная доза базального инсулина составляла 28 МЕ, прандиального — 26 МЕ. Среднее количество инъекций базального инсулина в сутки составило 2 инъекции, для прандиального — 3 инъекции. Среди устройств для введения инсулина в 2014

Таблица 7. Распределение пациентов по виду получаемой терапии для лечения сахарного диабета в 6-й волне IDMP5 (2014 г.)

Вид терапии	СД1 (n=211)	СД2 ПССП (n=176)	СД2 инсулин (n=58)	СД2 инсулин + ПССП (n=127)
ПССП (n,%)				
Метформин	2 (0,9%)	40 (22,7%)	0	77 (60,6%)
Метформин + ПССП*	0	95 (54,0%)	0	28 (22,0%)
ПССП	0	17 (9,7%)	0	11 (8,7%)
Другая терапия	0	24 (13,6%)	0	11 (8,7%)
Инъекционная терапия и инсулин (n,%)				
Базальный инсулин	200 (94,8%)	0	62 (72,9%)	95 (74,8%)
Прандиальный инсулин	203 (96,2%)	0	59 (69,4%)	44 (34,6%)
Премикс	10 (4,7%)	0	23 (27,1%)	32 (25,2%)
Другие инъекционные**	1 (0,5%)	0	3 (5,2%)	2 (2,2%)
Другие инъекционные*	4 (2,0%)	0	3 (5,2%)	2 (2,2%)

Примечание: * — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, помповая инсулиноterapia.

году преобладали шприц-ручки многоразового применения (57,3%), а также одноразовые инсулиновые шприц-ручки (35,9%), инсулиновые шприцы использовали 8,7% пациентов, и помповую терапию получал 1 (0,5%) пациент. Таким образом, наблюдается увеличение использования картриджных форм инсулинов с удобными и точными шприц-ручками, использование же помповой терапии ограничено единичными случаями. В 2014 году среди пациентов с СД1 HbA1c<7% был отмечен у 28 (13,5%) пациентов, соответственно HbA1c≥7% — у 180 (86,5%) пациентов. Среди пациентов с HbA1c<7% в 51,9% случаев они получали инсулин НПХ, в 48,1% — аналоги пролонгированного действия. Анализ суточных доз инсулина указывает на достаточность дневной дозы, однако соотношение 1/3 суточной дозы на базальный инсулин и 2/3 на короткий указывает на неверный подход в назначении инсулина. Необходимо отметить как положительный факт снижение использования инсулинов-премиксов (с 5,5% случаев в 2011 г. до 3,3% случаев в 2014 г.). Безусловно, использование данного вида инсулина в лечении пациентов с СД1 типа недопустимо.

Среди 199 пациентов с СД1, участвовавших в 5-й волне IDMP5 в Украине (2011 г.), как минимум одно микрососудистое осложнение было отмечено в 100% случаев, макрососудистые

осложнения — в 34,8% случаев. При отдельном выделении частоты осложнений в зависимости от длительности заболевания в группе пациентов с СД1, болеющих в течение 1-5 лет, хотя бы одно микрососудистое осложнение было отмечено в 100% случаев, макрососудистое — в 29,6%. Среди 211 пациентов с СД1, участвовавших в 6-й волне IDMPs в Украине (2014 г.), как минимум одно микрососудистое осложнение было отмечено в 92,9% случаев, макрососудистые осложнения — в 28,9%. При этом отдельное выделение частоты осложнений в зависимости от длительности заболевания в группе пациентов, болеющих СД1 в течение 1-5 лет, показало, что хотя бы одно микрососудистое осложнение было в 85,7% случаев, макрососудистое — в 5,7%. Учитывая, что показатели гликемического контроля не улучшились к 2014 г. по сравнению с показателями 2011 г., сложно предположить, что имела место положительная динамика в виде снижения частоты как микро-, так и макрососудистых осложнений СД1 в 2014 году.

Сахарный диабет 2-го типа

В 5-й волне исследования IDMPs приняли участие 353 пациента с СД2. Распределение пациентов по видам проводимой терапии представлено в таблице 6. Большинство пациентов получали лечение ПССП (45% — метформин и 28,7% — производные сульфаниламидов). Более современные препараты (ингибиторы ДПП-4) получали 7 (6,2%) пациентов. Средний показатель последнего определения HbA1c для пациентов с СД2, получавших только ПССП, составил 7,9%, получавших только инсулин — 9,1% и для получавших ПССП и инсулин — 8,5%. Только в 15,4% наблюдений пациенты с СД2 достигли рекомендованного значения показателя HbA1c < 7%.

В 6-й волне исследования IDMPs приняли участие 389 пациентов с СД2. Распределение пациентов по видам проводимой терапии представлено в таблице 7. Большинство пациентов получали лечение ПССП (176 пациентов). При монотерапии ПССП 66,7% пациентов принимали метформин, 28,3% — ПСМ, 3,3% — глиниды и 1,7% — ингибиторы ДПП-4. В комбинированной терапии метформин получали 96,4% больных, ПСМ — 81,9%, ингибиторы ДПП-4 — 18,1%, тиазолидиндионы — 2,2% пациентов. Наблюдается рост назначений более современных препаратов (ингибиторы ДПП-4), их получали 25 больных. Средний показатель последнего определения HbA1c для пациентов с СД2, по-

лучавших только ПССП, составил 7,9%, только инсулин — 8,9% и для получавших ПССП и инсулин — 9,2%. Только в 12,8% случаев пациенты с СД2 достигли рекомендованного значения показателя HbA1c < 7%.

Среди 353 пациентов с СД2, участвовавших в 5-й волне IDMPs в Украине (2011 г.), как минимум одно микрососудистое осложнение было отмечено в 97,2% случаев, макрососудистые осложнения — в 58,2%. При отдельном выделении частоты осложнений в зависимости от длительности заболевания в группе пациентов с СД2, болеющих в течение 1-5 лет, хотя бы одно микрососудистое осложнение было отмечено в 98,7% случаев, макрососудистое — в 43,4%. Среди 389 пациентов с СД2, участвовавших в 6-й волне IDMPs в Украине (2014 г.), как минимум одно микрососудистое осложнение было отмечено в 93,8% случаев, макрососудистые осложнения — в 58,2%; в группе пациентов с СД2, болеющих в течение 1-5 лет, хотя бы одно микрососудистое осложнение было отмечено в 87,6% наблюдений, макрососудистое — в 38,1%.

Обращает на себя внимание в 6-й волне больший процент пациентов с СД2, находящихся на комбинированной терапии ПССП + инсулин и/или на инсулинотерапии. Данное изменение в распределении пациентов может свидетельствовать об интенсификации сахароснижающей терапии у этой категории пациентов, что, безусловно, следует рассматривать как положительную тенденцию в лечении больных СД2.

Анализ частоты гипогликемии

Важной составляющей гликемического контроля является безопасность проводимого лечения для достижения целей терапии. В первую очередь речь идет о частоте развития гипогликемий на фоне проводимой сахароснижающей терапии. Анализ частоты гипогликемий на фоне разных видов лечения был проведен для 5-й и 6-й волн исследования IDMPs, результаты анализа представлены в **таблице 8**.

Нужно отметить более низкий процент гипогликемических состояний в 6-й волне наблюдения во всех группах пациентов, включенных в исследование, что может быть связано с использованием более современных сахароснижающих препаратов, например ингибиторов ДПП-4 (иДПП-4) и аналоговых инсулинов; это, несомненно, является положительным моментом. Однако более низкая частота гипогликемических состояний может быть и отражением плохой компенсации СД, что, к сожалению,

Таблица 8. Частота гипогликемий в 5 и 6-й волнах исследования IDMPS (%)

Показатель	СД1 2011 г.	СД1 2014 г.	СД2 ПССП 2011 г.	СД2 ПССП 2014 г.	СД2 инсулин 2011 г.	СД2 инсулин 2014 г.	СД2 инсулин + ПССП 2011 г.	СД2 инсулин + ПССП 2014 г.
Опыт перенесенного состояния гипогликемии*	79,6	75,7	8,2	7,4	40,4	56,0	33,3	28,8
Состояние гипогликемии за последние 3 месяца*	78,8	86,6	56,3	25,0	78,3	70,2	62,1	55,6
1-2 тяжелых гипогликемии за последние 3 месяца**	75,0	-	0	-	0	-	5	-
гипогликемия 1 раз в неделю*	44,1	34,8	11,1	0	23,5	21,9	18,8	20,0

Примечание: * — среди всех пациентов в группе; ** — среди пациентов, отмечавших гипогликемии за последние 3 месяца.

и подтвердилось результатами анализа процентного соотношения пациентов, находящихся в состоянии компенсации/декомпенсации СД, в 6-й волне наблюдательной программы IDMPS. Можно предположить, что цель гликемического контроля $HbA1c < 7\%$ достижима именно при использовании современных сахароснижающих препаратов (идПП-4 и аналоговых инсулинов), так как интенсификация терапии менее опасна и не сопряжена с высоким риском гипогликемических состояний, которые, по современным представлениям, являются одним из существеннейших барьеров для достижения хорошей компенсации. Тем более нужно учесть, что пациенты, находящиеся на инсулинотерапии, относятся к больным с более тяжелым течением СД. Соответственно, риск гипогликемических состояний, ухудшающий течение СД, является барьером в интенсификации сахароснижающей терапии и для врачей.

Заклучение по 5-й волне IDMPS

В 5-й волне наблюдательной программы IDMPS в Украине участвовали 38 врачей-специалистов, представившие данные 592 пациентов с СД1 или СД2. В окончательный анализ данных исследования были включены 552 пациента. Среди пациентов с СД2, включенных в анализ, 202/353 (57,2%) получали только ПССП, 58/389 (16,4%) — только инсулин, 91/353 (25,8%) — ПССП и инсулин, 2/389 (0,6%) — диету и физические упражнения. Среди пациентов с СД1 абсолютное большинство (95,5%) получали лечение только инсулином и лишь 4,5% — инсулином и ПССП. Большее количество пациентов с СД2, получавших ПССП и инсулин, прошли обучение в школах самоконтроля по сравнению с пациентами, получавшими другие виды лечения. Таких пациентов также чаще наблюдали в последующих визитах по сравнению с другими пациентами с СД2. Только 15,5% пациентов с СД1 и 15,4%

пациентов с СД2 достигли рекомендованного значения показателя $HbA1c < 7\%$. Те из пациентов с СД2, которые получали только ПССП, достигали лучшего контроля гликемии.

Заклучение по 6-й волне IDMPS

В 6-й волне наблюдательной программы IDMPS в Украине участвовали 40 врачей-специалистов, представившие данные 600 пациентов с СД1 или СД2. Все 600 пациентов были включены в анализ данных исследования. Среди пациентов с СД2, включенных в анализ, 176/389 (45,2%) получали только ПССП, 85/389 (21,9%) — только инсулин, 127/389 (32,6%) — ПССП и инсулин, 1/389 (0,3%) — диету и физические упражнения. Среди пациентов с СД1 абсолютное большинство (99,1%) получали лечение только инсулином и лишь 0,9% — инсулином и ПССП. Обучение в школах самоконтроля прошли 75,4% пациентов с СД2, получавших ПССП, 89,0% — ПССП и инсулин, 82,4% — получавших только инсулин. Характер терапии практически не повлиял на частоту визитов наблюдения лечащим эндокринологом (в среднем 1,4 визита при получении ПССП, 1,5 визита при получении только инсулина и инсулина в комбинации с ПССП). По результатам сравнения данных гликемического контроля в Украине с международными рекомендациями (EASD, ADA и IDF) выявлено, что только 13,5% пациентов с СД1 и 12,8% пациентов с СД2 достигли рекомендованного значения показателя $HbA1c < 7\%$. Те из пациентов с СД2, которые получали только ПССП, достигали лучшего контроля гликемии (24,5% пациентов с $HbA1c < 7\%$) по сравнению с пациентами, получавшими ПССП и инсулин (4,8%) или только инсулин (1,3%). Показатель $HbA1c$, определяемый лечащим врачом, был ниже целевого в 8,7% случаев среди пациентов с СД1 и в 9,3% — среди пациентов с СД2. Возможно, имеет значение некоторая «либерализация» целей гликемического

контроля и АД, принятая международными рекомендациями и украинскими протоколами оказания медицинской помощи больным с СД2. А именно, для пациентов с СД2 с длительным течением заболевания, с наличием выраженной макро- и микрососудистой патологии, с тяжелой сопутствующей патологией целью гликемического контроля является $HbA1c < 7,5\%$, в международных рекомендациях звучит цифра $HbA1c < 8\%$. Можно предположить, что часть пациентов, особенно находящихся на комбинированной сахароснижающей терапии — ПССП+инсулин или только на инсулинотерапии, относятся к данной группе — т.е. имеют большую длительность СД, макрососудистые и/или быстро прогрессирующие микрососудистые осложнения СД. Таким образом, врачи не стремились к жесткой цели $HbA1c < 7\%$. Аналогичное допущение можно сделать и для результатов анализа достижения целевого АД. С 2014 года целью АД для больных СД является 140/90 мм рт. ст., соответственно, при достижении данных цифр АД врачи не интенсифицировали антигипертензивную терапию.

Ограничения исследования

Несмотря на стандартизацию методов, используемых при проведении и анализе результатов IDMPs, нельзя не отметить имевшие место потенциальные ограничения исследования. Преимущественно это касается нестандартизированных лабораторных тестов и оценки осложнений. Ряд параметров оценки отличались в волнах исследования, например в 6-й волне не изучались госпитализации. Поэтому отдельные параметры характеризуют состояние ведения диабета в 2011 г. или 2014 г. без возможности оценить динамику. Выбор специалистов-исследователей, опытных в назначении инсулинотерапии, мог сопровождаться систематической погрешностью в виде большей репрезентации пациентов на развернутых стадиях заболевания с более сложными режимами терапии. Тем не менее большинство пациентов получали лечение ПССП, и наш анализ показывает, что факторы, зависящие от системы здравоохранения, такие как недостаточный доступ к обучению, лабораторным тестам и лекарственным средствам, могут быть серьезными барьерами для достижения гликемического контроля.

Конфликт интересов

Исследование IDMPs является глобальным эпидемиологическим наблюдательным регистром, который был создан и поддерживается компанией Санофи-Авентис. Авторы статьи были

участниками исследования либо принимали участие в работе экспертного совета, проведенной по его результатам. Анализ, представленный в данной статье, проведен при участии медицинского советника компании Санофи-Авентис Украина А. Костюкевич. Других потенциальных конфликтов интересов, относящихся к данной публикации, не отмечено. Авторы статьи благодарят всех участников регистра в Украине за отличную работу и все усилия, направленные на получение наиболее достоверных и точных данных.

Выводы

Сравнительный анализ результатов проведенной в 2011 и 2014 годах в Украине Международной наблюдательной программы по изучению ведения пациентов с сахарным диабетом (IDMPs) показал, что уровень достижения целевого значения гликированного гемоглобина был низким (15,45% больных достигли цели лечения в 2011 году) с тенденцией к ухудшению в 2014 году (13,1% больных достигли цели лечения). Обе волны исследования показали, что пациенты с СД2, которые получали только ПССП, достигали лучшего контроля гликемии. Необходимо отметить, что критически мало пациентов достигали глобальной цели лечения СД (целевых показателей АД, гликемии и липидного профиля). В связи с этим неудивительны высокие цифры распространенности микро- и макрососудистых осложнений среди пациентов как в 2011, так и в 2014 годах. Анализ охвата обучением в школах самоконтроля пациентов с СД показал недостаточный его уровень, что, безусловно, отразилось на количественных и качественных показателях оценки результативности процесса обучения: редком проведении самоконтроля, неумении пациентами самостоятельно откорректировать дозу инсулина. Важным моментом является также анализ частоты гипогликемических состояний на фоне лечения СД. Более низкий процент гипогликемических состояний во всех группах пациентов в 2014 году может быть связан с использованием более современных сахароснижающих препаратов, например ингибиторов ДПП-4 и аналогов инсулина, что, несомненно, является положительным моментом. Однако более низкая частота гипогликемических состояний может быть и отражением плохой компенсации СД. Можно предположить, что цель гликемического контроля $HbA1c < 7\%$ с большей вероятностью достижима именно на современных сахароснижающих препаратах, так

как интенсификация терапии менее опасна и не сопряжена с высоким риском гипогликемических состояний, которые являются одним из существеннейших барьеров для достижения хорошей компенсации.

Нельзя не отметить, что значительные изменения произошли в маршруте ведения пациентов с СД2. На врачей общей практики (семейные врачи) была возложена роль первичного контакта, подразумевающая установление диагноза и назначение таблетированной сахароснижающей терапии пациентам с СД2. Достаточная подготовка у врачей общей практики, а также соблюдение требований протокола ведения пациентов в отношении целей терапии и сроков ее достижения отсутствовали. Учитывая, что выявляемость СД низка, и диагноз устанавливается достаточно поздно, когда имеют место выраженная дисгликемия и микрососудистые осложнения, факт, что пациент попадает к специалисту-эндокринологу со значительной задержкой, безусловно, отразился на достижении гликемического контроля нашими больными СД.

Резюмируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что существует острая необходимость в некоторых последовательных действиях, среди которых:

- системное обучение семейных врачей диагностике и тактике ведения пациентов с СД с установлением целевых уровней гликированного гемоглобина, артериального давления, липидов крови (включение показателей в формулировку диагноза);
- обязательное информирование пациентов об их индивидуальных уровнях вышеперечисленных показателей и сроках их достижения;
- улучшение взаимодействия семейных врачей и специалистов-эндокринологов для своевременной интенсификации лечения в случае необходимости;
- стандартизация обучения больных СД в школах самоконтроля, а также стандартизация обследования больных СД, основанная на алгоритмах унифицированных клинических протоколов оказания медицинской помощи больным СД1 и СД2, утвержденных МЗ Украины;
- обязательным условием является создание, а также активное практическое внедрение регистра больных СД с использованием данных о течении заболевания, наличии и характере осложнений, виде сахароснижающей терапии,

данных лабораторных и инструментальных обследований;

- стандартизация обучения инструкторов школ самоконтроля, введение штатных единиц с соответствующей оплатой и единым планом подготовки и активное вовлечение медицинских сестер в процесс обучения пациентов.

Активное участие всех вовлеченных в ведение пациентов с СД сторон в работу по изменению нынешней ситуации с гликемическим контролем в Украине действительно крайне необходимо. Данные IDMPs могут послужить важной основой для дальнейшего анализа и последующих шагов по изменению ситуации. Существует насущная потребность в такого рода исследованиях для Украины, где на сегодняшний день наблюдается большой разрыв между существующей практикой ведения пациентов с СД и научно-практическими рекомендациями.

Список использованной литературы

1. International Diabetes Federation Diabetes Atlas 5th Edition. — 2011.
2. Zimmet P. The burden of type 2 diabetes: are we doing enough? / P. Zimmet // Diabetes Metabolism. — 2003. — Vol. 29. — P. 6S9-6S18.
3. Zimmet P. Global and societal implications of the diabetes epidemic / P. Zimmet, K.G.M.M. Alberti, J. Shaw // Nature. — 2001. — Vol. 414. — P. 782-787.
4. International Diabetes Federation website <http://www.idf.org>. Facts & Figures. Did you know?. Accessed on 03/13/03.
5. Winer N. Epidemiology of diabetes / N. Winer, R. James, M.D. Sowers // J. Clinical Pharmacol. — 2004. — Vol. 44, № 4. — P. 397-405.
6. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus / The DCCT Research Group, Bethesda, Maryland // N. Eng. J. Medicine. — 1993. — Vol. 329. — P. 977-986.
7. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications with patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) / UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group // The Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837-853.
8. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. — 2015. — Vol. 38. — P. 140-149.
9. Mottur-Pilson C. Physician explanations for failing to comply with «best practices» / C. Mottur-Pilson, V. Snow, K. Bartlett // Eff. Clin. Pract. — 2001. — Vol. 4. — P. 207-213.
10. Why don't physicians follow clinical practices guidelines? A framework of improvement / M.D. Cabana, C.S. Rand, N.R. Powe [et al.] // JAMA. — 1999. — Vol. 282, № 15. — P. 1458-1465.
11. Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus / Diabetes Epidemiology Research International Group // Diabetes. — 1998. — Vol. 37, № 8. — P. 1113-1119.
12. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies / E. Von Elm, D.G. Altman, M. Egger [et al.] // BMJ. — 2007. — Vol. 335. — P. 806-808.

(Надійшло до редакції 13.11.2015 р.)

Досягнення цілей лікування пацієнтами із цукровим діабетом в Україні. Результати Міжнародного дослідження з вивчення практики ведення цукрового діабету (IDMPS)

М.Д. Тронько¹, Л.К. Соколова¹, М.В. Власенко²,
А.А. Костюкевич³

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

² Вінницький Національний медичний університет ім. П.І. Пирогова

³ ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»

Резюме: Обґрунтування та мета. Ускладнення ЦД становить одну з основних причин смерті в Україні. Метою даного аналізу було вивчення характеристик ведення пацієнтів із ЦД в Україні, а також досягнення ними цілей лікування. **Методи.** Проаналізовано дані українських пацієнтів із ЦД1 і ЦД2, включених до 5 та 6-ї хвилі Міжнародного дослідження з вивчення практики ведення цукрового діабету (International Diabetes Management Practices Study, IDMPS). **Результати.** В Україні 592 пацієнти із ЦД було включено до дослідження 2011 року (5-а хвиля IDMPS) і 600 пацієнтів — 2014 року (6-а хвиля IDMPS). 2011 року (5-а хвиля IDMPS) 202/353 (57,2%) пацієнтів із ЦД2 отримували лише пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗП), 58/353 (16,4%) — лише інсулін, 91/353 (25,8%) — ПЦЗП та інсулін, 2/353 (0,6%) — дієту та фізичні навантаження. Переважна більшість пацієнтів із ЦД1 (95,5%) отримували інсулін і 4,5% — інсулін у поєднанні з ПЦЗП. 2014 року (6-а хвиля IDMPS) 176/389 (45,2%) пацієнтів із ЦД2 отримували лише ПЦЗП, 85/389 (21,9%) — лише інсулін, 127/389 (32,6%) — ПЦЗП та інсулін, 1/389 (0,3%) — дієту та фізичні навантаження. Переважна більшість пацієнтів із ЦД1 (99,1%) 2014 року отримували інсулін і 0,9% — інсулін у поєднанні з ПЦЗП. Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) 2011 року принаймні 1 раз визначався у 97,5% пацієнтів із ЦД1 та у 85,3% пацієнтів із ЦД2. 2014 року рівень HbA1c принаймні 1 раз визначався у 98,6% пацієнтів із ЦД1 та у 95,3% пацієнтів із ЦД2. У 5-й хвилі IDMPS лише 15,5% пацієнтів із ЦД1 і 15,4% пацієнтів із ЦД2 досягли рекомендованого показника HbA1c <7%. Ті з пацієнтів із ЦД2, які отримували лише ПЦЗП, досягали ліпшого контролю глікемії. У 6-й хвилі IDMPS лише 13,5% пацієнтів із ЦД1 і 12,8% пацієнтів із ЦД2 досягли рекомендованого показника HbA1c <7%. Ті з пацієнтів із ЦД2, які отримували лише ПЦЗП, досягали ліпшого контролю глікемії (24,5% пацієнтів із HbA1c <7%) порівняно з пацієнтами, які отримували ПЦЗП та інсулін (4,8%) або лише інсулін (1,3%).

Ключові слова: цукровий діабет, лікування, цілі лікування.

Achieving the goals in treatment of patients with diabetes mellitus in Ukraine. Results of the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS)

M.D. Tronko¹, L.K. Sokolova¹, N.V. Vlasenko²,
A.A. Kostukevich³

¹ State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

² National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

³ LLC «sanofi-aventis Ukraine»

Summary: Rationale and purpose. Complications of diabetes mellitus are one of the main causes of lethality in Ukraine. The aim of this analysis was to study the characteristics of management of patients with diabetes mellitus (DM) in Ukraine and to achieve their goals of treatment. **Methods.** The authors have analyzed the data on Ukrainian patients with T1DM and T2DM included in the 5th and 6th wave of the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). **Results.** In Ukraine, 592 patients with DM were included in the 2011 study (5th wave of IDMPS) and 600 patients in 2014 (6th wave of IDMPS). In 2011 (5th wave of IDMPS) 202/353 (57.2%) patients with T2DM were treated with oral hypoglycemic agents (OHGA) only; 58/353 (16.4%) only with insulin; 91/353 (25.8%) received OHGA and insulin; 2/353 (0.6%) were on diet and exercise. The vast majority of patients with T1DM (95.5%) received insulin and 4.5% insulin in combination with OHGA. In 2014 (6th wave of IDMPS) 176/389 (45.2%) patients with T2DM were treated only with OHGA; 85/389 (21.9%) only with insulin; 127/389 (32.6%) received OHGA and insulin; 1/389 (0.3%) were on diet and exercise. The vast majority of patients with T1DM (99.1%) in 2014 received insulin and 0.9% insulin in combination with OHGA. The level of glycated hemoglobin (HbA1c) in 2011 was tested at least once in 97.5% of patients with T1DM and in 85.3% of T2DM patients. In 2014, HbA1c level was tested at least once in 98.6% of patients with T1DM and in 95.3% of T2DM patients. In the 5th wave of IDMPS only 15.5% of patients with T1DM and 15.4% of patients with T2DM achieved the recommended rate of HbA1c <7%. Those patients with T2DM who received only OHGA achieved a better glycemic control. In the 6th wave of IDMPS only 13.5% of patients with T1DM and 12.8% of patients with T2DM achieved the recommended rate of HbA1c <7%. Those patients with T2DM who received only OHGA achieved a better glycemic control (24.5% of patients with a HbA1c <7%) compared with patients who were treated with OHGA and insulin (4.8%) or only insulin (1.3%).

Keywords: diabetes mellitus, treatment, treatment goals.

Порушення обміну сечової кислоти як метаболічний прояв фенотипу ожиріння у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу (частина 1)

**Н.М. Гуріна,
В.В. Корпачев,
А.А. Шупрович,
О.В. Корпачева-Зінич,
Н.М. Кушнарева**

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

Резюме. Відомо, що поширеним проявом синдрому інсулінорезистентності (ІР) у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є порушення обміну сечової кислоти (СК), яке часто асоціюється із загальним та/або абдомінальним ожирінням (АО). Обстежених 74 чоловіків, хворих на ЦД2, розподілили на 5 груп залежно від рівня СК у сироватці крові (нормоурикемія — НУ або гіперурикемія — ГУ), а також від наявності загального ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²) і типу розподілу жиру (АО визначали за співвідношення окружностей талії та стегон $\geq 0,95$). Групи пацієнтів з ожирінням, що доповнювалось АО, відносно високим рівнем інсуліну, значним ступенем ІР, нами віднесено до фенотипу «ЦД з ожирінням» (або аліментарно-кінетичного). У хворих без ожиріння, в яких було відсутнє значне підвищення рівня інсуліну та НОМА-ІР, визначено інший фенотип — «діабет худих». Характерною ознакою для обох фенотипів ЦД, незалежно від індексу маси тіла й типу розподілу жиру, була гіперпродукція СК, що супроводжувалась або високим кліренсом і фракційною екскрецією СК (що забезпечувало НУ), або зниженою екскрецією СК, що призводило до ГУ. Фенотип «ЦД2 з ожирінням» за наявності АО у групах пацієнтів з однаковими рівнями урикемії асоціювався з вищими рівнями інсулінемії та ступенями ІР, а також зі змінами ліпідного спектра порівняно з відповідними показниками у групах хворих із фенотипом «ЦД2 без ожиріння». Лише у чоловіків із гіперурикемією без ожиріння виявлено значне зниження індексу реутилізації пуринів, що відповідає зниженню активності ферменту гіпоксантингуанінфосфори бозилтрансферази (ГГФРТ), який запобігає деградації пуринів з утворенням СК.

Отримані дані дозволили дійти висновку, що переважні механізми розвитку порушень пуринового та ліпідного обміну в обстежених пацієнтів різнились залежно від фенотипу. Так, у пацієнтів з ожирінням гіперпродукція СК, гіпертригліцеридемія та низький рівень ЛПВЩ могли зумовлюватись відносно високим рівнем інсуліну, відомого як стимулятор ліпогенезу, підвищення ТГ та антиурикозуричний агент. У пацієнтів без ожиріння підвищення продукції СК можна пояснити посиленням катаболізму пуринів, що не асоціювалось із підвищенням інсулінемії, але могло бути зу-

* 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

Оригінальні дослідження

мовлено активізацією розпаду пуринів на тлі порушення їх реутилізації (у зв'язку з дефіцитом ГГФРТ), що можливо під впливом гормонів стресу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, обмін сечової кислоти, ожиріння, чоловіки, фенотип.

Надмірне збільшення маси тіла будь-якої людини вказує, що споживання енергії збільшено або фізична активність не відповідає рівню, необхідному для даної особи. У зв'язку з тим, що серед населення багатьох країн сьогодні спостерігається справжня «епідемія» надмірної маси тіла, у сучасній літературі дедалі частіше використовується термін «фенотип ожиріння», який включає не лише зовнішні прояви (надмірна маса тіла, абдомінальний тип розподілу жиру), а й тісно пов'язані з ними порушення метаболізму (дисліпідемія, порушення толерантності до вуглеводів, гіперурикемія, зниження загального обміну тощо). Загальним підґрунтям цих порушень вважають стан інсулінорезистентності (ІР), коли розвиваються множинні компенсаторні зміни, які можуть призвести до подальшого гормонально-метаболічного дисбалансу в усьому організмі, названого «синдромом інсулінорезистентності». Порушення гормонального балансу охоплюють неадекватну секрецію та периферичну рецепцію інсуліну, стероїдних гормонів (кортикостероїдів, статевих стероїдів та їх попередників), зміни концентрації біологічно активних регуляторних молекул (цитокінів, ростових чинників, ейкозаноїдів, лептину тощо). Гормонально-метаболічні зсуви за синдрому ІР часто провокують розвиток серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) і його ускладнень [10, 13, 16].

Відомо, що ожиріння, навіть за наявності родинної схильності, не завжди проявляється фенотипово. Для цього необхідно певне поєднання внутрішніх і зовнішніх чинників, що формують кінцевий фенотип організму. Виділяють так звані фенотипи ожиріння за зовнішнім виглядом: гіноїдний — розподіл жирової тканини переважно в стегново-сідничній зоні («тип груші»); андроїдний — розподіл жирової тканини у ділянці живота («тип яблука») [8], проте не в усіх огрядних людей проявляються метаболічні чинники ризику, і навпаки, не всі люди без ожиріння виявляються метаболічно здоровими. Це спостереження привело до виділення в межах «фенотипу ожиріння» залежності від наявності або відсутності інших ознак синдрому ІР підтипів «мета-

болічно здоровий» і «метаболічно нездоровий», які можуть супроводжуватися наявністю ожиріння або нормальною масою тіла [12].

Відомо, що надлишок абдомінальної жирової тканини, навіть у людей без загального ожиріння, є важливим чинником ризику метаболічних розладів, до яких належить ЦД 2-го типу. Крім порушення обміну глюкози у вигляді гіперглікемії натще, у різних осіб із ЦД2 спостерігається неоднаковий набір інших компонентів синдрому ІР, зокрема ці хворі можуть відрізнятися за ступенем ожиріння та характером розподілу жиру залежно від фенотипу організму або конституційного типу. Причому загальне ожиріння або нормальна маса тіла можуть комбінуватися з переважанням або абдомінальної, або підшкірної жирової тканини, які, у свою чергу, різняться за своїми метаболічними властивостями та чутливістю до дії гормонів.

Для багатьох хворих на ЦД2 характерний один із варіантів патологічних фенотипів, який вписується до комплексу ознак синдрому ІР і може бути названий «аліментарно-кінетичним» (а точніше — гіпераліментарно-гіпокінетичним). Його підґрунтя є порушення рівноваги між поглинанням і витрачанням енергії, що супроводжується відкладанням ліпідів у жирових депо, тобто ожирінням, ІР, компенсаторною гіперінсулінемією [3]. Інший фенотип можна умовно назвати «діабетом худих», коли ІР і порушення вуглеводного та ліпідного обміну можуть бути асоційованими не з ожирінням і гіперінсулінемією, а з порушенням кількості стресових/антистресових і контрінсулінових гормонів. В обох випадках метаболічні порушення посилюються за наявності дисбалансу чоловічих і жіночих статевих гормонів, надто в пострепродуктивний період.

Очевидно, що різниця між особами з ожирінням та без ожиріння полягає в особливостях ліпідного обміну — транспортуванні, утилізації та депонуванні ліпідів, що визначаються ступенем ІР периферичних тканин, рівнями інсуліну, лептину, катехоламінів і статевих стероїдів, з якими, у свою чергу, асоційовано процеси ліполізу та ліпогенезу, обміну пуринів, утворення та екскреції СК.

За ЦД2 має місце дисметаболізм головних енергетичних субстратів — вуглеводів і ліпідів, розвиваються гіперглікемія, дисліпідемія, порушення обміну білків і нуклеотидів. Тісний взаємозв'язок порушення вуглеводного, ліпідного та пуринового обмінів пояснюється, зокрема, тим, що за умов погіршення засвоєння глюкози посилюються альтернативні шляхи її метаболізму, насамперед пентозофосфатний цикл, в якому утворюються рибозо-5-фосфат і відновлений НАДФ. Останні стимулюють процеси синтезу *de novo* жирних кислот (ліпогенез) і пуринових основ. Катаболізм «зайвих» пуринів призводить до утворення надлишку сечової кислоти, що спричиняє такі серйозні наслідки, як гіперурикемія («безсимптомна» або з проявом подагри), прооксидантний і прозапальний статус, ураження ендотелію судин із підвищенням кардіометаболічного ризику, ураження нирок, активація симпато-адреналової системи [10, 14].

Підвищення продукції СК є однією з ознак ІРС, на яку зрідка звертають увагу, доки це метаболічне порушення не доходить до стадії утворення уратних відкладень, які уражують нирки та суглоби. Подібно до глюкози, СК є нормальним компонентом плазми крові, що виконує певні фізіологічні функції. Зокрема, урати, завдяки своїй гетероциклічній структурі, можуть вловлювати вільні радикали, захищати білки та ліпіди від перекисного ушкодження та неферментативного глікування, а також утворювати хілатні комплекси зі «шкідливими» іонами Fe^{3+} . Проте за умов перевищення певної концентрації в біологічних рідинах СК починає замість антиоксидантних властивостей справляти прооксидантну дію, сприяючи окисленню ЛПНЩ та ураженню ендотелію судин. Це парадоксальне явище дістало назву «антиоксидантно-прооксидантного човника» («antioxidant-prooxidant shuttle») [7, 9]. У процесі посиленого утворення СК у ксантиноксидазній реакції також генеруються вільні радикали. Тому гіперурикемію (ГУ) можна розглядати як стан підвищеного ризику оксидативного стресу, що, зокрема, сприяє ушкодженню β -клітин підшлункової залози, які мають відносно низький антиоксидантний потенціал [2].

Крім продукції СК, у регуляції рівня уратів у сироватці крові важливу роль відіграє їх виділення із сечею, яке визначається швидкістю клубочкової фільтрації (секреції) та зворотної

абсорбції (реабсорбції) уратів. На ці процеси справляє вплив низка чинників, пов'язаних, з одного боку, з гіпоталамо-гіпофізарною та симпато-адреналовою системами, з іншого — зі станом ендотелію периферичних і ниркових судин, і всі ці чинники суттєвим чином залежать саме від фенотипових особливостей. Розвиток у пацієнтів діабетичної нефропатії далі поглиблює вже наявні прояви діабетичної дисліпідемії (гіпертригліцеридемію та зниження рівня ЛПВЩ) [5].

У цілому, хоча порушення вуглеводного, ліпідного та пуринового обміну за умов ЦД2 тісно пов'язано між собою, конкретні прояви цих порушень в окремих осіб можуть різнитися, приводячи до розвитку комплексу фенотипових ознак, які можуть виявлятися за результатами клініко-лабораторного обстеження [4, 7]. Таке обстеження дозволяє виявити переважні гормонально-метаболічні механізми в патогенезі захворювання та визначити ефективні шляхи корекції даних порушень. Встановлення фенотипових ознак у кожного пацієнта має допомогти віднести його до когорти, яка потребує певного фармакотерапевтичного підходу [16].

Метою даної роботи було вивчення особливостей обміну СК у чоловіків із ЦД2 залежно від фенотипових особливостей, а саме від величини та локалізації жирових відкладень.

Матеріали та методи

Обстежено 74 хворих на ЦД2 чоловіків віком від 45 до 69 років, які проходили лікування у відділенні клінічної фармакології ДУ «ІЕОР» за період з 2009 по 2014 рік. До дослідження не включали хворих із вираженими стадіями діабетичної нефропатії (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв, альбумінурія >2 г/добу).

Характеристика хворих на ЦД2 включала загальне клінічне обстеження, визначення антропометричних характеристик: індексу маси тіла (ІМТ) і співвідношення окружностей талії та стегон (ОТ/ОС), систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ), біохімічних показників: глікемії натще, концентрації інсуліну і тестостерону в сироватці крові. Проводили розрахунок коефіцієнта інсулінорезистентності (НОМА-ІР) [10], визначення показників обміну СК: урикемії, добової екскреції СК із сечею, кліренсу СК і креатиніну (за допомогою наборів «Філісит діагностика», Україна).

Оригінальні дослідження

Розрахунковим методом встановлювали фракційну екскрецію або індекс елімінації уратів (ІЕУ), зниження якого відповідає підвищенню канальцевої реабсорбції розчинних солей СК. ІЕУ визначали за співвідношенням кліренсів СК і креатиніну $\times 100\%$ [6].

Індекс реутилізації пуринів (ІРП), що відображає активність ферменту реутилізації пуринів ГГФРТ, розраховували за формулою: $ІРП = 1 - [СК \text{ у сечі, ммоль/л} / \text{креатинін у сечі, ммоль/л}]$. Зниження цього індексу відповідає зменшенню активності ферменту ГГФРТ; величини нижче від 0,5 розглядають як ознаку часткового дефіциту активності ГГФРТ [6].

Критерієм для оцінки урикемії та екскреції СК у хворих були прийняті норми для чоловіків: нормоурикемію (НУ) констатували за концентрації СК у сироватці крові 260-450 мкмоль/л, гіперурикемію (ГУ) — за $СК \geq 450$ мкмоль/л. Нормальні величини кліренсу СК — 5-7 мл/хв, креатиніну у сироватці крові — 80-115 мкмоль/л, кліренсу креатиніну — 70-200 мл/хв [6].

Наявність і тип ожиріння визначали згідно з критеріями ВООЗ для метаболічного синдрому: за $ІМТ < 29,9 \text{ кг/м}^2$ вважали, що хворі не мають ожиріння, що позначали як нормальну масу тіла (НМТ). Наявність загального ожиріння встановлювали за $ІМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$. Відношення $ОТ/ОС \geq 0,95$ — критерій встановлення ожиріння абдомінального типу у чоловіків. У 41 з обстежених пацієнтів проведено визначення концентрації ліпідних фракцій сироватки крові: загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартного пакету аналізу Excell із використанням критерію Стьюдента. Різницю показників і коефіцієнт кореляції вважали вірогідними за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Із даних літератури випливає, що перевищення порогової фізіологічної концентрації СК у сироватці крові знаменує початок певних патологічних процесів в організмі, у зв'язку з чим стани НУ та ГУ якісно різняться. Проте порушення пуринового обміну починається раніше, ніж виникає ГУ, і може бути виявлене шляхом дослідження екскреції та кліренсу уратів. Залеж-

но від співвідношення продукції та екскреції СК це порушення може проявлятися у вигляді гіперекскреторної нормоурикемії або гіперурикемії, причому різні ступені ожиріння та характер розподілу жиру трапляються в обох випадках. За нашими даними, гіперпродукція СК є характерною для більшості хворих на ЦД2 (до 80%), навіть у випадку нормального рівня СК у крові [1]. Слід зауважити, що висока екскреція уратів із сечею, хоча й підтримує нормоурикемічний стан, проте є небезпечним чинником, який сприяє розвитку ураження ниркових структур солями сечової кислоти, уролітіазу, тубулоінтерстиціального нефриту, діабетичної нефропатії.

Ми зробили спробу дослідити, які конституційні та метаболічні особливості у чоловіків, хворих на ЦД2 (зокрема, величина та локалізація жирових відкладень, особливості ліпідного спектра сироватки крові), можуть бути пов'язаними з посиленням продукції СК і зростанням урикемії понад поріг фізіологічної норми.

Із цією метою обстежених 74 хворих на ЦД2 розподілили на групи залежно від значення трьох змінних: рівня СК у сироватці крові (НУ або ГУ), ступеня загального ожиріння (наявність або відсутність ожиріння за показником ІМТ); типу розподілу жиру (наявність або відсутність абдомінального ожиріння за відношенням $ОТ/ОС$).

У результаті було сформовано 5 груп: 3 групи з НУ і 2 групи з ГУ, з різними типами розподілу жиру (**табл. 1**): група 1 (НУ + НМТ без абдомінального ожиріння) — 6 хворих, група 2 (НУ + НМТ + абдомінальне ожиріння) — 12 хворих, група 3 (НУ + ожиріння + абдомінальне ожиріння) — 23 хворих, група 4 (ГУ + НМТ без абдомінального ожиріння) — 6 хворих, група 5 (ГУ + ожиріння + абдомінальне ожиріння) — 17 хворих.

Групу 1, в якій усі три показники були у межах норми, використано як групу порівняння.

Таблиця 1 демонструє, що серед обстежених нормальні показники обміну СК визначались

Таблиця 1. Розподіл обстежених чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу, на групи залежно від урикемії та типу ожиріння

	Нормальна маса тіла	Ожиріння	Абдомінальне ожиріння
Нормоурикемія	Група 1 (n=6)	-	АО -
	Група 2 (n=12)	Група 3 (n=23)	АО +
Гіперурикемія	Група 4 (n=6)	-	АО -
	-	Група 5 (n=17)	АО +

лише у хворих із НМТ без абдомінального ожиріння (група 1). Водночас виявлено декілька випадків гіперурикемії за відсутності як загального, так і абдомінального ожиріння (група 4), що вказує на вплив інших механізмів, крім наслідків ожиріння, які можуть стимулювати продукцію СК. Оскільки наявність загального ожиріння у хворих на ЦД2, незалежно від рівня СК, завжди було пов'язано з абдомінальним розподілом жиру, у нашій вибірці відсутні групи «АО-» за ожиріння.

Між досліджуваними групами не було вірогідної різниці за віком хворих, тривалістю захворювання, глікемією натще ($p > 0,05$). Середній рівень креатиніну в сироватці крові та кліренс креатиніну (швидкість клубочкової фільтрації — ШКФ) в усіх групах були у межах фізіологічної норми, що свідчить про відсутність значного порушення ниркової функції. ШКФ було підвищено в двох групах із НУ (до $150,0 \pm 21,31$ мл/хв і $173,1 \pm 17,02$ мл/хв у групах 2 і 3 відповідно) порівняно з рештою груп, що вказує на стан ниркової гіперфільтрації.

Порівняння характеристик обміну СК (табл. 2) засвідчило, що група 1 вирізнялася найнижчими показниками добової екскреції та кліренсу СК, які характеризують відповідно добову продукцію СК і швидкість її виділення з організму як наближені до норми.

Водночас відзначимо, що група 1 відрізнялась від решти груп значно нижчими рівнем інсуліну та ступенем ІР, хоча порушення обміну глюкози й АГ у цих хворих мали місце. У групі 1 показники ліпідного спектра були близькими до нормальних величин (табл. 3), тобто за відсутності

ожиріння, АО та ГУ ліпідний обмін у хворих на ЦД2 потерпав мінімально.

Група 2 відрізнялась від групи 1 наявністю АО, що супроводжувалось зростанням урикемії, збільшенням добової екскреції уратів (відображає продукцію СК) на тлі вищих рівнів інсуліну та НОМА-ІР ($p < 0,05$). НУ у цих хворих забезпечувалась надзвичайно високим кліренсом СК ($17,04 \pm 2,66$ мл/хв, норма — 7 мл/хв). Посилення утворення пуринів у групі 2 може бути пов'язано із синтезом надлишку пуринових основ, які стимулюють такі чинники, як АО, ІР і відносно високий рівень інсуліну, що можуть привести до активації пентозофосфатного циклу з утворенням НАДФН — ключового продукту у синтезі пуринів.

У хворих групи 3, в яких до АО додалось загальне ожиріння, спостерігались найбільші рівні інсуліну ($13,46 \pm 1,10$ мкОд/мл) і НОМА-ІР ($5,48 \pm 0,57$). Стимульована інсуліном надмірна продукція СК компенсувалась високим кліренсом ($13,36 \pm 1,33$ мл/хв) на тлі вираженої ниркової гіперфільтрації (кліренс креатиніну $173,1 \pm 17,02$ мл/хв), що забезпечило нормальні показники урикемії. На підставі цих даних фенотип хворих групи 3 можна віднести до аліментарно-кінетичного зі збереженою функцією нирок щодо екскреції СК.

Для хворих обох груп із вираженою ГУ (групи 4 і 5) характерним було зниження ниркової екскреції уратів, яка залежить від ступеня ураження нирок. У групі 5 ГУ супроводжувалась максимальним числом ознак синдрому ІР: загальним й абдомінальним ожирінням, найвищим ступенем ІР ($5,36 \pm 0,53$), відносно високою

Таблиця 2. Показники обміну сечової кислоти, рівнів інсуліну та тестостерону у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, залежно від урикемії та розподілу жиру ($n=74$, $M \pm m$)

Група	СК сиров., мкмоль/л	СК сечі, ммоль/ добу	Кліренс СК, мл/хв	Фракційна екскр. СК, од.	ІРП, од.	Інсулін, мкОд/мл	НОМА-ІР	Тестостерон загальн., нмоль/л
1) НМТ без АО ($n=6$)	$310,03 \pm 12,01$	$4,36 \pm 0,48$	$9,48 \pm 0,94$	$12,12 \pm 1,25$	$0,65 \pm 0,04$	$4,20 \pm 0,71$	$1,42 \pm 0,37$	$13,56 \pm 1,21$
2) НМТ+АО ($n=12$)	$356,89 \pm 11,18^*$	$8,00 \pm 1,21^*$	$17,04 \pm 2,60^*$	$13,12 \pm 1,42$	$0,65 \pm 0,04$	$7,41 \pm 0,63^*$	$2,73 \pm 0,24^*$	$13,09 \pm 1,27$
3) ОЖ+АО ($n=23$)	$375,3 \pm 10,80^*$	$7,21 \pm 0,72^*$	$13,36 \pm 1,33^*$	$7,77 \pm 0,53^{**}$	$0,77 \pm 0,03^{**}$	$13,46 \pm 1,10^{**}$	$5,48 \pm 0,57^{***}$	$14,16 \pm 1,47$
4) НМТ без АО ($n=6$)	$553,5 \pm 16,23^{**}$	$4,55 \pm 0,60^{**}$	$5,65 \pm 0,63^{**}$	$6,00 \pm 1,17^{**}$	$0,55 \pm 0,02^{**}$	$8,21 \pm 0,29^{**}$	$3,23 \pm 0,29^{***}$	$14,02 \pm 1,02$
5) ОЖ+АО ($n=17$)	$543,0 \pm 15,56^{**}$	$6,48 \pm 0,63^{**}$	$8,33 \pm 1,01^{**}$	$6,95 \pm 0,80^{**}$	$0,76 \pm 0,03^{**}$	$13,43 \pm 1,41^{**}$	$5,36 \pm 0,53^{***}$	$11,02 \pm 0,83^{**}$

Примітка: * — вірогідна різниця з показником групи 1 ($p < 0,05$); ** — вірогідна різниця з показником групи 2 ($p < 0,05$); *** — вірогідна різниця з показником групи 3 ($p < 0,05$); **** — вірогідна різниця з показником групи 4 ($p < 0,05$).

Оригінальні дослідження

інсулінемією ($13,43 \pm 1,41$ мкОд/мл), артеріальною гіпертензією ($161/89$ мм рт. ст.). Високі показники стимульованої інсуліном продукції СК на тлі низького кліренсу СК, очевидно, спричинили підвищення концентрації СК у крові цих пацієнтів.

Той факт, що в обох групах із ГУ (групи 5 і 4) зафіксовано нижчі показники фракційної екскреції СК, ніж у групах 1 і 2 без ГУ, свідчить, що чинником акумуляції СК у крові може бути висока реабсорбція уратів у ниркових каналцях, яку характеризує показник фракційної екскреції СК (або індекс елімінації уратів). Можна припустити, що розвиток ГУ у чоловіків з ожирінням пов'язано з надмірною продукцією СК, стимульованою абдомінальним ожирінням та відносно високими концентраціями інсуліну, який справляє гіпоурикозуричний ефект. Виявлена в групі 5 пряма кореляційна залежність концентрації СК у крові з індексом ОТ/ОС ($r=0,43$; $p<0,05$) вказує на те, що наявність АО може бути пов'язано зі стимулюванням утворення СК.

В обох обстежених гіперурикемічних групах було відзначено АГ (відповідно $173/98$ мм рт. ст. і $161/89$ мм рт. ст.), яку деякі автори частково пов'язують із впливом високих концентрацій СК, що викликають ендотеліальну дисфункцію, порушення ниркової фільтрації, стимулюють симпатичну нервову систему.

Лише для групи 4 було характерно значне зниження ІРП. Зменшення даного показника характеризує часткову інактивацію ГГФРТ — ключового ферменту так званого «шляху збереження пуринів», який протидіє деградації пуринів та їх окисленню до кінцевого продукту — СК. Отже, у цій групі можна говорити про підвищення продукції СК внаслідок посилення розпаду пуринів, який може бути зумовлений катаболічною дією катехоламінів, на відміну від груп із більшою інсулінемією, що стимулює ана-

болічні процеси синтезу пуринів та їх реабсорбції в нирках.

Загальною рисою хворих із НУ або ГУ, в яких наявно одночасно загальне ожиріння та АО (групи 3 і 5), була гіперпродукція СК на тлі відносно високих рівнів інсуліну та НОМА-ІР. У цих групах урикемія (висока в групі 5 або у межах норми в групі 3) залежала від здатності нирок виводити надмір утвореної в організмі СК, що відображається різницею показників кліренсу креатиніну та СК (високий у групі 3 або нижчий у групі 5).

Дослідження показників ліпідного спектра (табл. 3) показало, що серед пацієнтів із гіперекскреторною НУ (групи 2, 3) наявність АО асоціювалася з підвищенням рівнів ТГ і ЛПНЩ і зниженням вмісту ЛПВЩ порівняно з групою 1 ($p<0,05$). Причому наявність загального ожиріння (група 3) не викликала вірогідного зростання показників урикемії та ліпідних фракцій крові порівняно з групою 2 ($p>0,05$). Отже, гіперпродукція СК і порушення ліпідного спектра у хворих із НУ скоріше може бути пов'язано не із загальним ожирінням, а з надлишком абдомінальної жирової тканини.

В обох групах пацієнтів із ГУ (4 і 5) спостерігались найвищі рівні ТГ (відповідно $4,80 \pm 0,23$ ммоль/л і $3,32 \pm 0,3$ ммоль/л) і ЛПНЩ, найнижчі рівні ЛПВЩ і високе співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ (одного з індексів атерогенності), що відомі як чинники ризику серцево-судинних ускладнень ЦД.

Різниця показників пуринового та ліпідного обміну між цими групами дозволила припустити, що вони належать до різних фенотипів. Якщо група 5 являла типову картину аліментарно-кінетичного фенотипу (загальне й абдомінальне ожиріння, ГУ, відносно високі рівні інсуліну та ступінь ІР, підвищені ТГ і ЛПНЩ, знижені ЛПВЩ), то група 4 (худі пацієнти з ГУ) від-

Таблиця 3. Показники ліпідного спектра сироватки крові чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, залежно від урикемії та розподілу жиру ($M \pm m$)

Група	ТГ, ммоль/л	ХС сиров. загальн., ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ/ЛПВЩ
1) НМТ без АО (n=6)	$1,36 \pm 0,17$	$4,90 \pm 0,32$	$3,35 \pm 0,24$	$1,38 \pm 0,03$	$2,42 \pm 0,34$
НОРМОУРИКЕМІЯ 2) НМТ+АО (n=12)	$2,49 \pm 0,34^*$	$6,00 \pm 0,32^*$	$4,32 \pm 0,35^*$	$1,07 \pm 0,04^*$	$4,13 \pm 0,40^*$
3) ОЖ + АО (n=23)	$2,82 \pm 0,22^*$	$5,89 \pm 0,42$	$4,61 \pm 0,30^*$	$0,97 \pm 0,10^*$	$4,74 \pm 0,43^*$
4) НМТ без АО (n=6)	$3,32 \pm 0,33^*$	$5,03 \pm 0,36$	$5,05 \pm 0,37^*$	$0,93 \pm 0,11^*$	$5,55 \pm 0,45^* \text{ *** }$
ППЕРУРИКЕМІЯ 5) ОЖ + АО (n=17)	$4,80 \pm 0,23^* \text{ *** }$	$5,67 \pm 0,61$	$4,96 \pm 0,34^* \text{ *** }$	$0,90 \pm 0,05^* \text{ ** }$	$5,51 \pm 0,41^* \text{ *** }$

Примітка: * — вірогідна різниця з показником групи 1 ($p<0,05$); ** — вірогідна різниця з показником групи 2 ($p<0,05$); *** — вірогідна різниця з показником групи 3 ($p<0,05$); **** — вірогідна різниця з показником групи 4 ($p<0,05$).

різнялась за механізмом розвитку ГУ, яка може виникати внаслідок посилення катаболізму пуринів на тлі вираженого зниження ниркової екскреції СК, але без значної стимуляції її продукції інсуліном та ІР.

Дві групи хворих із НМТ (2 і 4), у яких на тлі відносно низьких рівнів інсуліну та НОМА-ІР мали місце гіперпродукція СК і гіпертригліцеридемія, можна віднести до фенотипів, характерних для «діабету худих», коли порушення ліпідного та пуринового обмінів може асоціюватись як із віковим зниженням андрогенів (дисбаланс статевих гормонів), так і з активацією симпатичної нервової системи, утворенням стресових гормонів — адреналіну, кортизолу та посиленням катаболічних процесів.

Тобто, у зв'язку з різними фенотипами в групах 2, 4 і 3, 5 могли переважати різні механізми порушення балансу утворення та екскреції уратів. Можна припустити, що за умов ожиріння (групи 3 і 5) гіперпродукцію СК пов'язано з посиленням анаболічних процесів, які стимулюються високим рівнем інсуліну та вісцеральним ожирінням, тоді як екскрецію СК у цих групах знижено внаслідок викликаного інсуліном посиленої реабсорбції уратів, а кінцева урикемія залежить від стану ниркової функції. За відсутності ожиріння, коли переважають катаболічні процеси, утворення надлишку СК може бути зумовлено активацією деградації пуринів на тлі порушення їх реутилізації (у зв'язку з дефіцитом ГГФРТ), що стає можливим під впливом гормонів стресу.

Отже, у чоловіків, хворих на ЦД2, показники обміну СК (урикемія, добова та фракційна екскреція, кліренс, індекс реутилізації пуринів) і ліпідного спектра сироватки крові можуть бути біологічними маркерами порушення пуринового та ліпідного обміну, що поряд з антропометричними показниками (ступенем загального ожиріння та характером розподілу жиру) характеризують фенотипові особливості організму. Встановлення цих особливостей дає підстави визначити переважні механізми виникнення цих порушень і дозволяє визначити адекватні напрямки їх подальшої патогенетичної корекції.

Список використаної літератури

1. Взаємозв'язок ступеня ожиріння з порушенням обміну сечової кислоти при цукровому діабеті 2 типу з інсулінорезистентним синдромом / Н.М. Гуріна, О.В. Корпачева-Зинич,

- A.A. Shuprovich, V.M. Skybun // *Ендокринологія*. — 2011. — Т. 15, № 2. С. 192-204. (The relationship of obesity degree with metabolic uric acid disorders in type 2 diabetes with insulin resistance syndrome / N.M. Gurin, O.V. Korpacheva-Zynych, A.A. Shuprovich, V.M. Skybun // *Endocrinologia*. — 2011. — Vol. 15, № 2. — P. 192-204).
2. Двудликий янус біохімії: мочевая кислота — оксидант или антиоксидант? / Б. Галунска, Д. Паскалев, Т. Янкова, П. Чанкова // *Нефрологія*. — 2004. — Т. 8, № 4. — С. 25-31. (Two-faced Janus of biochemistry: uric acid — oxidant or antioxidant? / B. Galunska, D. Paskalev, T. Yankova, P. Chankova // *Nefrologia*. — 2004. — Vol. 8, № 4. — P. 25-31).
3. Корпачев В.В. Эволюция взглядов в диабетологии / В.В. Корпачев, О.В. Корпачева-Зинич. — К.: Книга-плюс, 2011. — 224 с. (Korpachev V.V. Evolution of opinions in diabetology / V.V. Korpachev, O.V. Korpacheva-Zynych. — Kniga-plus, 2011. — 224 p.).
4. Метаболический синдром: влияние нарушений пуринового обмена на его основные компоненты / Т.Н. Василькова, С.И. Матаев, Т.Н. Попова, О.В. Кушнерчук // *Бюл. СО РАМН*. — 2009. — № 1 (135). — С. 38-41. (Metabolic syndrome: effect of purine metabolism disorders on its general components / T.N. Vasil'kova, S.I. Mataev, T.N. Popova, O.V. Kushnerchuk // *Bul. SO RAMN*. — 2009. — № 1 (135). — P. 38-41).
5. Ожирение — фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом 2 типа / С.А. Савельева, А.А. Крячкова, К.О. Курумова [и др.] // *Сахарный диабет* — 2010. — № 2. — С. 45-46. (Obesity is risk factor of renal disorders in patients with type 2 diabetes mellitus / S.A. Savelieva, A.A. Kryachkova, K.O. Kurumova // *Sakharnii diabet*. — 2010. — № 2. — P. 45-46).
6. Руководство по клинической лабораторной диагностике / под ред. В.В. Меньшикова / М.: Медицина, 1982. — 576 с. (Guidelines for clinical laboratory diagnostics / pod red. V.V. Menshikova / — М.: Meditsina, 1982. — 576 p.).
7. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease / J.B. Meigs, P.W. Wilson, C.S. Fox [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, № 8. — P. 2906-2912.
8. Determinants of blood uric acid levels in a dyslipidemic Arab population / A.F. Meshaweh, Y. Jafar, M. Asem, A.O. Akanji // *Med Princ Pract.* — 2012. — Vol. 21, № 3. — P. 209-216.
9. Hayden M.R. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle / M.R. Hayden, S.C. Tyagi // *Nutr. Metab. (Lond)*. — 2004. — Vol. 1. — P. 10-308.
10. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. Matthews, J. Hosker, A. Rudenski, B. Naylor // *Diabetologia*. — 1985. — Vol. 28. — P. 412-419.
11. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) / E. Ferrannini, A. Natali, P. Bell [et al.]. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100, № 5. — P. 1166-1173.
12. Prevalence and clinical profile of metabolic obesity and phenotypic obesity in Asian Indians / L. Geetha, M. Deepa, R.M. Anjana, V. Mohan // *J. Diab. Sci. Technol.* — 2011ol. — V. 5, № 2. — P. 439-446.
13. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study / E. Bonora, S. Kiechl, J. Willeit [et al.] // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47, № 10. — P. 1643-1649.
14. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome / L.Y. Chen, W.H. Zhu, Z.W. Chen [et al.] // *J. Zhejiang. Univ. Sci. B*. 2007. — Vol. 8. — P. 593-598.
15. Santos C.X. Uric acid oxidation by peroxynitrite: Multiple reactions, free radical formation, and amplification of lipid oxidation / C.X. Santos, E.I. Anjos, O. Augusto // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1999. — Vol. 372. — P. 285-294.
16. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile / A.D. Karelis, M. Faraj, J.P. Bastard [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, № 7. — P. 4145-4150.
17. Vaag A. Non-obese patients with type 2 diabetes and prediabetic subjects: distinct phenotypes requiring special diabetes treatment and (or) prevention? / A. Vaag, S.S. Lund // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* — 2007. — V. 32, № 5. — P. 912-920.

(Надійшло до редакції 12.11.2015 р.)

Нарушение обмена мочевой кислоты как метаболическое проявление фенотипа ожирения у больных сахарным диабетом 2-го типа (часть 1)

Н.М. Гурина, В.В. Корпачев, А.А. Шупрович,
Л.В. Корпачева-Зинич, Н.Н. Кушнарева

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

Резюме. Известно, что распространенным проявлением синдрома инсулинорезистентности (ИР) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) является нарушение обмена мочевой кислоты (МК), которое обычно ассоциируется с общим и/или абдоминальным ожирением (АО). Обследованных 74 мужчин, больных СД2, разделили на 5 групп в зависимости от уровня МК в сыворотке крови (нормоурикемия — НУ или гиперурикемия — ГУ), а также от наличия общего ожирения (АО) (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) и типа распределения жира (АО определяли при соотношении окружностей талии и бедер $\geq 0,95$). Группы пациентов с общим ожирением, которое дополнялось АО, относительно высоким уровнем инсулина, значительной степенью ИР, мы причислили к фенотипу «СД2 с ожирением» (или алиментарно-кинетическому). У больных без ожирения, у которых отсутствовало значительное повышение уровня инсулина и НОМА-ИР, отмечен другой фенотип — «диабет худых». Характерным признаком для обоих фенотипов, независимо от индекса массы тела и типа распределения жира, была гиперпродукция МК, которая сопровождалась либо высоким клиренсом и фракционной экскрецией МК (что обеспечивало НУ), либо сниженной экскрецией МК, что приводило к ГУ.

Фенотип «СД2 с ожирением» при наличии АО в группах пациентов с одинаковыми показателями урикемии ассоциировался с более высокими инсулинемией и степенью ИР, а также с изменениями липидного спектра по сравнению с соответствующими показателями в группах больных с фенотипом «СД2 без ожирения». Только у мужчин с ГУ без ожирения выявлено значительное снижение индекса реутилизации пуринов, что соответствует снижению активности фермента гипоксантингуанинфосфорибозил трансферазы (ГПФРТ), который предотвращает деградацию пуринов с образованием СК. Полученные данные позволили заключить, что преимущественные механизмы развития нарушений пуринового и липидного обмена у обследованных различались в зависимости от фенотипа. У пациентов с ожирением гиперпродукция МК, гипертриглицеридемия и низкий уровень ЛПВП могли определяться относительно высоким уровнем инсулина, который известен как стимулятор липогенеза и повышения ТГ, а также обладает антиурикозурическим эффектом. У пациентов без ожирения повышение продукции МК можно объяснить усилением распада пуринов, которое не связано с повышением инсулинемии, но может быть обусловлено активизацией катаболизма пуринов на фоне нарушения их реутилизации (в связи с дефицитом ГПФРТ), что возможно под влиянием гормонов стресса.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, обмен мочевой кислоты, ожирение, мужчины, фенотип.

Disorders of uric acid metabolism as a manifestation of obesity phenotype in patients with type 2 diabetes (part 1)

N.M. Gurina, V.V. Korpachev, A.A. Shuprovich,
O.V. Korpacheva-Zinych, N.N. Kushnareva

State institution «V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science», Kyiv, Ukraine

Summary. Uric acid (UA) metabolism disorders are known to be a common manifestation of insulin resistance syndrome in patients with type 2 diabetes, which is usually associated with the general and/or abdominal obesity. 74 men with type 2 diabetes mellitus (T 2DM) were divided into 5 groups according to the level of uric acid (UA) in the blood serum (normourikemiya — NU, or hyperuricemia — HU), and to the presence of general and abdominal obesity (AO). Groups of patients with general obesity, relatively high levels of insulin, a significant degree of insulin resistance, were added by us to the phenotype «obese T2DM» (or «alimentary-kinetic»). Patients without obesity and significant increase in the level of insulin and HOMA IR, were marked by a other phenotype — «non-obese T2DM». The characteristic feature of both phenotypes, regardless of body mass index and type of fat distribution, was overproduction of UA, which could be accompanied by a high clearance and fractional excretion of UA (that provided NU), or by reduced excretion of UA, which led to HU.

Phenotype «obese T2DM» in the presence of AO in the groups of patients with similar levels of uricosuria was associated with higher insulin levels and the degree of IR and changes in lipid profile in comparison with relevant indicators in groups of patients with phenotype «non-obese T2DM». Only in men with hyperuricemia without obesity a significant decrease of the index of reutilization of purines, which corresponds to the reduced activity of the enzyme hypoxanthineguaninephosphoribosyl transferase (HGRT), which prevents the degradation of purines with the formation of the UK was revealed.

We concluded that advantageous mechanisms of disorders of purine and lipid metabolism in patients were different depending on the phenotype. In obese patients, UA overproduction, hypertriglyceridemia and low HDL levels could be provoked by relatively high level of insulin, which is known as a stimulant of lipogenesis to increase triglyceride, and has antiuricosuric effect. In non-obese patients, increased UA production can be attributed to augmented desintegration of purines, which was not be related to increased insulinemia, but may be due to the activation of the catabolism of purines, simultaneously with violation of their reutilization (due to the lack HGRT) that it is possible under the influence of stress hormones.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, uric acid metabolism, obesity, men, phenotype.

Корекція клініко-метаболических порушень у хворих із цереброваскулярними захворюваннями на тлі метаболічного синдрому

Т.І. Насонова

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

Резюме. Мета дослідження. Аналіз ефективності та безпеки лікування пацієнтів із хронічними цереброваскулярними захворюваннями (дисциркуляторна енцефалопатія) на тлі метаболічного синдрому (МС) із використанням препаратів Діаліпон® і Вітаксон®, виявлення їх потенційного впливу на інсулінорезистентність, показники когнітивних функцій та якості життя пацієнтів із МС. Особливістю роботи було виявлення стратегічних ділянок мозку у пацієнтів із когнітивними та емоційними розладами з МС і без нього. **Матеріали та методи.** Спостерігали 70 пацієнтів віком від 47 до 74 років із дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) II ст. і МС. Пацієнти основної групи (50 осіб) у складі лікування застосовували Діаліпон® і Вітаксон®. Контрольну групу склали 20 пацієнтів, які не приймали препаратів Діаліпон® і Вітаксон®. Крім неврологічних, загальноклінічних обстежень, визначення ознак МС, застосовували нейропсихологічне тестування за шкалами MMSE, MoCA, тривоги та депресії, головний біль оцінювали за шкалою VAS болю, запаморочення — за шкалою Dizziness Handicap Inventory. Головний мозок і його лікворну систему у 47 пацієнтів (29 пацієнтів із МС — основна група та 18 пацієнтів без МС — група порівняння) оцінювали за допомогою методу волюметрії (вимірювання об'ємів окремих ділянок мозку). **Результати та їх обговорення.** Після проведеного лікування визначено зменшення запаморочення. Це проявлялось у збільшенні кількості пацієнтів без ознак запаморочення та переході пацієнтів із групи з більшим запамороченням у групу з меншим запамороченням. За шкалою VAS головний біль в основній групі зменшився на 2 бали, в контрольній — на 1,25 бала. Цей процес відбувався вірогідно швидше у пацієнтів, які отримували Діаліпон® і Вітаксон®. Результати волюметричних вимірювань гіпокампа показали, що у пацієнтів із МС його об'єм (праворуч $Me=3,29$ і ліворуч $Me=2,84$) був вірогідно меншим ($p<0,05$), ніж у пацієнтів без МС (праворуч $Me=3,93$, ліворуч $Me=3,55$). Когнітивні порушення проявлялись у зниженні пам'яті, порушенні уваги, уповільненні психічних процесів, а також обмеженні здатності до планування та контролю. Внаслідок лікування поліпшилися когнітивні й емоційні функції у пацієнтів обох груп, але додавання до загальноприйнятої терапії Діаліпону® і Вітаксону® сприяло поліпшенню концентрації уваги, пам'яті, зменшенню

* адреса для листування (Correspondence): Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

ситуаційної тривожності, а отже, ставлення пацієнтів до життєвої ситуації. Після лікування з використанням низькокалорійної дієти та фізичного навантаження визначено зменшення інсулінорезистентності в обох групах (за індексом HOMA-IP), але в групі, де пацієнти приймали досліджувані препарати, ці зміни досягли рівня вірогідності. Рівень загального холестерину в крові пацієнтів основної групи знизився з $6,27 \pm 1,3$ ммоль/л до $5,12 \pm 1,8$ ммоль/л, контрольної — з $6,08 \pm 1,12$ ммоль/л до $5,54 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,05$). **Висновки.** Застосування препаратів Діаліпон® і Вітаксон® у комплексному лікуванні хронічних цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) на тлі МС сприяло поліпшенню уваги, концентрації, пам'яті, позитивно впливало на реактивну тривогу, зменшення інсулінорезистентності та маси тіла, порушень ліпідного спектра. Ймовірно, у пацієнтів із хронічною цереброваскулярною патологією компоненти МС сприяють розвитку атрофічних процесів гіпокампа. Поєднання артеріальної гіпертензії (АГ), інсулінорезистентності, дисліпідемії тощо прискорюють атрофічні процеси гіпокампа більше, ніж окремо кожний із цих компонентів.

Ключові слова: метаболічний синдром, цереброваскулярні захворювання, гіпокамп, лікування, волюметрія.

Високий потенціал інвалідизації, зростання смертності серед населення як похилого, так і молодого віку, прогресування когнітивних порушень обумовлюють необхідність вирішення проблем діагностики, лікування та профілактики цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ). Збільшення кількості чинників ризику ЦВЗ, зростання частки людей молодого віку в структурі ішемії мозку значною мірою залишають актуальними питання профілактики та лікування церебральної ішемії. Роль похилого віку як чинника ризику ЦВЗ останніми роками переглядається. За результатами нещодавно проведеного у США дослідження з інсульту (Greater Cincinnati / Northern Kentucky Stroke Study — GCNKSS) у спільноті чисельністю 1,3 млн осіб, частота інсульту серед осіб віком від 20 до 54 років за період із 1993-1994 рр. до 2005 р. збільшилася з 13% до 19%, а середній вік, у якому вперше розвивається інсульт, зменшився з 71 року до 69 років [1]. Імовірним поясненням даного факту може бути зміна демографічних характеристик чинників ризику розвитку інсульту — наприклад, зростання розповсюдженості ожиріння серед дітей і молодих дорослих, малорухливий спосіб життя та нездорове харчування, які можуть обумовлювати передчасний розвиток судинних захворювань внаслідок підвищення артеріального тиску та розвитку цукрового діабету (ЦД). За даними Національного дослідження стану здоров'я та способу харчування населення США (NHHS), розповсюдженість чинників ризику розвитку інсультів у США серед дорослих віком 20-54 років зросла практично вдвічі: розповсюдженість ЦД підвищилася з 2% 1988-1994 роками до 4% 2005-2006 роками, високих показників холестерину — з 11% до 21%, а ожиріння — з 19% до 34% [2].

У зв'язку з цим проблема МС, до складу якої входить артеріальна гіпертензія (АГ), інсулінорезистентність, вісцеральне ожиріння, гіперхолестеринемія, ЦД тощо, має надзвичайну актуальність. Серцеві, нервові та ендокринні захворювання, що прискорено розвиваються на тлі МС, обумовлюють збільшення смертності, інвалідизації та драматичне зниження якості життя пацієнтів.

Найважливішим у вивченні впливу МС на виникнення, клінічні прояви та прогноз хронічних ЦВЗ та ішемічного інсульту є його атерогенний потенціал. Дані скандинавського дослідження Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, яке проводилось впродовж 11 років, продемонстрували, що для пацієнтів із МС порівняно з особами без нього є більшими: ризик розвитку ІХС — у 3-4 рази, смертність від ІХС — у 3 рази, смертність від усіх причин — у 2 рази [3]. У багатьох працях показано, що у хворих із МС часто виявляються ранні ознаки атеросклерозу сонних і коронарних артерій. Це свідчить про загальну причину виникнення інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, захворювань периферичних судин. Так, у дослідженнях [4-7] показано, що певні схеми лікування пацієнтів із МС запобігають коронарним подіям, зменшують частоту ішемічних інсультів і захворювань периферичних судин. Вплив МС на перебіг хронічних ЦВЗ і розвиток когнітивних порушень досить

суперечливо викладено в сучасній літературі. Низка авторів поєднують МС зі зниженням когнітивних функцій і розвитком деменції судинного та нейродегенеративного генезу. Виявлено взаємозв'язок деменції з АГ, ЦД 2-го типу та МС [8]. Існують дані, що поєднання МС з АГ II ст. призводить до зниження когнітивних функцій у 52% випадків, а поєднання МС з АГ III ст. — до порушення когнітивних функцій у 100% спостережень [9].

Було визначено, що у пацієнтів із переддіабетом і гіперінсулінемією, МС із гіпертензією, дисліпидемією й ожирінням когнітивні показники є гіршими, а процес їх погіршення прискорено [10, 11]. Сам МС навіть без діабету сприяє розвитку хвороби Альцгеймера [12, 13]. ЦД і МС пов'язано з підвищеним ризиком мікро- та макроваскулярних ускладнень і цереброваскулярних подій із погіршенням когнітивних функцій. Ризик розвитку деменції вищий у пацієнтів із поєднанням ЦД 2-го типу й АГ, ніж з ізольованими ЦД або АГ [13, 14], а поєднання ЦД із високим АТ збільшує ризик розвитку судинної деменції в 6 разів [13-16]. Співіснування цереброваскулярної патології з ЦД 2-го типу посилює кореляцію з помірним когнітивним дефіцитом і деменцією [13, 17].

Ожиріння в середньому віці асоціюється з поганими когнітивними показниками в пізньому віці. Експериментально показано, що порушення лептинового гомеостазу підвищує кількість позаклітинного β -амілоїду та фосфо-тау (фосфорильованого тау-протеїну) [18]. За хвороби Альцгеймера зменшення рівня циркулюючого лептину має зворотну кореляцію з когнітивним дефіцитом. Гіперліпідемію асоційовано з підвищенням ризику когнітивного дефіциту [19].

Опубліковано результати клінічного дослідження за участю 823 осіб, проведеного в Амстердамі [20]. Вивчали зв'язок МС із когнітивною дисфункцією у пацієнтів з атеросклерозом. Порівнювали ризик виникнення когнітивної дисфункції за МС загалом і під дією окремих чинників (АГ, ЦД, дисліпідемія тощо). Показано, що МС пов'язано з підвищеним ризиком порушень пам'яті (2.0, 95% CI 1.1-3.3), але не виконавчої дисфункції. Проте ризик порушень пам'яті на тлі МС був не більшим, ніж для суми окремих його компонентів (RERI 0,2 і -0,9).

Важливу роль у патогенезі хронічної дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) відіграє

підсилення оксидативного стресу. Саме це підштовхнуло вчених на думку досліджувати можливість застосування антиоксидантів як допоміжного засобу лікування. Альфа-ліпоева кислота (АЛК) відіграє важливу роль у біоенергетичних реакціях в мітохондріях. АЛК блокує активні форми кисню, обумовлює утворення хелатних сполук іонів металу та скорочує кількість окислених форм інших антиоксидантів, таких як вітаміни С та Е і глутатіон. Наразі не існує уніфікованого підходу до лікування МС, натомість корекція інсулінорезистентності як провідної патогенетичної причини є основним завданням практикуючого лікаря [21]. Арсенал медикаментозних препаратів, що використовуються для лікування МС, сьогодні не такий великий. АЛК протягом багатьох років успішно використовується для лікування діабетичної нейропатії. За результатами виконаних останніми роками досліджень, препарат справляє цілу низку додаткових ефектів, що зумовлює потенційну можливість його застосування у терапії МС [21]. АЛК захищає тканини від впливу вільних радикалів, збільшує вміст АТФ у клітинах, стимулює ліпідний обмін, зменшуючи утворення холестерину. Можна передбачати, що застосування АЛК у комплексному лікуванні ДЕ сприятиме поліпшенню загального стану хворих і зменшенню основних клінічних проявів захворювання. Крім того, АЛК справляє певну гіпоглікемічну дію, підвищуючи чутливість до інсуліну, гіполіпідемічну, енергетичну та нейротропну дію. Під впливом АЛК, яка пригнічує вивільнення жирних кислот із жирової тканини, зменшується утворення холестерину та його атерогенних фракцій [21].

Не викликає сумнівів, що корекція метаболічних порушень і запобігання розвитку ускладнень за МС вимагає комплексного підходу, а саме застосування вітамінів, мінералів та інших речовин. Традиційно склалось, що у лікуванні захворювань нервової системи найчастіше застосовують вітаміни групи В. Нейротропний ефект вітамінів групи В використовують за запальних і дегенеративних захворювань нервової тканини та опорно-рухового апарату. Відомо, що великі дози проявляють знеболюючий ефект, поліпшують кровообіг, нормалізують роботу нервової системи та процес кровотворення.

Дослідженнями останніх років показано, що комплексна терапія вітамінами B_1 , B_6 і B_{12} знижує рівень гомоцистеїну у людини, підвищення якого є чинником ризику розвитку атеросклерозу, тромбозів, судинних захворювань головного мозку та деменції, збільшує ендотеліальну дисфункцію й оксидативний стрес [22]. Вітаміни групи В допомагають подолати негативний емоційний стан, запобігти виникненню хронічної втомлюваності та депресії.

Варто відзначити, що основним недоліком водорозчинних сполук тіаміну (вітамін B_1) є їх низька біодоступність за приймання *per os*. Тому було синтезовано багато різних ліпофільних сполук із тіаміноподібною активністю. Серед них бенфотіамін після перорального приймання має найбільшу біодоступність і безпечність. Бенфотіамін забезпечує найбільшу концентрацію речовини в плазмі, еритроцитах, спинномозковій рідині, печінці, периферичних нервах і довше зберігається в організмі. Вітамін B_{12} впливає на функції печінки та нервової системи, активує обмін вуглеводів і ліпідів. Дефіцит вітаміну B_{12} може проявитися деменцією та іншими психічними розладами.

У зв'язку з цим ми вивчили вплив комплексного застосування препаратів АЛК (Діаліпон®) і вітамінів групи В (Вітаксон®) виробництва фармацевтичної компанії «Фармак» на клінічний перебіг хронічних ЦВЗ. У дослідженні зроблено спробу вивчити плеїотропні ефекти зазначених препаратів у хворих із хронічними ЦВЗ на тлі МС в аспекті їх впливу на неврологічні прояви, інсулінорезистентність, ліпідний спектр, когнітивні, емоційні розлади та якість життя.

Мета дослідження — аналіз ефективності та безпеки лікування пацієнтів із хронічними ЦВЗ (ДЕ) на тлі МС із використанням препаратів Діаліпон® і Вітаксон®. Завдання дослідження: вивчення клінічної ефективності та безпеки комплексного застосування зазначених препаратів у пацієнтів із ДЕ на тлі МС порівняно з контрольною групою пацієнтів із ДЕ та МС, де Діаліпон® і Вітаксон® не застосовувались. Особливостями роботи було виявлення стратегічних ділянок мозку за наявності когнітивних та емоційних розладів у пацієнтів із МС та без нього, а також визначення потенційного впливу Діаліпону® і Вітаксону® на інсулінорезистентність і показники когнітивних функцій та якості життя у пацієнтів із МС.

Матеріали та методи

Спостерігали 70 пацієнтів віком від 47 до 74 років із дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) II ст. і МС. Пацієнти основної групи (50 осіб) у складі лікування застосовували Діаліпон® і Вітаксон®. Контрольну групу склали 20 пацієнтів, які не приймали препаратів Діаліпон® і Вітаксон®.

Спостереження тривало 4 тижні. Пацієнтів обстежували перед початком лікування, через 7 днів і через 4 тижні. Дослідження проводилось відкрито. Для відбору пацієнтів використовували метод рандомізації. Пацієнти обох груп отримували базову терапію, яка була максимально уніфікованою та включала приймання діуретиків, гіпотензивних, кардіальних, протидіабетичних, антиагрегантних препаратів за показаннями. Особливе місце в лікуванні посідала корекція артеріального тиску з цільовими значеннями 120-140/70-80 мм рт. ст. Впродовж терміну спостереження не призначали вазоактивних, ноотропних, психотропних препаратів. Діаліпон® призначали за такою схемою: 600 мг в/в крапельно (розчин захищали від світла фольгою) 10 днів, потім перорально 600 мг на добу (по 1 таблетці 2 рази на добу) — 18 днів. Вітаксон® використовували щоденно по 2,0 мл (1 ампула) в/м 10 днів, потім переходили на таблетки — по 1 таблетці 3 рази на добу 18 днів.

До групи контролю увійшли 20 пацієнтів, які отримували традиційну терапію без використання Діаліпону® та Вітаксону®. Основна та контрольна група були порівнянними за статевим і віковим складом пацієнтів і за вираженістю складових МС у них.

Усім пацієнтам проводили клініко-неврологічне обстеження (скарги, анамнез, неврологічний статус), дослідження серцево-судинної системи, вимірювання артеріального тиску, ЕКГ, дуплексне сканування екстракраніальних судин і транскраніальне дуплексне сканування з використанням системи Kontron Imagic Agile, визначення показників загального аналізу крові, сечі, глікемії, гемокоагуляційних показників, коефіцієнта атерогенності, СРБ, білірубину, АЛТ, АСТ, загального холестерину, тригліцеридів, липопротейнів низької, високої щільності, індексу НОМА-ІР, гликованого гемоглобіну (HbA1c). Лабораторні, інструмен-

тальні дослідження проводили перед початком і по завершенні лікування (день -1 і день 28).

Пацієнтам також визначали антропометричні показники: масу тіла (кг), зріст (см), окружності талії та стегон (см), індекс маси тіла (кг/см²).

Нейропсихологічне тестування включало: скринінг — оцінка психічного стану за шкалою MMSE, Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій MoCA, шкалою тривоги Спілберга, шкалою депресії Бека; дослідження уваги: пошук чисел за таблицями Шульце з оцінкою часу виконання завдання.

Для об'єктивізації суб'єктивної симптоматики використовували відповідні шкали. Головний біль пацієнти оцінювали, використовуючи Візуальну аналогову шкалу болю (Visual Analogue Scale, VAS) [24].

Запаморочення оцінювали за Dizziness Handicap Inventory (1996): I бал — напади не турбують; II бали — мінімальні симптоми; III бали — легкі симптоми під час повороту голови або вставання, які не порушують нормальної життєдіяльності та не супроводжуються вегетативними порушеннями; IV бали — помірно виражені симптоми: напади запаморочення тривалістю до 10 с, мінімальні обмеження рухової активності, можливі вегетативні порушення (нудота, блювота, порушення рівноваги, головний біль); V балів — виражені симптоми: напади тривалістю до 30 с, помірні обмеження рухової активності, вегетативні порушення в більшості випадків (нудота, блювота, порушення рівноваги, головний біль, порушення зору, слабкість, падіння, оніміння кінцівок), занепокоєння, тривога з приводу можливої втрати рівноваги та падіння; VI балів — значно виражені симптоми: напади тривалістю понад 30 с, які завжди супроводжуються вегетативними порушеннями (нудота, блювота, порушення рівноваги, головний біль, порушення зору, слабкість, падіння, оніміння кінцівок), різке обмеження рухової активності, страх із приводу можливої втрати рівноваги та падіння.

Головний мозок та його лікворну систему у 47 пацієнтів (29 пацієнтів із МС — основна група та 18 пацієнтів без МС — група порівняння) оцінювали за допомогою методу волюметрії (вимірювання об'ємів окремих ділянок мозку) на МРТ-сканері Toshiba Vantage Titan 1,5. Робоча станція для постобробки зображень: Vitrea. Було використано МР-послідовності:

T1-зважене зображення, T2-зважене зображення, Isotropic, Flair, DWI, T2*, FSBB. Визначали об'єм правого та лівого гіпокампів (см³).

Оцінку ефективності терапії проводили за 5-бальною системою, стерпності препаратів — за 4-бальною.

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою методів математичного аналізу з використанням статистичних програм Statistica-6 та Exel 2003. Вираховували середні показники та похибки середніх. Як критерій вірогідності різниць показників використовували параметричний критерій Ст'юдента та непараметричний критерій U (Вілкоксона-Манна-Уїтні).

Результати та їх обговорення

Найчастішими суб'єктивними проявами ДЕ у хворих були запаморочення та головний біль. Перед початком лікування більшість пацієнтів основної та контрольної груп інтенсивність запаморочення оцінювали як легку або помірну (III і IV бали за шкалою DHI). Мінімальну інтенсивність нападів (II бали) спостерігали у 4 (8%) хворих основної групи та в 1 (5%) пацієнта контрольної, легку (III бали) — у 22 (44%) і 20 (40%) пацієнтів відповідно, середню (IV бали) — у 20 (40%) і 7 (35%) відповідно, виражені симптоми запаморочення (V балів) — у 2 (4%) і 1 (5%) відповідно, значно виражені симптоми (VI балів) — в 1 (2%) пацієнта основної та в 1 (5%) пацієнта контрольної групи (**рис. 1, 2**).

Після проведеного лікування частка хворих, в яких напади запаморочення цілком припинилися, в основній групі збільшилася з 3% до 10%, у контрольній групі не змінилась. Кількість пацієнтів із мінімальними ознаками запаморочення в основній групі збільшилась до 9 (18%), у контрольній — до 2 (10%), із легкими ознаками — зменшилась в обох групах (в основній з 44% до 36%, у контрольній — з 40% до 35%), із помірними ознаками в основній групі зменшилася з 40% до 32%, у контрольній не змінилась. Відносна кількість хворих із V балами за шкалою запаморочення була незмінною в обох групах, VI балів після лікування не було зафіксовано у жодного пацієнта основної групи, у контрольній групі кількість таких пацієнтів не змінилась.

Оригінальні дослідження



Рис. 1. Вплив лікування на інтенсивність запаморочення у пацієнтів основної групи за шкалою DHI.



Рис. 2. Вплив лікування на інтенсивність запаморочення у пацієнтів контрольної групи за шкалою DHI.

Отже, після проведеного лікування відбулося зменшення вираженості запаморочення, про що свідчить перехід хворих із груп більшої його інтенсивності до груп менше вираженого запаморочення. Цей процес відбувався вірогідно швидше у пацієнтів, які отримували Діаліпон® і Вітаксон®.

Головний біль — друга за частотою скарга в обстежених хворих. Перед початком лікування середній показник за шкалою VAS в основній групі складав 6,25 бала, у контрольній — 5,75 бала. Після лікування середній бал за шкалою VAS в основній групі склав 4,25 бала, у контрольній — 4,5 бала. Отже, зменшення даного показника після лікування в основній групі склало 2 бали, в контрольній — лише 1,25 бала.

Результати обстеження гіпокампа показали, що у пацієнтів із МС об'єм гіпокампа (праворуч і ліворуч) був вірогідно меншим, ніж у пацієнтів без МС (табл. 1).

Ймовірно, у пацієнтів із хронічною цереброваскулярною патологією компоненти МС сприяють розвитку атрофічних процесів. Поєднання артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності, дисліпідемії тощо прискорюють атрофічні процеси гіпокампа більшою мірою, ніж окремо кожен із цих компонентів, які визначали у пацієнтів з ДЕ без МС.

Таблиця 1. Об'єм гіпокампа у пацієнтів залежно від наявності метаболічного синдрому (см³)

	МС (основна група)					без МС (група порівняння)				
	Min	Max	Me	Q1	Q3	Min	Max	Me	Q1	Q3
Праворуч	2,22	3,65	3,29*	2,92	3,04	3,37	4,40	3,93	3,73	4,30
Ліворуч	2,13	3,25	2,84*	2,65	3,02	2,80	4,10	3,55	3,20	3,70

Примітка: * — $p < 0,05$.

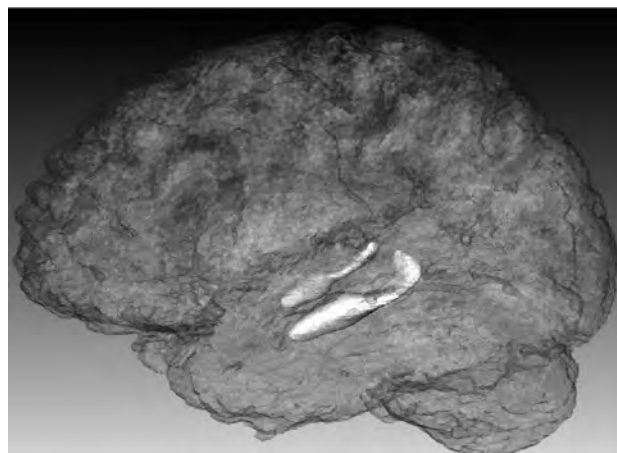


Рис. 3. Вимірювання гіпокампів у пацієнтки Л., 56 р. (основна група) — зменшення гіпокампа порівняно з показниками групи порівняння.

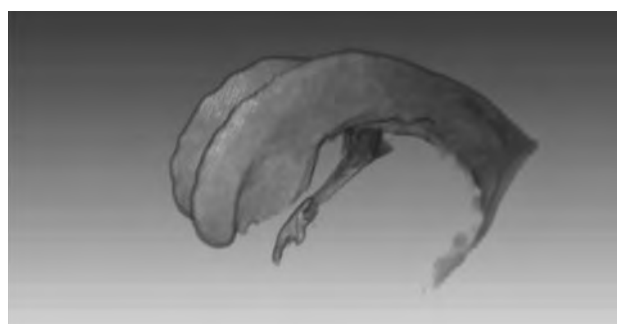


Рис. 4. Вимірювання шлуночків і гіпокампів у пацієнтки С., 62 р. (основна група) — виражена атрофія гіпокампа.

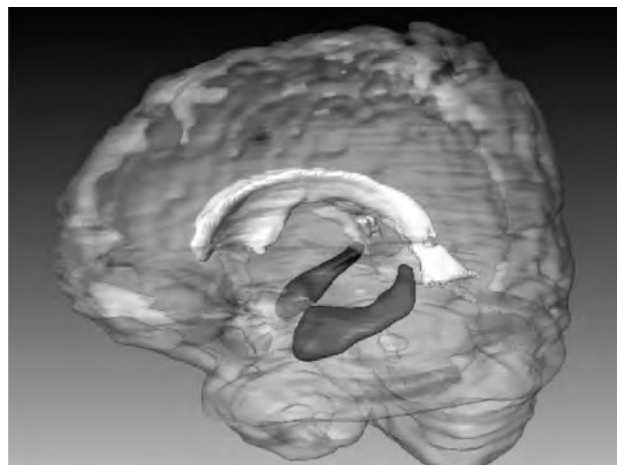


Рис. 5. Вимірювання шлуночків і гіпокампів у пацієнта П., 64 р. (група порівняння).

Когнітивні порушення (легкі та помірні) визначено у 47 хворих основної та у 17 хворих контрольної групи. Показники оцінки психічного статусу склали від 24 до 30 балів. В основній групі перед початком лікування результат за MMSE складав: $Me=26,2\pm0,44$ бала, $Q1=26,0$ і $Q2=28,2$, у контрольній — $Me=27,1\pm0,39$ бала, $Q1=27,0$ і $Q2=28,4$. Когнітивні зсуви проявлялись у зниженні пам'яті, порушенні уваги, уповільненні психічних процесів, а також в обмеженні здатності до планування та контролю. Перед лікуванням в обох групах визначалось погіршення концентрації уваги та зниження когнітивних функцій. На 21-й день терапії показники в основній групі збільшилися на 3,9% і склали $28,1\pm0,41$ бала, у контрольній групі — практично не змінилися ($27,3\pm0,40$ бала).

Монреальська шкала когнітивної оцінки (MoCA) є найбільш чутливою для легких когнітивних порушень, тому надто ретельно проводили аналіз результатів саме за цією шкалою. В основній групі перед початком лікування показники за шкалою MoCa склали: $Me=25,2\pm0,44$ бала, $Q1=25,2$ і $Q2=27,2$, у групі контролю: $Me=25,8\pm0,39$ бала, $Q1=26,0$ і $Q2=28,4$. Порушення спостерігались у таких когнітивних сферах: увага та концентрація, пам'ять, оптико-просторові навички, абстрактне мислення та лічення. Максимально вираженими були порушення уваги й концентрації, пам'яті, а також зорово-конструктивних навичок.

Завдання на увагу включало повторення цифр, повторення цифр у зворотному порядку, завдання на концентрацію, серійне лічення. Результат у середньому склав $3,1\pm0,5$ бала в основній і $3,2\pm0,5$ бала в контрольній групі.

У завданні на пам'ять передбачалось запам'ятовування 5 слів і відстрочене їх повторення, давали по 1 балу за кожне слово. Середній результат цього завдання склав $2,2\pm0,5$ бала в основній і $2,3\pm0,4$ бала в контрольній групі.

Для визначення оптико-просторових порушень пацієнтам пропонувалось намалювати годинник і за допомогою великої та малої стрілки вказати час десять хвилин на дванадцяті. Бали прираховувались по пунктах: контур, цифри, стрілки (по 1 за кожний пункт). Середня оцінка на початку обстеження склала $1,9\pm0,5$ бала в основній і $1,8\pm0,5$ бала в контрольній групі.

Після проведення 28-денного курсу лікування в групі, пацієнти якої приймали Діаліпон® і Вітаксон®, відбулося поліпшення показників когнітивних функцій за даними шкали MoCA: $Me=27,9\pm0,34$ бала, в контрольній — $27,0\pm0,41$ бала.

Щодо оцінки уваги середній бал в основній групі збільшився з $3,1\pm0,5$ бала до $4,8\pm0,5$ бала; якість повторення слів після певного часу збільшилася з $2,2\pm0,5$ бала до $3,9\pm0,5$ бала. Відбулося деяке поліпшення показників тесту малювання годинника — з $1,9\pm0,5$ бала до $2,1\pm0,5$ бала.

Отже, в результаті додавання до загальноприйнятої терапії препаратів Діаліпон® і Вітаксон® визначено позитивну динаміку переважної більшості когнітивних функцій, найбільшою мірою — пам'яті, уваги та концентрації.

Причинно-наслідковий зв'язок ДЕ та емоційно-афективних розладів пояснюють результати сучасних клініко-експериментальних досліджень. У хворих із хронічною ішемією мозку часто розвиваються патологічна тривога, астеничний і вегетативний симптомокомплекс. З одного боку, гіпоксичні та ішемічні процеси в головному мозку обумовлюють розвиток психоемоційних порушень, а з іншого — тривалий стрес, викликаний усвідомленням пацієнтом свого захворювання, стану, в якому він опинився, викликає прогресування проявів ішемії мозку. Вплив АЛК як антиоксиданту сприяє зменшенню тривоги, страху та поліпшенню якості життя пацієнтів. Перевагою препаратів Діаліпон® і Вітаксон® є відсутність активуючої дії, підвищення судомної активності, порушення сну.

Визначали вплив лікування на тривогу за допомогою шкали Спілберга (табл. 2). 28 пацієнтів основної групи та 12 пацієнтів групи контролю пройшли тестування за шкалами Спілберга, що визначають реактивну та особистісну тривожність.

Як видно з таблиці 2, показники реактивної тривожності, що залежать від ситуації, в якій перебуває пацієнт, поліпшилися більшою мірою у пацієнтів, які приймали досліджувані препарати. У контрольній групі різниці зазначених показників не виявлено ($p>0,05$).

Зміни особистісної тривоги, яка характеризує властивості особистості та мало залежить від ситуації, після лікування також вірогідно

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Показники тривоги за шкалою Спілберга

Показник	Основна група (n=28)		Контрольна група (n=12)	
	напередодні лікування	після лікування	напередодні лікування	після лікування
особистісна тривога	46,2±3,2	36,8±2,1*	47,3±4,6	43,4±3,8
реактивна тривога	42,4±3,4	24,6±2,8*	41,2±3,2	39,1±2,1

Примітка: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ порівняно з вихідним показником.

поліпшились у пацієнтів, які приймали Діаліпон® і Вітаксон®.

Отже, Діаліпон® і Вітаксон® сприяли зменшенню тривожності, тобто поліпшенню стану хворого та його ставлення до життєвої ситуації.

У даному дослідженні у хворих обох груп визначались помірні порушення ліпідного обміну у вигляді гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, помірного підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності. На тлі проведеного лікування в основній і контрольній групах зафіксовано позитивну динаміку (табл. 3). Зокрема, вірогідно знизився рівень загального холестерину ($p < 0,05$). Зменшилися також показники тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності, але у контрольній групі — меншою мірою.

Отримані дані свідчать про ефективність препаратів Діаліпон® і Вітаксон® у корекції порушень ліпідного обміну.

Інсулінорезистентність є ключовою зв'язуючою ланкою всіх компонентів МС. Навіть за відсутності явних порушень вуглеводного обміну інсулінорезистентність асоціюється зі змінами ліпідного профілю, АГ, порушеннями фібринолітичних властивостей крові, зростан-

Таблиця 3. Показники ліпідного обміну напередодні та після лікування

Показник	Основна група		Контрольна група	
	напередодні лікування	після лікування	напередодні лікування	після лікування
Загальний холестерин (ммоль/л)	6,27±1,3	5,12±1,8*	6,08±1,12	5,54±0,4*
Ліпопротеїни низької щільності (ммоль/л)	3,6±0,11	2,7±0,2**	3,56±0,2	3,1±0,02*
Ліпопротеїни високої щільності (ммоль/л)	1,73±0,11	1,77±0,12*	1,68±0,3	1,69±0,22
Тригліцериди (ммоль/л)	2,6±0,6	2,05±0,1*	2,3±0,54	2,2±0,2*
Коефіцієнт атерогенності	3,2±0,6	2,8±0,4*	3,3±1,1	3,1±0,8*

Примітка: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ порівняно з вихідним показником.

ням продукції прозапальних цитокинів, що закономірно призводить до підвищення ризику серцево-судинних захворювань у 2-3 рази [21, 23]. Логічно передбачити, що корекція інсулінорезистентності сприятиме зменшенню неврологічних порушень і поліпшенню загального стану хворих.

Напередодні та по закінченні курсу лікування пацієнтів обох груп розподіляли на 3 підгрупи залежно від стану інсулінорезистентності: 1 — особи з індексом НОМА-ІР < 3,0 (норма); 2 — пацієнти з індексом НОМА-ІР 3,1-4,0 (помірна інсулінорезистентність); 3 — пацієнти з індексом НОМА-ІР > 4,0 (виражена інсулінорезистентність). Відомо, що існують заходи, які знижують інсулінорезистентність: низькокалорійна дієта, зниження маси тіла, фізична активність. Перед початком лікування пацієнтам надавалися рекомендації стосовно збільшення фізичного навантаження — 20 хвилин на день (прискорена хода) та зменшення калорійності харчування до 1500-1800 ккал на добу за рахунок жирів і легкозасвоюваних вуглеводів. Серед пацієнтів основної групи 29 осіб, а в контрольній 19 пацієнтів дотримували даних рекомендацій впродовж дослідження. У таблиці 4 наведено зміни індексу НОМА-ІР після лікування.

З наведених даних добре простежується позитивна динаміка щодо зменшення інсулінорезистентності в обох групах. Зменшувалася частка пацієнтів із більш вираженою інсулінорезистентністю та, відповідно, збільшувалася частка осіб з інсулінорезистентністю меншого ступеня. Але в групі, де пацієнти приймали Діаліпон® і Вітаксон®, цей процес відбувався активніше — ступінь інсулінорезистентності зменшився у більшій кількості пацієнтів. У цій групі індекс НОМА-ІР після лікування досяг норми у 31% випадків (перед початком лікування цей показник складав 10%). Ці дані, крім підтвердження загальновідомого факту, що фізичне навантаження та низькокалорійна дієта досить швидко знижують інсулінорезистентність, свідчать, що Діаліпон® і Вітаксон® впливають на інсулінорезистентність, зменшуючи її ступінь.

Дослідження показало безпечність застосування препаратів Діаліпон® і Вітаксон® у комплексі зі стандартною терапією для лікування хронічних цереброваскулярних

Таблиця 4. Перерозподіл пацієнтів залежно від індексу НОМА-ІР після курсу лікування з препаратами Діаліпон® і Вітаксон®, n (%)

Основна група (n=29)						Контрольна група (n=19)					
1		2		3		2		2		3	
н/л	п/л	н/л	п/л	н/л	п/л	н/л	п/л	н/л	п/л	н/л	п/л
3 (10,3)	9* (31,0)	17 (58,6)	14* (48,3)	9 (31,0)	6 (20,7)	2 (10,5)	4 (21,0)	11 (57,9)	10 (52,6)	6 (31,6)	5 (26,3)

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з вихідним показником.

захворювань. Препарати не викликали суттєвої побічної дії. Всі пацієнти отримали лікування в повному обсязі та оцінили ефективність терапії як «добру» — 37 пацієнтів і «задовільну» — 13 пацієнтів.

Отже, отримані результати свідчать, що застосування препаратів Діаліпон® і Вітаксон® у комплексному лікуванні пацієнтів із хронічними ЦВЗ на тлі МС сприяє зменшенню прогресування цереброваскулярних захворювань і тим самим запобігає розвитку гострих церебральних катастроф.

Висновки

1. Застосування препаратів Діаліпон® і Вітаксон® у комплексному лікуванні хронічних цереброваскулярних захворювань на тлі МС сприяє поліпшенню уваги, концентрації, пам'яті.
2. У пацієнтів із хронічними цереброваскулярними захворюваннями на тлі МС ступінь атрофії гіпокампа є вірогідно більшим порівняно з показником хворих без МС.
3. Діаліпон® і Вітаксон® завдяки своєму впливу на певні ланки нейробіохімічних процесів позитивно впливають на реактивну тривогу у пацієнтів із МС, що, у свою чергу, поліпшує якість їх життя.
4. Діаліпон® і Вітаксон® у комплексному лікуванні (додавання до основного лікування низькокалорійної дієти та фізичного навантаження) сприяють зниженню інсулінорезистентності, зменшенню маси тіла хворих із ДЕ на тлі МС.
5. Діаліпон® і Вітаксон® поліпшують показники ліпідного спектра крові та можуть застосовуватись у хворих із гіперхолестеринемією та дисліпідемією.
6. Застосування препаратів Діаліпон® і Вітаксон® у комплексному лікуванні хворих із МС сприяє зменшенню головного болю та запаморочення, тобто поліпшенню якості життя пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Отримані в процесі дослідження результати вимагають подальшого вивчення. Доцільно провести визначення об'ємів інших стратегічних структур мозку у пацієнтів із хронічними ЦВЗ із і без МС і встановити можливий зв'язок показників їх об'єму з когнітивними та афективними порушеннями. З огляду на потенційний нейротропний ефект АЛК і вітамінів групи В доцільно проводити дослідження їх впливу на нейротрансмітерні системи.

Список використаної літератури

1. Challenging age-old ideas about stroke // The Lancet Neurol. — 2012. — Vol. 11, № 12. — P. 1013.
2. Leys D. Atherothrombosis: a major health burden / D. Leys // Cerebrovasc Dis. — 2001. — Vol. 11, Suppl. 2. — P. 1-4.
3. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H.M. Lakka, D.E. Laaksonen, T.A. Lakka [et al.] // Jama. — 2002. — Vol. 4, № 288 (21). P. 2709-2716.
4. Zimmer P. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real word: a realistic view / P. Zimmer, G. Shaw, G. Alberti // Diabetic medicine. — 2003. — Vol. 20, № 9. — P. 693-702.
5. Сергеев В. Метаболический синдром: причины, лечение и профилактика / В. Сергеев // Врач. — 2009. — № 2. — С. 36-41. (Sergeiev V. Metabolic syndrome: causes, treatment and prophylaxis / V. Sergeiev // Vrach. — 2009. — № 2. — P. 36-41).
6. Чазова И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Media Medica. — 2004. — С. 47-49. (Chazova I. Ye. Metanolic syndrome / I. Ye. Chazova, V.B. Mychka // Media Medica. — 2004. — P. 47-49).
7. Драпкина О.П. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов с метаболическим синдромом / О.П. Драпкина // Фарматека. — 2010. — № 8. — С. 39-44. (Drapkina O.P. Peculiarities of duration and treatment of arterial hypertension in elder patients with metabolic syndrome // Farmateka. — 2010. — № 8. — P. 39-44).
8. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease / J.A. Luchinger, M.X. Tang, S. Shea, R. Mayeux // Neurology. — 2004. — Vol. 63, № 7. — P. 1187-1192.
9. Шарипова Г.Х. Особенности поражения органов мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома / Г.Х. Шарипова. Дис. ... на соискание ученой степени доктора мед. наук. — М., 2009. — 186 с. (Sharipova G.Kh. Peculiarities of disorders of target organs in patients with arterial hypertension depending on the presence and absence of metabolic syndrome / G.Kh. Sharipova. Diss. ... na soiskanie uchenoy stepeni doktora med. nauk. — M., 2009. — 186 p.).
10. Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population-based study / L.B. Hassing, M.D. Grant, S.M. Hofer [et al.] // J. Int. Neuropsychol. Soc. — 2004. — № 10. — P. 599-607.
11. Metabolic syndrome and cognitive function: a population-based follow-up study in elderly women / P. Komulainen, T.A. Lakka, M. Kivipelto [et al.] // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2007. — Vol. 23. — P. 29-34.
12. Pinkston J.B. Stroke and dementia / J.B. Pinkston, N. Alekseeva, E. Gonzalez Toledo // Neurol. Res. — 2009. — Vol. 31. — P. 824-831.

Оригінальні дослідження

13. Есин Р.Г. Современные представления о механизмах когнитивных расстройств при сахарном диабете / Р.Г. Есин, И.Х. Хайруллин, О.Р. Есин // Медицинский альманах. — 2013. — № 1 (25). — С. 135-138.
14. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly / A. Convit, O.T. Wolf, C. Tarshish, M.J. de Leon // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 100. — P. 2019-2022.
15. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study / L.B. Hassing, S.M. Hofer, S.E. Nilsson [et al.] // Age and Ageing. — 2004. — Vol. 33, № 4. — P. 355-61.
16. Posner H.B. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function / H.B. Posner, M. — X. Tang, J. Luchsinger // Neurology. — 2002. — Vol. 58. — P. 1175-1181.
17. Peila R. Honolulu-Asia Aging Study Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies / R. Peila, B.L. Rodriguez, L.J. Launer // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 1256-1262.
18. Leptin: a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease / N. Tezapsidis, J.M. Johnston, M.A. Smith [et al.] // J. Alzheimer Dis. — 2009. — Vol. 16, № 4. — P. 731-740.
19. PAQUID Study. Personnes Age, is Quid Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study / F. Nourhashemi, V. Deschamps, S. Larrieu [et al.] // Neurology. — 2003. — Vol. 60, № 1. — P. 117-119.
20. Metabolic syndrome and cognition in patients with manifested atherosclerotic disease: The SMART Study / M. Muller, F. van Raamt, F.L. Visseren [et al.] // Neuroepidemiology. — 2010. — Vol. 34, № 2. — P. 83-89.
21. Романцова Т.И. Потенциальные возможности применения альфа-липоевой кислоты (Берлитион®300) в лечении метаболического синдрома / Т.И. Романцова, И.С. Кузнецов // Ожирение и метаболизм — 2009. — № 3. — С. 10-14. (Romantsova T.I. Potential possibilities of alfa-lipoic acid use (Berlition®300) in the treatment of metabolic syndrome / T.I. Romantsova, I.S. Kuznetsova // Ozhirenie i metabolism. — 2009. — № 3. — P. 10-14).
22. Антонюк Т. Применение комплекса витаминов группы В в неврологии. Обзор / Т. Антонюк // НейроNEWS. 2015. — № 7 (71). — С. 12-14. (Antoniuk T. Use of vitamin complex of group B in neurology. Review / T. Antoniuk // NeuroNEWS. 2015. — № 7 (71). — P. 12-14).
23. Eckel R.H. The metabolic syndrome / R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet // Lancet. — 2005. — Vol. 365, № 9468. — P. 1415-1428.
24. Huskisson E. Measurement of pain / E. Huskisson // The Lancet. — 1974. — Vol. 304. — P. 1127-1131.

(Надійшла до редакції 03.11.2015 р.)

Коррекция клинко-метаболических нарушений у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома

Т.И. Насонова

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Резюме. Цель исследования. Анализ эффективности и безопасности лечения пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (дисциркуляторная энцефалопатия) на фоне метаболического синдрома (МС) с использованием препаратов Диалипон® и Витаксон® и определение их потенциального влияния на инсулинорезистентность, показатели когнитивных функций и качество жизни у пациентов с МС. Особенностью работы было выявление стратегических отделов мозга при когнитивных и эмоциональных расстройствах у пациентов с МС и без него.

Материалы и методы. Наблюдали 70 пациентов в возрасте от 47 до 74 лет с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЕ) II ст. на фоне МС. Основная группа (50 пациентов) в составе лечения использовала Диалипон® и Витаксон®. Контрольную группу составили 20 пациентов с ДЕ и МС, которые не принимали указанные препараты. Кроме неврологических, общеклинических обследований, определения критериев МС, использовали нейропсихологическое тестирование по шкалам MMSE, MoCA, тревоги и депрессии, головную боль оценивали по шкале VAS боли, головокружение — по шкале Dizziness Handicap Inventory. Головной мозг и его ликворную систему у 47 пациентов (29 пациентов с МС — основная группа и 18 пациентов без МС — контрольная группа) оценивали с помощью метода волюметрии (измерение объемов определенных отделов мозга). **Результаты и их обсуждения.** После проведенного лечения происходило уменьшение головокружения. Это проявлялось в увеличении количества пациентов без признаков головокружения и переходе пациентов из группы более выраженного головокружения в группу менее выраженного. По шкале VAS уменьшилась головная боль в основной группе на 2 балла, в контрольной — на 1,25 балла. Этот процесс происходил достоверно быстрее у пациентов, которые получали Диалипон® и Витаксон®. Результаты волюметрических измерений гиппокампа показали, что у пациентов с МС его объем (справа Me=3,29 и слева Me=2,84) был достоверно меньшим ($p<0,05$), чем у пациентов без МС (справа Me=3,93, слева Me=3,55). Когнитивные нарушения проявлялись в снижении памяти, нарушении внимания, замедлении психических процессов, а также ограничении способности к планированию и контролю. В результате лечения происходило улучшение когнитивных и эмоциональных функций в обеих группах, но добавление в общепринятую терапию Диалипона® и Витаксона® способствовало улучшению концентрации внимания, памяти, уменьшению ситуационной тревожности и тем самым отношению пациентов к жизненной ситуации. В результате лечения с использованием низкокалорийной диеты и физической нагрузки определялась динамика уменьшения инсулинорезистентности в обеих группах, что проявлялось в уменьшении индекса HOMA-IR, но в группе, где пациенты принимали исследуемые препараты, степень улучшения достигла достоверности. Уровень общего холестерина в основной группе снизился с $6,27\pm 1,3$ ммоль/л до $5,12\pm 1,8$ ммоль/л, а в контрольной — с $6,08\pm 1,12$ ммоль/л до $5,54\pm 0,4$ ммоль/л ($p<0,05$). **Выводы.** Использование препаратов Диалипон® и Витаксон® в комплексном лечении хронических цереброваскулярных заболеваний способствовало улучшению внимания, концентрации, памяти, положительно влияло на реактивную тревогу, способствовало снижению инсулинорезистентности, массы тела и липидного спектра. Вероятно, у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией компоненты МС способствовали развитию атрофических процессов гиппокампа. Комбинация артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, дислипидемии и др. ускоряла атрофические процессы гиппокампа больше, чем отдельно каждый из этих компонентов, которые определяли у пациентов с ДЕ без МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, цереброваскулярные заболевания, гиппокамп, лечение.

Correction of clinical and metabolic disorders in patients with cerebrovascular disease in the presence of metabolic syndrome

T.I. Nasonova

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education Kyiv, Ukraine

Summary. Abstract. Aims of the study. Analysis of the effectiveness and safety of treatment of patients with chronic cerebrovascular disease (encephalopathy) in the presence of metabolic syndrome (MS), using Dialipon® and Vitaxon®, and assessment of the potential impact of Dialipon® and Vitaxon® on insulin resistance, indices of cognitive function and quality of life in patients with MS. The peculiarity of the work was determination of strategic brain regions in case of cognitive and emotional disorders in patients with MS and without MS. **Materials and methods.** 70 patients with degree II discirculatory encephalopathy (DE), aged 47 to 74 years, in the presence of MS, were followed up. A study group of 50 patients in the framework of treatment received Dialipon® and Vitaxon®. The control group consisted of 20 patients with DE, of similar age and stage, who has not taken Dialipon® and Vitaxon®. In addition to neurological and clinical examinations, determination of metabolic syndrome (MS) criteria, the following neuropsychological testing scales were used: MMSE; MoCA; anxiety and depression scales; headaches using BAIII pain scale; dizziness using points according to the Dizziness Handicap Inventory scale. The brain and its liquor system were tested in 47 patients (29 patients with MS — main group, and 18 patients without MS — control group) using the volumeter method (measurement of volumes of individual brain regions). **Results and discussion.** As a result of treatment, a decrease in dizziness was achieved. This manifested itself in an increasing number of patients without signs of dizziness and transition of patients from the group with more marked giddiness into the group with a lesser dizziness. According to BAIII scale,

headache diminished in primary group by 2 points, in control group by 1.25 points. This process occurred significantly faster in patients receiving Dialipon® and Vitaxon®. The results of the volumetric measurements of the hippocampus showed that in patients with MS hippocampal volume (right Me = 3.293058* and left Me = 2.84*) was significantly lower ($p < 0.05$) than in patients without MS (right Me = 3.93, left Me = 3.55). Cognitive impairment manifested itself in a loss of memory, impaired attention, slowing of mental processes, and limited ability to plan and control. As a result of treatment an improvement in cognitive and emotional functions was achieved in both groups, but adding Dialipon® and Vitaxon® to conventional therapy has contributed to improving concentration, memory, to reducing situational anxiety and thus patients' attitude to different life situations. As a result of treatment using a low-caloric diet and exercise, a positive dynamics has been established with regard to an improvement of insulin resistance in both groups, that manifested itself in a reduction of HOMA index. But in the patients' group receiving the drugs under study, the degree of improvement achieved a degree of reliability. The level of total cholesterol in the main group decreased from 6.27 ± 1.3 mmol/L to 5.12 ± 1.8 mmol/L and in controls to 6.08 ± 1.12 and 5.54 ± 0.4 mmol/L ($p < 0.05$), respectively.

Conclusions. The use of Dialipon® and Vitaxon® in the combined treatment of chronic cerebrovascular diseases in the presence of MS contributed to an improvement of attention, concentration, memory; had a positive impact on reactive anxiety; contributed to a normalization of insulin resistance and body mass index, and lipid spectrum. Possibly, in patients with chronic cerebrovascular disease the MS cluster components contributed to the development of atrophy processes in the hippocampus. A combination of arterial hypertension, insulin resistance, dyslipidemia, etc., accelerated the atrophy processes in the hippocampus to a greater extent than separately would do each of the components that were tested in patients with DE without MS.

Keywords: metabolic syndrome, cerebrovascular disease, strategic brain regions, treatment.

МЕДИЧНИЙ СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ФОРУМ



23-25 березня 2016

Київ, МВЦ, Броварський пр-т, 15, (М) Лівобережна

Розділи:

- пластична хірургія
- гінекологія
- дієтологія
- дерматовенерологія, мікологія
- менеджмент приватних клінік
- ортопедія і травматологія NEW
- лабораторна діагностика NEW
- алергологія NEW
- онкологія NEW
- реабілітація NEW



Організатор:

PREMIER EXPO



Прем'єр Експо
Тел: +38 (044) 496 86 45
e-mail: ph@pe.com.ua



Виріжте запрошення та відвідайте виставку безкоштовно. Обміняйте запрошення на бейдж на стійці реєстрації в дні роботи виставки.



23-25 березня 2016

Київ, МВЦ, Броварський пр-т, 15, (М) Лівобережна

**МЕДИЧНИЙ
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ФОРУМ**

ЗАПРОШЕННЯ

Нові розділи:

- Ортопедія та травматологія
- Лабораторна діагностика
- Алергологія
- Онкологія
- Реабілітація



Форум проходить
за підтримки:



Додаткові запрошення отримайте
безкоштовно на сайті:

www.medforum.kiev.ua

Комбінована терапія аналогом глюкагоноподібного пептиду 1 ліраглутидом і базальним інсуліном: фізіологічне обґрунтування, огляд клінічних досліджень і практичний досвід застосування

Л.К. Соколова

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

Резюме. У статті наведено фізіологічне обґрунтування, огляд клінічних досліджень і результати власного практичного досвіду застосування комбінованої терапії базальним інсуліном з аналогом глюкагоноподібного пептиду 1. Визначено показання до такої терапії, схеми її проведення, переваги та ефективність.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1, лікування.

Комбіновану терапію базальним інсуліном з агоністом рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (АР ГПП-1), яка є новою терапевтичною стратегією в лікуванні цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), було введено в клінічну практику після офіційного затвердження на початку 2012 року. Поєднання застосування базального інсуліну з АР ГПП-1, на відміну від комбінації базального інсуліну з традиційними пероральними цукрознижувальними препаратами

(ПЦЗП) або болюсним інсуліном, дозволяє поліпшити глікемічний контроль із мінімальним ризиком гіпоглікемії та збільшення ваги. Останнім часом ця стратегія лікування викликає дедалі більший інтерес у клініцистів з огляду на прогресуючий характер ЦД2 із поступовою втратою відповіді на актуальну цукрознижувальну терапію, поширеність ожиріння серед хворих на ЦД2 і необхідність запобігання гіпоглікеміям, які не лише погіршують якість життя пацієнта, але й сприяють розвитку серцево-судинних ускладнень [1].

АР ГПП-1 здатні посилювати або навіть нормалізувати так званий інкретиновий ефект —

* 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

Оригінальні дослідження

стимуляцію секреції інсуліну внаслідок всмоктування вуглеводів, білків і жирів із кишечника. Іншими метаболічними ефектами АР ГПП-1, напряду не пов'язаними із секрецією інсуліну, є затримка спорожнення шлунка та посилення відчуття ситості, а також пригнічення секреції глюкагону та його впливу на глюконеогенез у печінці під час їди. Аналог АР ГПП-1 — ліраглутид завдяки подовженій дії та вищій концентрації пептиду в крові забезпечує ці ефекти не лише після приймання їжі, але й між ними, впливаючи як на постпрандіальну, так і на глікемію натще.

Приблизно 35% підйому рівня глюкози в крові після приймання їжі в пацієнтів із ЦД2 залежить від швидкості спорожнення шлунка [2]. Завдяки затримці спорожнення шлунка на тлі застосування АР ГПП-1 набагато менше інсуліну необхідно для зниження піку глікемії після приймання їжі.

У регуляції вуглеводного обміну дуже важливою є функція контрінсулярного гормону глюкагону. Вже понад 40 років тому описано «парадоксальну» реакцію секреції глюкагону після споживання вуглеводів або білків у па-

цієнтів із цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1) і ЦД2 [3]. У здорових людей їжа, що містить вуглеводи, пригнічує секрецію глюкагону, тоді як їжа, що містить білок, її підвищує. У пацієнтів із ЦД1 і ЦД2 концентрація глюкагону в крові натще підвищена відносно рівня глюкози в крові. Крім того, вплив споживання їжі, що містить вуглеводи, на секрецію глюкагону обмежений; інколи в деяких хворих на діабет навіть відзначається «парадоксальний» підйом рівня глюкагону після споживання вуглеводів. Білок-стимульована відповідь секреції глюкагону за цукрового діабету зберігається, але рівень цієї відповіді є неадекватно високим порівняно з постпрандіальною гіперглікемією [4]. Отже, гіперглюкагонемія натще та підвищена секреція глюкагону після приймання їжі є складовими гіперглікемії за ЦД2. У дослідженнях доведено, що аналог АР ГПП-1 ліраглутид ефективно знижує рівень глюкагону як натще, так і постпрандіально [5].

Одним із перших порушень за ЦД2, що спостерігаються вже на стадії предіабету, є втрата першої фази секреції інсуліну [6]. Доведено, що АР ГПП-1 ліраглутид ефективно віднов-

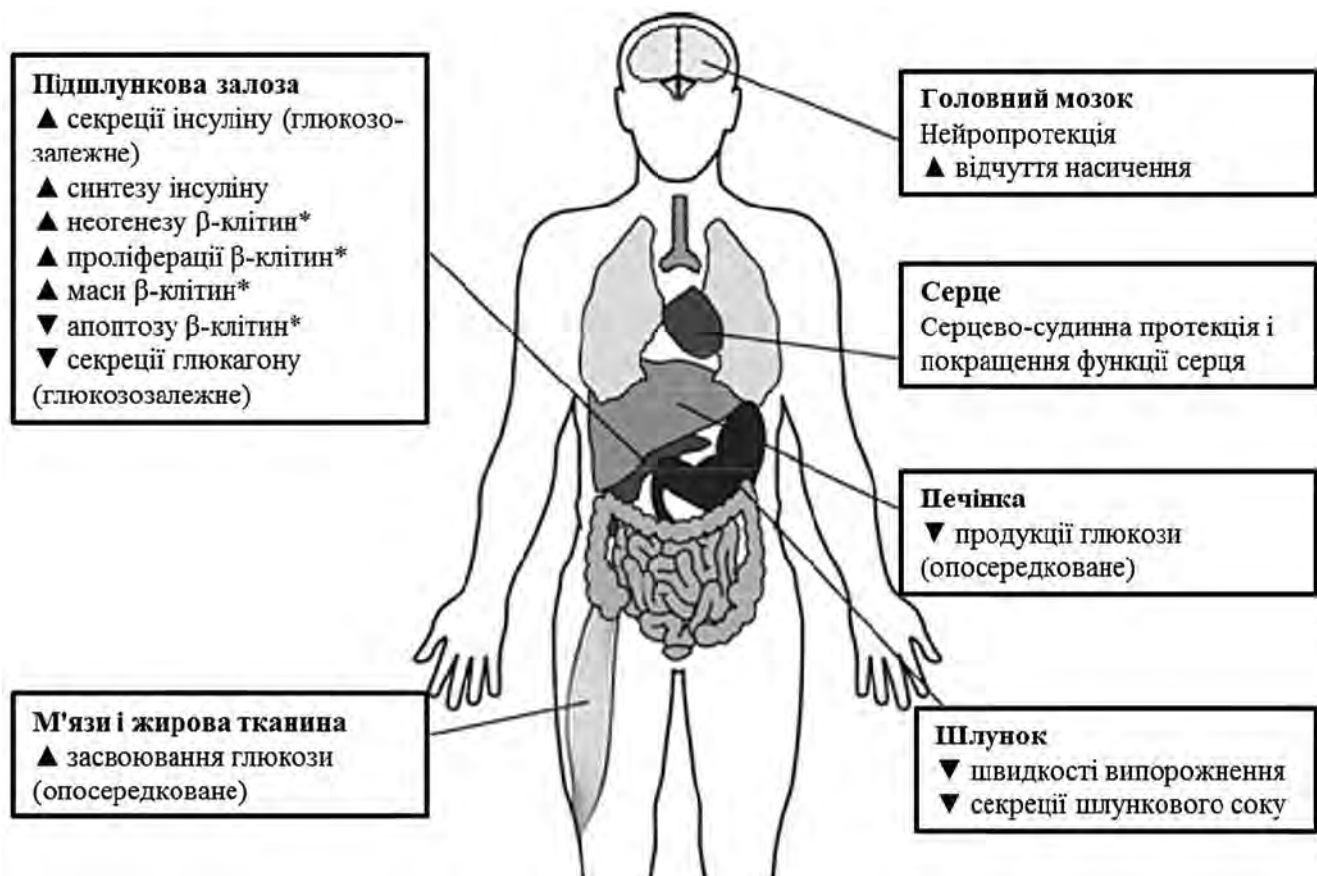


Рис. 1. Фізіологічний вплив ГПП-1. Адаптовано з [7]: * — на експериментальних моделях.

лює першу та другу фази інсулінової секреції, швидко нормалізуючи постпрандіальну глікемію [5]. Але не лише секреторна активність β -клітин має значення, а й їх кількість, і обидва ці чинники впливають на кількість ендogenous інсуліну, який синтезується в організмі хворого на цукровий діабет. Так, вже на стадії предіабету може бути втрачено до 40% β -клітин, а на момент встановлення діагнозу ЦД2 до 80% β -клітин втрачають свою функцію (але не обов'язково масу) [8]. В експериментальних моделях продемонстровано, що застосування АР ГПП-1 сприяє поліпшенню функції β -клітин [9] і відновленню маси β -клітин [10].

Дію базального інсуліну насамперед спрямовано на нормалізацію глікемії натще, тоді як додавання АР ГПП-1 забезпечує зниження постпрандіальної глікемії. Завдяки тривалій дії АР ГПП-1 ліраглутиду (період напіввиведення 13 год) його ефект не обмежується лише впливом на постпрандіальну глікемію, як у короткодійних АР ГПП-1 екзенатиду та ліксизенатиду, а забезпечує нормалізацію глікемії протягом доби. Це дозволяє поліпшити контроль глікованого гемоглобіну (HbA1c) завдяки меншій варіативності глікемії протягом доби. До того ж комбінація базального інсуліну з АР ГПП-1 дозволяє знизити дозу інсуліну та, як наслідок, збільшення маси тіла. Застосування такої комбінації зменшує ризик гіпоглікемії завдяки зниженню рівня глюкагону в крові. Базальний інсулін поповнює нестачу в ендogenous інсуліні та забезпечує «відпочинок» β -клітин, що, у свою чергу, сприяє виділенню більшої кількості інсуліну у відповідь на харчове навантаження. Сумарний вплив комбінації базального інсуліну й АР ГПП-1 ліраглутиду наведено в **таблиці**.

Можливість і доцільність комбінованого застосування базального інсуліну й АР ГПП-1 ліраглутиду цікавить практикуючих ендокринологів із 2009 р. У літературних джерелах спочатку з'явилися повідомлення про окремі випадки або невеликі дослідження застосування цієї комбінації в пацієнтів із ЦД2 і вираженою інсулінорезистентністю або ожирінням. Потім було проведено клінічні рандомізовані дослідження додавання базального інсуліну до АР ГПП-1 ліраглутиду або інтенсифікації терапії шляхом додавання АР ГПП-1 ліраглутиду до базального інсуліну.

Вже перші повідомлення про застосування такої комбінації були дуже цікавими та надихаючими. Так, у спостережному дослідженні

Таблиця. Ефекти комбінації базального інсуліну й АР ГПП-1 ліраглутиду. Адаптовано з [11]

	Базальний інсулін	Ліраглутид
Головна дія	↓ глікемії натще ↓ глікемії між прийманнями їжі	↓ постпрандіальної глікемії ↓ глікемії натще
Механізм дії	↓ продукції глюкози печінкою ↑ рівня інсуліну (не глюкозозалежне) ↓ секреції глюкагону	↑ глюкозозалежної секреції інсуліну ↓ глюкозозалежної секреції глюкагону ↓ продукції глюкози печінкою ↓ швидкості спорожнення шлунка ↑ відчуття насичення ↓ кількості їжі, що споживається
Вплив на масу тіла	↑ маси тіла	↓ маси тіла
Ризик гіпоглікемії	високий	низький

ні [12] за участю пацієнтів із ЦД2, які попри застосування високих доз інсуліну (середня добова доза 192 ± 77 МО/добу) не могли досягти компенсації захворювання, через 12 тижнів комбінованого застосування базального інсуліну з АР ГПП-1 ліраглутидом було досягнуто зниження рівня HbA1c на 1,4% і дози базального інсуліну на 28%. У повідомленні [13] про пацієнта з вираженою інсулінорезистентністю (добова доза інсуліну 575 МО) й ожирінням (156,2 кг) додавання ліраглутиду 1,8 мг/добу дозволило за 5 місяців зменшити дозу інсуліну майже на 50% і знизити вагу на 22,6 кг. У порівняльному дослідженні ELEGANT [14] у пацієнтів, яким до існуючої терапії базальним інсуліном додали ліраглутид 1,8 мг/добу, за 26 тижнів лікування рівень HbA1c знизився на 0,77%, маса тіла — на 4,5 кг і добова доза інсуліну — на 29 МО/добу.

У більш масштабних і триваліших рандомізованих клінічних дослідженнях комбінованого застосування ліраглутиду та базального інсуліну досліджувались не лише ефективність, але й безпека обох варіантів терапії: додавання базального інсуліну до існуючої терапії ліраглутидом і додавання ліраглутиду до базального інсуліну.

У дослідженні Liraglutide-Detemir Study (NCT00856986) 988 пацієнтів із ЦД2 без достатнього контролю діабету на пероральних цукрознижувальних препаратах (метформін з або без препаратів сульфанілсечовини) протягом 12 тижнів отримували ліраглутид, який на початку терапії призначався в дозі 0,6 мг/добу, через тиждень доза збільшувалася

Оригінальні дослідження

на 0,6 мг/добу до досягнення лікувальної дози 1,8 мг/добу. Препарати сульфанілсечовини після призначення ліраглутиду відмінялися. По завершенні 12 тижнів лікування 61% пацієнтів досягли компенсації ЦД2 ($HbA1c < 7\%$), і вони продовжували участь у дослідженні протягом 52 тижнів як група спостереження для визначення тривалої ефективності та безпеки комбінованої терапії метформін+ліраглутид 1,8 мг [15]. Протягом року в цій групі зберігався контроль глікемії, а втрата ваги за цей час склала в середньому 4,7 кг. Решту 39% пацієнтів, які не досягли адекватного контролю захворювання, було рандомізовано 1:1 на 2 групи, і протягом 52 тижнів одна група контролю продовжувала терапію без змін, а в іншій групі лікування було інтенсифіковано додаванням інсуліну детемір [16]. Завдяки додаванню інсуліну детемір 52% пацієнтів через 52 тижні досягли мети лікування ($HbA1c < 7\%$), причому вага пацієнтів практично не збільшилась (+0,2 кг), незважаючи на додавання інсуліну, тобто позитивний ефект зниження ваги, який був досягнутий завдяки застосуванню ліраглутиду, зберігся. Ризик гіпоглікемії в обох групах був мінімальним навіть на тлі застосування інсуліну детемір; тяжких гіпоглікемій протягом року не зафіксовано в жодній із груп лікування.

У зв'язку з повідомленнями про випадки панкреатиту на тлі застосування препаратів групи інкретинів (US FDA, 2008, 2009) у постмаркетингових дослідженнях лікарських засобів цієї групи обов'язково проводиться моніторинг рівня ферментів підшлункової залози. Підвищення понад норму рівня амілази або ліпази в сироватці крові втричі є маркером запалення підшлункової залози, але ізольоване підвищення цього рівня не є підтвердженням діагнозу гострого панкреатиту. Згідно з міжнародним консенсусом [17], діагноз гострого панкреатиту підтверджується лише за наявності двох із трьох таких критеріїв: підвищення понад норму рівня ліпази та/або амілази в сироватці втричі, наявності гострого болювого нападу й ознак гострого панкреатиту за результатами контрастної комп'ютерної томографії. У даному дослідженні перед його початком у 20,4% пацієнтів зафіксовано підвищення рівня ліпази, в 19,0% пацієнтів відзначено підвищення рівня ліпази вдвічі протягом дослідження, проте лише в одного з цих пацієнтів розвинувся гострий панкреатит. Отже, підвищення рівня ліпази вдвічі за норму є невірогідним прогностичним критерієм розви-

тку гострого панкреатиту. У цілому частота розвитку гострого панкреатиту в дослідженні склала 4 випадки на 900 пацієнт-років, що не відрізняється від даних епідеміологічних досліджень щодо розповсюдженості гострого панкреатиту серед пацієнтів із ЦД2 (4 випадки на 1000 пацієнт-років). Тобто в тривалому дослідженні підтверджено відсутність підвищеного ризику розвитку гострого панкреатиту на тлі застосування АР ГПП-1 ліраглутиду.

Це дослідження підтвердило, що схема послідовної інтенсифікації терапії ЦД2 (старт лікування — метформін, перша інтенсифікація терапії — додавання АР ГПП-1 ліраглутиду з наступним призначенням базального інсуліну за недостатнього контролю $HbA1c$) є ефективною та безпечною. Крім досягнення й підтримання глікемічного контролю з низьким ризиком гіпоглікемії, така схема лікування сприяє зниженню маси тіла та збільшенню прихильності пацієнта до призначеного лікування.

Дуже цікавим і показовим є порівняльне дослідження інтенсифікації інсулінотерапії базальним інсуліном шляхом додавання інсуліну аспарт або АР ГПП-1 ліраглутиду [19]. У дослідженні Begin: Victoza Add-On пацієнтів із ЦД2, які не досягли компенсації захворювання після застосування інсуліну деглудек (нове покоління аналогів базального інсуліну), було рандомізовано на 2 варіанти інтенсифікації терапії: додавання 1 ін'єкції інсуліну аспарт або АР ГПП-1 ліраглутиду. У дослідженні доведено, що додавання АР ГПП-1 ліраглутиду є ефективнішим і безпечнішим, ніж додавання болюсного інсуліну. Така інтенсифікація дозволила майже 50% пацієнтам досягти рівня $HbA1c < 7,0\%$ без гіпоглікемії та збільшення ваги.

Результати проведених досліджень дали поштовх появі нової безпечної опції інтенсифікації базальної інсулінотерапії під назвою «комбінована ін'єкційна терапія», яку з 2015 року рекомендовано до застосування міжнародними асоціаціями ендокринологів [1]. У Консенсусі Американської діабетичної асоціації й Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету 2015 р. зазначено: «...Додавання до терапії базальним інсуліном у комбінації з пероральними цукрознижувальними препаратами АР ГПП-1 (замість болюсного інсуліну під приймання їжі) є більш сприятливим, надто в пацієнтів із підвищеною вагою або в пацієнтів, які не можуть безпечно застосовувати режим базис-болюсної інсулінотерапії».

Ці дослідження також склали підґрунтя для створення нової фіксованої комбінації двох ін'єкційних препаратів: базального інсуліну й АР ГПП-1. У клінічних дослідженнях із застосування нової комбінації препаратів, що містить інсулін деглюдек 100 МО/мл і ліраглутид 3,6 мг/мл, доведено, що така комбінація є ефективнішою за окреме застосування базального інсуліну деглюдек або АР ГПП-1 ліраглутиду [20]. Так, середнє зниження рівня HbA1c після застосування фіксованої комбінації склало 1,84%, інсуліну деглюдек — 1,4% і ліраглутиду — 1,21%. Причому на тлі застосування фіксованої комбінації доза інсуліну деглюдек була меншою на 30% і ліраглутиду — на 23%, ніж на тлі застосування цих препаратів окремо, і ризик гіпоглікемії був меншим на 37% порівняно з таким для інсуліну деглюдек. Фіксовану комбінацію інсуліну деглюдек і ліраглутиду (Xultophy®) вже дозволено до застосування в країнах Європейського Союзу.

У статті [21], присвяченій практичним аспектам застосування комбінованої ін'єкційної терапії за ЦД2, наведено просту схему інтенсифікації терапії базальним інсуліном шляхом додавання АР ГПП-1 (рис. 2). Цей алгоритм дозволяє легко визначити, на які параметри необхідно звертати увагу для вчасної інтенсифікації терапії.

У більшості рандомізованих досліджень доведено, що комбінація базального інсуліну з АР ГПП-1 не лише є ефективнішою за додавання болюсного інсуліну, але й дозволяє

суттєво зменшити дозу базального інсуліну. Тому для попередження розвитку гіпоглікемії після додавання до базального інсуліну АР ГПП-1 ліраглутиду рекомендовано знизити дозу базального інсуліну на 20%, якщо рівень HbA1c < 8% або пацієнт отримує 2 ін'єкції базального інсуліну на день. У подальшому необхідно титрувати дозу інсуліну для досягнення відповідної глікемії натще.

Терапія, заснована на «інкретиновому ефекті», що активно розвивається останніми роками у світі, дозволяє не лише досягти цільових значень глікемії, але й вирішити цілу низку складних питань, які виникають за ЦД2.

На жаль, клінічний досвід використання ліраглутиду в нас невеликий через складну економічну ситуацію в Україні та досить високу вартість препарату, який пацієнти за відсутності розвиненої страхової медицини змушені купувати за власні кошти. Ми орієнтуємося на результати міжнародних клінічних наукових досліджень, проведених як за кордоном, так і в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», що свідчать про високу ефективність препарату в пацієнтів із ЦД2. Наш власний клінічний досвід заснований на лікуванні деяких пацієнтів, які перебувають під спостереженням у відділенні діабетології зазначеного інституту та отримують препарат Віктоза®.

Клінічний випадок 1

Пацієнт К., 43 роки, підприємець, на ЦД2 хворіє протягом 8 років. На момент огляду глікемія натще — 12,6 ммоль/л, рівень HbA1c — 9,1%, індекс маси тіла — 34,2 кг/м². В анамнезі: артеріальна гіпертензія, дисліпідемія з високим рівнем тригліцеридів. Дієтичних рекомендацій не дотримує.

Приймання цукрознижувальних препаратів нерегулярне з частою зміною одних таблеток препаратів на інші. Протягом останніх двох місяців пацієнт отримує метформін по 1000 мг 2 рази на добу, глімепірид 4 мг на добу. З особливостей способу життя слід відзначити непередбачуваний графік роботи, слабку рухову активність. З огляду на те, що пацієнт потребував посилення цукрознижувальної терапії, а також з урахуванням його побажань знизити вагу та мати максимально спрощену схему лікування, йому запропоновано комбінацію метформіну з препаратом Віктоза®.

Також ми виходили з того, що призначення ліраглутиду не могло істотно вплинути на звичний спосіб життя, оскільки ін'єкція пре-

Алгоритм оптимізації базальної інсулінотерапії з додаванням АР ГПП-1

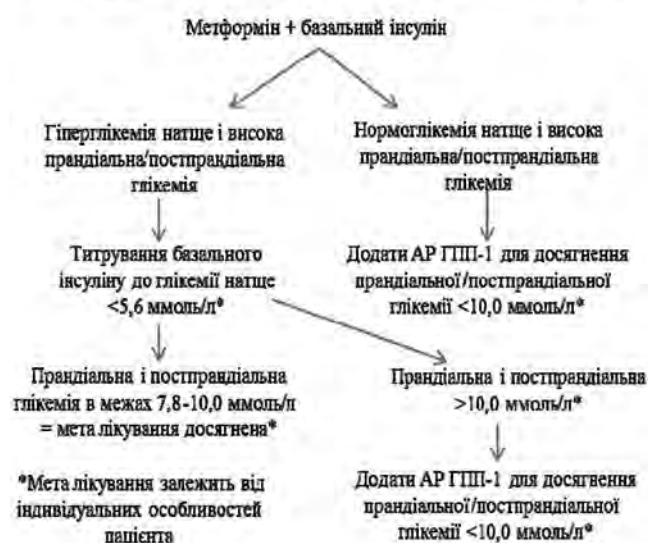


Рис. 2. Алгоритм оптимізації базальної інсулінотерапії. Адаптовано з [21].

Оригінальні дослідження

парату здійснюється один раз на добу, її не прив'язано до приймання їжі, вона не вимагає додаткових вимірювань глікемії та не спричинює ризику розвитку тяжких гіпоглікемій.

Було запропоновано ступінчасту схему призначення препарату Віктоза® з поступовим збільшенням дози, аби уникнути появи небажаних явищ (нудоти). Призначено 0,6 мг препарату Віктоза® п/ш 1 раз на добу протягом перших 7 днів із подальшим титруванням дози до 1,2 мг/добу протягом тижня, далі — 1,8 мг/добу. Застосування метформіну рекомендовано продовжити в колишній дозі. Глімепірид відмінили.

Зниження глікемії натще до 8,6 ммоль/л було відзначено протягом першого тижня, далі вона складала: через 2 тижні — 7,9 ммоль/л, через 8 тижнів — 6,4 ммоль/л. Показник HbA1c знизився на 1,4% і склав через 6 місяців 7,7%. Зниження маси тіла за 6-місячний період спостереження склало 8 кг. Відзначено позитивну динаміку в зниженні артеріального тиску.

Хворий відзначав помітне зниження апетиту, відсутність будь-яких неприємних відчуттів у шлунково-кишковому тракті, можливість тривалих перерв між прийманнями їжі протягом дня без подальшого переїдання.

Даний клінічний випадок демонструє значущий цукрознижувальний потенціал препарату Віктоза®. Додатковою перевагою комбінації метформіну та препарату Віктоза® для цього пацієнта виявилось те, що істотне зниження глікемії не супроводжувалося розвитком гіпоглікемічних епізодів. Важливо відзначити також, що поряд зі зниженням рівня HbA1c зменшилася маса тіла, що поліпшує прогноз пацієнта щодо ризику серцево-судинних захворювань.

Клінічний випадок 2

Пацієнт Р., 62 роки, хворіє на ЦД протягом 10 років, рівень HbA1c — 8,7% на тлі комбінованої терапії: метформін 2500 мг + глімепірид 4 мг/добу + базальний інсулін 38 МО/добу. Індекс маси тіла — 31,8 кг/м², артеріальна гіпертензія протягом 20 років, рівень АТ — 164/90 мм рт. ст., приймає антигіпертензивну терапію 3 препаратами, в анамнезі інфаркт міокарда, рівень ліпідів у межах цільових значень на тлі приймання гіполіпідемічних препаратів.

Пацієнту було запропоновано два варіанти оптимізації лікування: 1 — збільшення дози інсуліну тривалої дії на ніч або додавання інсуліну короткої дії перед прийманням їжі; 2 — додавання до лікування препарату Віктоза®. Вибір був зроблений на користь застосування препарату Віктоза® з урахуванням побоювань

пацієнта щодо збільшення маси тіла та високого ризику гіпоглікемічних реакцій із посиленням інсулінотерапії.

Схема титрування: Віктоза® 0,6 мг протягом першого тижня, далі — 1,2 мг протягом тижня, далі — 1,8 мг підшкірно 1 раз на добу. Рівень HbA1c через 3 місяці склав 7,9%, без суттєвої динаміки маси тіла, показники АТ зменшилися до 146/86 мм рт. ст. (у середньому динаміка САД склала 18 мм). Припинено застосування глімепіриду. Доза базального інсуліну зменшилася на 6 МО. Застосування метформіну рекомендовано продовжити в колишній дозі — 2500 мг/добу.

Даний клінічний випадок демонструє можливість комбінованої терапії препаратом Віктоза® з пероральними цукрознижувальними препаратами та інсуліном. Зниження рівня HbA1c склало 0,8%, що можна розцінити як істотне — з урахуванням тривалості захворювання та проведеної раніше цукрознижувальної терапії. Найбільш значущим у даному випадку щодо прогнозу макросудинних ускладнень стало поліпшення показників артеріального тиску, відсутність збільшення маси тіла та розвитку гіпоглікемічних епізодів.

Отже, на наш погляд, ліраглутид (Віктоза®) може з успіхом застосовуватися в пацієнтів із ЦД2 на ранніх етапах лікування, але найбільшою мірою показаний тим, для кого, крім нормалізації показників глікемії, дуже важливо зниження маси тіла. Причому зниження ваги буде то значнішим, що більшою була вихідна маса тіла. До безперечних переваг препарату для пацієнтів із патологією серця можна віднести зниження систолічного артеріального тиску та інших показників серцево-судинного ризику. З огляду на те, що досягнення компенсації діабету може бути пов'язано з підвищенням ризику гіпоглікемій, надто небезпечним для пацієнтів із кардіальною патологією, можна констатувати, що низький ризик гіпоглікемічних реакцій на тлі застосування ліраглутиду також є безперечною перевагою. Для пацієнта особливою зручністю є можливість вводити препарат 1 раз на добу в будь-який час поза зв'язком із прийманням їжі, відсутність необхідності частого самоконтролю. На закінчення потрібно підкреслити, що в арсеналі лікарів-діабетологів є сучасний препарат, що дозволяє комплексно підходити до лікування пацієнта із ЦД2, тобто досягати адекватного контролю глікемії, одночасно знижувати масу тіла, нормалізувати артеріальний тиск, знижувати чинники серцево-судинного ризику без ризику гіпоглікемій.

Список використаної літератури

1. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / Silvio E. Inzucchi, Richard M. Bergenstal, John B. Buse [et al.] // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38, № 1. — P. 140-149.
2. Gastric emptying in early noninsulin dependent diabetes mellitus / K. Jones, M. Horowitz, B. Carney [et al.] // *J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 37, № 10. — P. 1643-1648.
3. Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects / R.H. Unger, E. Aguilar-Parada, W.A. Müller, A.M. Eisentraut // *J. Clin. Invest.* — 1970. — Vol. 49, № 4. — P. 837-848.
4. Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion / W. Müller, G. Faloona, E. Aguilar-Parada, R. Unger // *N. Engl. J. Med.* — 1970. — Vol. 283, № 3. — P. 109-115.
5. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improve 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes / K. Degen, C. Juhl, J. Sturis [et al.] // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53, № 5. — P. 1187-1194.
6. Del Prato S. Loss of early insulin secretion leads to postprandial hyperglycaemia / S. Del Prato // *Diabetologia*. — 2003. — Vol. 46, Suppl. 1. — P. M2-M8.
7. Sjöholm A°. Liraglutide therapy for type 2 diabetes: overcoming unmet needs / A°. Sjöholm // *Pharmaceuticals*. — 2010. — Vol. 3. — P. 764-781.
8. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes / A.E. Butler, J. Janson, S. Bonner-Weir [et al.] // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52. — P. 102-110.
9. Mudaliar S. Effects of incretin hormones on beta-cell mass and function, body weight, and hepatic and myocardial function / S. Mudaliar, R.R. Henry // *Am. J. Med.* — 2010. — Vol. 123, Suppl. — P. S19-S27.
10. Drucker D.J. The biology of incretin hormones / D.J. Drucker // *Cell Metab.* — 2006. — Vol. 3. — P. 153-165.
11. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature / R. Balena, I.E. Hensley, S. Miller, A.H. Barnett // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. — 2013. — Vol. 15, № 6. — P. 485-502.
12. Lane W. The effect of liraglutide added to U-500 insulin in patients with type 2 diabetes and high insulin requirements / W. Lane, S. Weinrib, J. Rappaport // *Diabetes Technol Ther.* — 2011. — Vol. 13. — P. 592-595.
13. Pantalone K.M. Liraglutide effective in the severely insulin-resistant patient with type 2 diabetes requiring U-500 insulin: a case report / K.M. Pantalone, C. Faiman // *Diabetes Technology & Therapeutics*. — 2013. — Vol. 15, № 4. — P. 342-343.
14. Liraglutide reverses pronounced insulin-associated weight gain, improves glycaemic control and decreases insulin dose in patients with type 2 diabetes: a 26 week, randomised clinical trial (ELEGANT) / H.M. de Wit, G.M. Vervoort, H.J. Jansen [et al.] // *Diabetologia*. — 2014. — Vol. 57, № 9. — P. 1812-1819.
15. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets / J.H. DeVries, S.C. Bain, H.W. Rodbard [et al.] // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35. — P. 1446-1454.
16. One-year sustained glycemic control and weight reduction in type 2 diabetes after addition of liraglutide to metformin followed by insulin detemir according to HbA1c target / J. Rosenstock, H.W. Rodbard, S.C. Bain [et al.] // *J. Diabetes and its Complications*. — 2013. — Vol. 27, № 5. — P. 492-500.
17. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut*. — 2013. — Vol. 62. — P. 102-111.
18. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study / R.A. Noel, D.K. Braun, R.E. Patterson, G.L. Bloomgren // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32. — P. 834-838.
19. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON) / C. Mathieu, H.W. Rodbard, B. Cariou [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. — 2014. — Vol. 16, № 7. — P. 636-644.
20. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes / S.C. Gough, B. Bode, V. Woo [et al.] // *Lancet*. — 2014. — Vol. 2, № 11. — P. 885-893.
21. Scholz G.H. Basal insulin combined incretin mimetic therapy with glucagon-like protein 1 receptor agonists as an upcoming option in the treatment of type 2 diabetes: a practical guide to decision making / G.H. Scholz, H. Fleischmann // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* — 2014. — Vol. 5, № 5. — P. 95-123.

(Надійшло до редакції 26.10.2015 р.)

Комбинированная терапия аналогом глюкагоноподобного пептида 1 лираглутидом и базальным инсулином: физиологическое обоснование, обзор клинических исследований и практический опыт применения

Л.К. Соколова

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

Резюме. В статье приведены физиологическое обоснование, обзор клинических исследований и результаты собственного практического опыта применения комбинированной терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа базальным инсулином и аналогом глюкагоноподобного пептида 1 лираглутидом. Определены показания к такой терапии, схемы ее проведения, преимущества и эффективность.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, глюкагоноподобный пептид-1, лечение.

Combined therapy with analogue of glucagon-like peptide 1 liraglutide and basal insulin: physiological basing, review of clinical studies and practical experience of their use

L.K. Sokolova

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

Summary. Physiological basing, review of clinical studies and the results of own practical experience concerning the combination therapy by basal insulin and analogue of glucagon-like peptide 1 liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus are presented in this article. Indications for such therapy, its schemes, advantages and effectiveness are determined.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, glucagon-like peptide 1, treatment.

Б.М. Маньковський¹,
Л.А. Могилицька²,
О.Є. Могилицька²

Вміст адгезійних молекул, Е-селектину та ендотелійзалежна дилатація у хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями, які хворіють із дитинства, та в осіб молодого віку з ожирінням

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

² Хмельницька обласна лікарня

Резюме. Мета. Визначити вміст VCAM-1, ICAM-1, Е-селектину в сироватці крові хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями, які хворіють із дитинства, та в осіб молодого віку з ожирінням і взаємозв'язок цих чинників з ендотелійзалежною дилатацією. **Методи.** Обстежено 30 хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями, які хворіють із дитинства, 30 молодих осіб з ожирінням, 28 практично здорових осіб. Вміст ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину в сироватці крові визначали імуноферментним методом. **Результати.** Виявлено підвищення вмісту ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину в сироватці крові хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями, які хворіють із дитинства, та в осіб молодого віку з ожирінням, що корелювало з показниками вуглеводного та ліпідного обміну, інсулінорезистентністю. Встановлено ослаблення ендотелійзалежної дилатації в обстежених пацієнтів, що корелювало із вмістом ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину в сироватці крові. **Висновок.** Ці дані вказують на розвиток ендотеліальної дисфункції на тлі цукрового діабету 1-го типу та ожиріння й можливий зв'язок ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину із цими порушеннями.

Ключові слова: ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, ендотеліальна дисфункція, цукровий діабет, ожиріння.

Як відомо, макро- та мікросудинні ускладнення — основна причина захворюваності та смерті пацієнтів із цукровим діабетом, надто якщо тривалість хвороби перевищує 5 років [1].

* адреса для листування (Correspondence): Хмельницька обласна лікарня, вул. Пілотська 1, м. Хмельницький, 29000, Україна.
E-mail: mogylnytska@mail.ua

Ендотеліальна дисфункція — ранній маркер серцево-судинних захворювань за цукрового діабету 1-го типу [2]. Функціональний стан ендотелію характеризується, з одного боку, ендотелійзалежною дилатацією, а з іншого — вмістом ендотеліальних вазоактивних чинників у сироватці крові.

Визначення вмісту в сироватці крові адгезійних молекул: молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1),

молекули судинно-клітинної адгезії (VCAM-1), Е-селектину широко використовується як непрямий метод оцінки ендотеліальної дисфункції [3].

Адгезійні молекули відіграють ключову роль у взаємодії лейкоцитів, тромбоцитів та ендотелію судин [4]. Адгезія циркулюючих лейкоцитів до ендотелію та їх міграція в артеріальній стінці є першим кроком атерогенезу. Розчинні адгезійні молекули, що відокремлюються з поверхні ендотеліальних клітин, відображають їх активацію [5].

Селектини утворюють сімейство Ca^{2+} -залежних білків, які забезпечують початковий етап накопичення лейкоцитів у запальному процесі [6]. Тому розчинні адгезійні молекули та селектини розцінюються як ранні маркери та чинники ризику серцево-судинних захворювань.

Дослідження, що вказують на вірогідний і незалежний взаємозв'язок між плазмовими рівнями розчинного VCAM-1, Е-селектину, маркерами ендотеліальної дисфункції та маркерами запалення, дозволяють припустити, що дисфункцію ендотелію та запалення тісно пов'язано з цукровим діабетом 1-го типу [7].

У 10-річному дослідженні спостерігали молодих людей із цукровим діабетом 1-го типу із середньою тривалістю захворювання 19 років. Оцінювали можливість використання адгезійних молекул у прогнозуванні ішемічної хвороби серця (ІХС), що проявлялась стенокардією, підтвердженим інфарктом міокарда, коронарним стенозом $>50\%$, ішемічною ЕКГ або проведеною реваскуляризацією. Вміст VCAM-1, ICAM-1 і Е-селектину визначали у зразках перед і після серцево-судинних ускладнень. Було виявлено кореляцію між молекулами адгезії та дисліпідемією — доведеним чинником ризику серцево-судинної патології за цукрового діабету 1-го типу. Е-селектин був незалежним предиктором серцево-судинних подій [8].

В іншому дослідженні оцінювали ступінь запалення та впливу глікемічного контролю на ранніх стадіях атеросклерозу за цукрового діабету 1-го типу в дітей. Результати вказують, що запалення може відіграти важливу роль у прискоренні розвитку атеросклерозу за цукрового діабету 1-го типу, а гіперглікемія є основним чинником, що ініціює цей процес [9].

Визначення ендотеліальної дисфункції плечової артерії — неінвазивний ультразвуковий метод, який здатен відображати порушення функції ендотелію, що залежить від оксиду азоту. Цей метод використовується для оцінки ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із цукровим діабетом та іншими судинними захворюваннями [10].

Метаболічні та гормональні розлади, що спостерігаються за цукрового діабету 1-го типу, сприяють

ендотеліальній дисфункції та ініціюють атерогенний процес. Проспективні дослідження вказують, що ендотеліальна дисфункція — корисний маркер ризику серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет 1-го типу [11].

Метою дослідження було визначення вмісту VCAM-1, ICAM-1, Е-селектину в сироватці крові хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями, які хворіють із дитинства, та в осіб молодого віку з ожирінням і взаємозв'язку цих чинників з ендотеліальною дисфункцією.

Матеріали та методи

Усього обстежено 88 осіб. Із них 30 хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями, які хворіють із дитинства, 30 молодих осіб з ожирінням, 28 практично здорових осіб. Серед усіх обстежених було 48 жінок (54,5%) і 40 чоловіків (45,5%).

Клініко-лабораторну характеристику обстежених наведено в **таблиці 1**.

У групі хворих на цукровий діабет 1-го типу спостерігали 17 жінок (56,7%) і 13 чоловіків (43,3%). У групі осіб з ожирінням — 14 жінок (46,7%) і 16 чоловіків (53,3%).

Під час обстеження очного дна хворих на цукровий діабет 1-го типу у 20 (66,6%) із них виявили проліферативну ретинопатію, в 5 (16,6%) — препроліферативну ретинопатію та в 5 (16,6%) — діабетичну ангіопатію сітківки за Kohner E., Porta M.

Таблиця 1. Клініко-лабораторна характеристика обстежених

Показник	Практично здорові особи	Хворі на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями	Особі з ожирінням
Кількість осіб	28	30	30
Вік, роки	19,96 $\pm$ 2,06	20,3 $\pm$ 2,07	19,56 $\pm$ 2,5
ІМТ, кг/м ²	20,48 $\pm$ 2,18	20,37 $\pm$ 2,19	35,06 $\pm$ 4,49*
Глікований гемоглобін, %	5,33 $\pm$ 0,45	10,32 $\pm$ 1,59*	5,47 $\pm$ 0,49
Глюкоза в крові натще, ммоль/л	4,6 $\pm$ 0,57	10,76 $\pm$ 2,36*	4,61 $\pm$ 0,67
Загальний холестерин, ммоль/л	4,14 $\pm$ 0,51	5,34 $\pm$ 0,92*	5,44 $\pm$ 1,72*
Тригліцериди, ммоль/л	1,46 $\pm$ 0,29	2,53 $\pm$ 0,57*	2,58 $\pm$ 0,61*
Ліпопротеїни високої щільності, ммоль/л	1,34 $\pm$ 0,23	1,03 $\pm$ 0,2*	1,05 $\pm$ 0,19*
Ліпопротеїни низької щільності, ммоль/л	2,63 $\pm$ 0,4	3,32 $\pm$ 1,01*	3,68 $\pm$ 1,29*
Ендотеліальна дисфункція, (%)	8,4 $\pm$ 4,08	3,01 $\pm$ 1,9*	4,5 $\pm$ 3,73*

Примітка: * — $p < 0,05$.

Оригінальні дослідження

У 27 (90,0%) хворих на цукровий діабет 1-го типу виявлено діабетичну нефропатію, протеїнуричну стадію. У 3 (10,0%) хворих — мікроальбумінурію.

Отже, переважна більшість хворих на цукровий діабет 1-го типу, незважаючи на молодий вік, мали виражені ускладнення, а саме нефро- та ретинопатію III-IV стадії.

Усі хворі на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями отримували інсулін у добовій дозі до 50 МО. Вісім пацієнтів застосовували інтенсивну інсулінотерапію: четверо з них отримували двічі на добу інсулін середньої тривалості дії Протафан® НМ і тричі на добу перед основними прийманнями їжі — інсулін короткої дії Актрапід® НМ; четверо — тричі на добу перед основними прийманнями їжі аналог інсуліну ультракороткої дії НовоРapid® ФлексПен® та аналог інсуліну тривалої дії Лантус® перед сном о 22:00. Вісім пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу отримували комбіновані препарати інсуліну, а саме Мікстард® 30НМ, НовоМікс® 30 ФлексПен®, Хумулін® М3, 14 хворих на цукровий діабет 1-го типу — інсулін середньої тривалості дії двічі на добу — Протафан® НМ, Хумулін® Н.

Глікемію визначали натще безпосередньо в тих зразках венозної крові, що використовувались для подальших досліджень. Хворі на цукровий діабет 1-го типу на момент обстеження були в стані декомпенсації.

Для встановлення діагнозу ожиріння визначали індекс маси тіла (ІМТ), який розраховували як відношення маси тіла до квадрату зросту. Ожиріння діагностували за ІМТ > 30 кг/м²: за ІМТ 30-35 кг/м² — ожиріння I ступеня, за ІМТ 35-40 кг/м² — II ступеня, понад 40 кг/м² — III ступеня.

У групі хворих із підвищеною масою тіла було 19 осіб (63,3%) з ожирінням I ступеня та 11 осіб (36,7%) з ожирінням II ступеня.

Додатково, з метою виявлення інсулінорезистентності, у хворих з ожирінням визначали вміст інсуліну в сироватці крові та вираховували індекс НОМА й глюкозо-інсулінове співвідношення GIR (табл. 2).

Артеріальна гіпертензія спостерігалась у 23 (76,6%) хворих на цукровий діабет 1-го типу. Причому лише 12 (52,1%) отримували гіпотензивні препарати: 9 — бета-блокатори, 3 — сечогінні. Решта 11 пацієнтів з артеріальною гіпертензією антигіпертензивної терапії не отримували. У групі хворих на ожиріння артеріальна гіпертензія мала місце в 7 (23,3%) осіб, але жоден із них не отримував гіпотензивної терапії.

Жоден із пацієнтів не дотримував гіполіпідемічної дієти.

У дослідження не включали осіб, які отримують препарати, що потенційно здатні впливати на функціональний стан ендотелію, а саме:

Таблиця 2. Показники інсулінорезистентності в групі хворих з ожирінням

Показник	Практично здорові особи	Особі з ожирінням
Інсулін, пмоль/л	42,88±10,1	108,65±17,92*
Індекс НОМА	8,79±2,52	22,3±5,18*
Глюкозо-інсулінове співвідношення (GIR)	11,28±2,92	4,36±0,18*

Примітка: * — $p < 0,05$.

гіполіпідемічні засоби, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори рецепторів до ангіотензину-II, блокатори кальцієвих каналів, нітрати, гормональні контрацептивні засоби та препарати замісної гормональної терапії.

Добираючи людей в групі з ожирінням і контрольну, з метою виключення цукрового діабету та порушення толерантності до глюкози проводили стандартний тест толерантності до глюкози.

Визначення рівня ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину проводили імуноферментним методом із використанням набору реагентів для кількісного визначення молекули міжклітинної адгезії 1 eBioscience (Bender MedSystems), набору реагентів ProcartaPlex Rat VCAM-1 Simplex, набору реагентів для кількісного визначення sE-селектину eBioscience (Bender MedSystems). Дослідження виконували на площковому ELISA-аналізаторі Stat Fax-303 Plus' (USA).

Ендотелійзалежну дилатацію вимірювали за стандартною технологією [12, 13]. Діаметр плечової артерії визначали за допомогою ультразвуку двічі: базальний і протягом реактивної гіперемії. Базальний діаметр вимірювали після 10 хв спокою. Далі манжету тонометра накладали на передпліччя та нагнітали повітря до тиску 250 мм рт. ст. й утримували протягом 5 хв. Після цього повітря випускали та проводили повторне вимірювання діаметра плечової артерії протягом першої хвилини. Таким чином виникала реактивна гіперемія та ендотелійзалежна дилатація. Показники ендотелійзалежної дилатації наведено в табл. 1. Базовий діастолічний діаметр плечової артерії в обстежених із цукровим діабетом 1-го типу з мікроангіопатіями вірогідно не відрізнявся ані від показника контрольної групи, ані від такого осіб з ожирінням ($p > 0,05$).

Дані наведено як середнє ± стандартне відхилення. Статистичну обробку даних проводили методами варіаційної та описової статистики за допомогою стандартного пакета статистичного розрахунку даних програми Microsoft Excel. Вірогідність відмінностей середніх величин визначали за критерієм t Стюдента. Відмінність вважали вірогідною за $p < 0,05$. Кореляційний аналіз між рядами показників розраховували, використовуючи коефіцієнт Пірсона.

Результати та їх обговорення

Виявлено вірогідне підвищення вмісту ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину в сироватці крові хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями, які хворіють із дитинства, порівняно з контрольною групою (табл. 3). Це може вказувати на ендотеліальну дисфункцію в даних осіб і можливу роль гіперглікемії в розвитку зазначених порушень.

Припущення про роль гіперглікемії підтверджуються даними кореляційного аналізу, що виявив прямий вірогідний зв'язок між вмістом ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину та рівнем глікованого гемоглобіну й глікемією в групі хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями, які хворіють із дитинства (табл. 4).

У групі осіб з ожирінням рівень ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину був вірогідно вищим, ніж у контрольній групі, що може вказувати на ендотеліальну дисфункцію в цих пацієнтів і роль ожиріння в розвитку зазначених порушень. Припущення про роль ожиріння підтверджується даними кореляційного аналізу, що виявив вірогідний прямий кореляційний зв'язок між вмістом ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину та індексом маси тіла (табл. 5).

Підвищення вмісту інсуліну в сироватці крові осіб з ожирінням, показники індексу НОМА та GIR указують на розвиток інсулінорезистентності в цих пацієнтів, а також можливий вплив інсулінорезистентності на підвищення вмісту ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину. Результати проведеного кореляцій-

ного аналізу підтверджують ці припущення: виявлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між вмістом ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину та рівнем інсуліну в сироватці крові, індексом НОМА, а також зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину та глюкозо-інсуліновим співвідношенням GIR.

Оскільки під час дослідження в обстежених виявлено порушення ліпідного обміну, однією із задач стало з'ясування впливу дисліпідемії на підвищення рівня адгезійних молекул у хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями та в осіб з ожирінням. За результатами кореляційного аналізу встановлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між вмістом тригліцеридів, загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та рівнем ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину в сироватці крові хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями та в осіб з ожирінням. Також виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину та рівнями ліпопротеїнів високої щільності в даних пацієнтів (табл. 4, 5).

Виявлено також підвищення вмісту ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину в групі хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями порівняно з групою хворих з ожирінням, що може вказувати на більш потужний вплив порушень, які розвиваються за цукрового діабету та призводять до ендотеліальної дисфункції, порівняно з порушеннями, які спричиняє ожиріння.

Як у хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями, так і в осіб з ожирінням спостерігалось ослаблення ендотеліальної дилатації, що підтверджує наявність у них ендотеліальної дисфункції. За результатами кореляційного аналізу виявлено вірогідний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину та ендотеліальною дилатацією у хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями та в осіб з ожирінням (табл. 4, 5). Отже, ослаблення ендоте-

Таблиця 3. Вміст ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину в сироватці крові обстежених

Показник	Практично здорові особи	Хворі на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями	Хворі на ожиріння
ICAM-1, нг/мл	210,7±48,45	330,49±77,45*	281,15±72,35*
VCAM-1, нг/мл	586,83±55,41	759,32±121,78*	657,24±104,36*
Е-селектин, нг/мл	17,08±1,94	21,29±2,49*	18,92±2,54*

Примітка: * — $p < 0,05$.

Таблиця 4. Кореляція між різними чинниками в групі хворих на цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями

Показник	ICAM-1	VCAM-1	Е-селектин
Глікований гемоглобін	0,78	0,6	0,75
Глікемія	0,65	0,49	0,66
Загальний холестерин	0,47	0,43	0,43
Ліпопротеїни високої щільності	-0,49	-0,34	-0,59
Ліпопротеїни низької щільності	0,49	0,18	0,44
Тригліцериди	0,66	0,63	0,58
Ендотеліальна дилатація	-0,42	-0,45	-0,59

Таблиця 5. Кореляція між різними чинниками в групі осіб з ожирінням

Показник	ICAM-1	VCAM-1	Е-селектин
ІМТ	0,64	0,78	0,88
Інсулін	0,7	0,77	0,81
Індекс НОМА	0,5	0,72	0,65
GIR	-0,55	-0,43	-0,54
Загальний холестерин	0,43	0,62	0,71
Ліпопротеїни високої щільності	-0,54	-0,65	-0,68
Ліпопротеїни низької щільності	0,62	0,75	0,81
Тригліцериди	0,36	0,54	0,64
Ендотеліальна дилатація	-0,64	-0,76	-0,69

Оригінальні дослідження

лійзалежної дилатації та розвиток ендотеліальної дисфункції за цукрового діабету 1-го типу з мікроангіопатіями та ожиріння може бути пов'язано з підвищенням вмісту ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину.

Висновки

1. Цукровий діабет 1-го типу з мікроангіопатіями супроводжується підвищенням вмісту ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину в сироватці крові. Підвищення вмісту ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину за цукрового діабету 1-го типу пов'язано з гіперглікемією та дисліпідемією.
2. Рівень ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину підвищується за ожиріння та пов'язаний з ІМТ, інсулінорезистентністю, дисліпідемією.
3. Ослаблення ендотеліальної дилатації, що спостерігається за цукрового діабету 1-го типу з мікроангіопатіями та за ожиріння, є проявом ендотеліальної дисфункції та може бути пов'язаним із підвищенням вмісту ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину.

Список використаної літератури

1. Laing S.P., Swerdlow A.J., Slater S.D. et al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus // *Diabet. Med.* 1999, 16, 466-471.
2. Jarvisalo M.J., Raitakari M., Toikka J.O. et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima media thickness in children with type 1 diabetes // *Circulation*. 2004, 109, 1750-1755.
3. Ugurlu N., Gerceker S., Yulek F. et al. The levels of the circulating cellular adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and endothelin-1 and the flow-mediated vasodilatation values in patients with type 1 diabetes mellitus with early-stage diabetic retinopathy // *Intern. Med.* 2013, 52, N 19, 2173-2178.
4. Nakashima Y., Raines E.W., Plump A.S. et al. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998, 18, 842-851.
5. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2003, 170, 191-203.
6. Binder F.P., Ernst B. E- and P-selectin: differences, similarities and implications for the design of P-selectin antagonists // *Chimia (Aarau)*, 2011, 65, N 4, 210-213.
7. Bruzzi P., Predieri B., Patianna V.D. et al. Longitudinal evaluation of endothelial function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a long-term follow-up study // *Pediatr. Int.* 2014, 56, 188-195.
8. Eltayeb A.A., Ahmad F.A., Sayed D.M., Osama A.M. Subclinical vascular endothelial dysfunctions and myocardial changes with type 1 diabetes mellitus in children and adolescents // *Pediatr. Cardiol.* 2014, 35, 965-974.
9. Heier M., Margeisdottir H.D., Brunborg C. et al. Inflammation in childhood type 1 diabetes; influence of glycemic control // *Atherosclerosis*. 2014, 238, N 1, 33-37.
10. Eltayeb A.A., Ahmad F.A., Sayed D.M., Osama A.M. Subclinical vascular endothelial dysfunctions and myocardial changes with type 1 diabetes mellitus in children and adolescents // *Pediatr. Cardiol.* 2014, 35, 965-974.
11. Peretz A., Leotta D.F., Sullivan J.H. et al. Flow mediated dilation of the brachial artery: an investigation of methods requiring further standardization // *BMC Cardiovascular. Disorder*. 2007, 7, 7-11.
12. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk for atherosclerosis // *Lancet*. 1992, 340, 1111-1115.
13. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002, 39, 257-265.

(Надійшла до редакції 14.05.2015 р.)

Содержание адгезивных молекул, Е-селектина и эндотелийзависимая дилатация у больных сахарным диабетом 1-го типа с микроангиопатиями, болеющих с детства, и у лиц молодого возраста с ожирением

Б.Н. Маньковский¹, Л.А. Могильницкая², О.Е. Могильницкая²

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

² Хмельницкая областная больница

Резюме. Цель. Определить содержание VCAM-1, ICAM-1, Е-селектина в сыворотке крови больных сахарным диабетом 1-го типа с микроангиопатиями, страдающих с детства, и у лиц молодого возраста с ожирением и взаимосвязь этих факторов с эндотелийзависимой дилатацией. **Методы.** Обследовано 30 больных сахарным диабетом 1-го типа с микроангиопатиями, страдающих с детства, 30 молодых людей с ожирением, 28 практически здоровых лиц. Содержание ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. **Результаты.** Выявлено повышение содержания ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина в сыворотке крови больных сахарным диабетом 1-го типа с микроангиопатиями, страдающих с детства, и у лиц молодого возраста с ожирением, которое коррелировало с показателями углеводного и липидного обмена, инсулинорезистентностью. Установлено ослабление эндотелийзависимой дилатации у обследованных пациентов, которое коррелировало с содержанием ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина в сыворотке крови. **Выводы.** Эти данные указывают на развитие эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете 1-го типа и ожирении, а также на возможную связь ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина с указанными нарушениями. **Ключевые слова:** ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, эндотелиальная дисфункция, сахарный диабет, ожирение.

Serum levels of adhesion molecules, E-selectin and endothelium-dependent dilation in childhood-onset type 1 diabetic patient with microangiopathy and obese adolescents

B.N. Mankovsky¹, L.A. Mogilynyska², O.E. Mogilynyska²

¹ P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

² Khmelnytsky regional hospital

Summary. Aim. To investigate serum levels of adhesion molecules, E-selectin and endothelium-dependent dilation in childhood-onset type 1 diabetic patient with microangiopathy and obese adolescents and the relationship of these factors to the endothelium-dependent dilation. **Methods.** We examined 30 childhood-onset type 1 diabetic patient with microangiopathy, 30 obese adolescents, 28 control subjects. Serum levels of adhesion molecules, E-selectin were determined by immunoenzyme assay. **Results.** We found an elevation serum level of ICAM-1, VCAM-1, E-selectin in childhood-onset type 1 diabetic patient with microangiopathy and in obese adolescents, which correlated with carbohydrate and lipid metabolism, insulin resistance. Established weakening endothelium-dependent dilation in studied patients, which correlated with serum level of ICAM-1, VCAM-1, E-selectin. **Conclusion.** These data suggest the development of endothelial dysfunction in type 1 diabetes and obesity and the possible relationship ICAM-1, VCAM-1, E-selectin with these disorders. **Keywords:** ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, endothelial dysfunction, type 1 diabetes, obesity.

Баланс вегетативної нервової системи у постінфарктних хворих на діабет за показниками варіативності серцевого ритму

В.Г. Лизогуб,
Н.В. Алтуніна

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. У статті наведено результати дослідження показників варіативності серцевого ритму (ВСР) у постінфарктних хворих із цукровим діабетом 2-го типу за даними 24-годинного моніторингу ЕКГ. Виявлено значне зниження абсолютної більшості статистичних і спектральних показників ВСР, що свідчить про зменшення сумарної активності нейрогуморальних впливів на серцевий ритм із послабленням симпатичної та парасимпатичної регуляції. Причому за співвідношенням регуляторних систем у постінфарктних хворих із ЦД 2-го типу відзначено дисбаланс автономної нервової системи з відносним переважанням симпатичних впливів над парасимпатичними, що було надто вагомим у нічний час.

Ключові слова: варіативність серцевого ритму, постінфарктний кардіосклероз, цукровий діабет 2-го типу.

Дослідження останніх років свідчать про існування вірогідного зв'язку між станом вегетативної нервової регуляції та смертністю від серцево-судинних причин, надто це стосується раптової смерті [1].

За нормальних умов серце та автономна нервова система (АНС) функціонують як єдине ціле, відбуваються безперервні фізіологічні варіації синусових циклів, що вказує на збалансований симпато-вагусний стан і нормальну варіативність серцевого ритму (ВСР). Після ушкодження серця, зокрема перенесеного

інфаркту міокарда (ІМ), зміни в активності аферентних та еферентних волокон АНС і в локальній невральній регуляції сприяють симпато-вагусному дисбалансу, який характеризується зниженням ВСР, що створює передумови для загрозливих аритмій. Існують дані, що низькі показники ВСР корелюють із ризиком раптової смерті навіть більшою мірою, ніж фракція викиду лівого шлуночка, категорія шлуночкових аритмій за даними холтеровського моніторингу та фізична толерантність [2]. Зниження ВСР у пацієнтів із діабетом є маркером автономної нейропатії та розглядається як предиктор кардіоваскулярної захворюваності та смерті [3]. Надто вразливою категорією є хворі на цукровий діабет

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

Оригінальні дослідження

(ЦД), які перенесли ІМ, через сумачію негативних впливів на стан вегетативної регуляції серцевої діяльності.

Однією з неінвазійних методик оцінки стану АНС є дослідження ВСР, яка характеризує природні зміни інтервалів часу між серцевими скороченнями за умови синусового ритму.

Мета роботи — вивчити особливості показників ВСР у хворих на ЦД 2-го типу, які перенесли не-Q-ІМ.

Матеріали та методи

Обстежено 170 хворих (107 чоловіків і 63 жінки, середній вік — $61,72 \pm 0,89$ р.), серед них 65 пацієнтів з ІХС, які перенесли ІМ і хворіють на ЦД 2-го типу (основна група), 50 хворих з ІМ в анамнезі без супутнього ЦД (І група порівняння) та 55 пацієнтів із ЦД 2-го типу без перенесеного ІМ (ІІ група порівняння). До контрольної групи, порівнянної за віковим і статевим складом, увійшли 30 практично здорових осіб. Загальну клінічну характеристику обстежених хворих наведено у **таблиці 1**.

Таблиця 1. Загальна клінічна характеристика обстежених хворих ($M \pm m$)

Показник	Основна група (n=65)	I група порівняння (n=50)	II група порівняння (n=55)
Вік, роки	$62,09 \pm 1,57$	$62,67 \pm 1,12$	$60,85 \pm 1,20$
Стать чоловіча (n,%)	41 (63,1%)	32 (64,0%)	34 (61,8%)
жіноча	24 (36,9%)	18 (36,0%)	21 (38,2%)
Давність ІМ, роки	$4,91 \pm 0,48$	$5,59 \pm 0,62$	-
Давність ЦД, роки	$8,35 \pm 0,59$	-	$7,79 \pm 0,66$
Супутня АГ 1-2-го ступеня (n,%)	49 (75,4%)	36 (72,0%)	38 (70,9%)

Примітка: різниця показників між групами невірогідна ($p > 0,05$).

Критеріями включення хворих до дослідження були: 1) ЦД 2-го типу у стадії компенсації/субкомпенсації на пероральній цукрознижувальній терапії; 2) не-Q-ІМ в анамнезі; 3) добровільна інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

На момент обстеження хворі отримували медикаментозну терапію згідно із сучасними рекомендаціями щодо лікування ЦД та ІХС [4].

Критеріями виключення з дослідження були: 1) ЦД 1-го типу; 2) декомпенсований ЦД 2-го типу; 3) вроджені та набуті вади серця; 4) фібриляція/тріпотіння передсердь; 5) симптоматична АГ; 6) серцева недостатність III-IV ФК; 7) захворювання печінки та нирок.

Для характеристики ВСР застосовували 24-годинний моніторинг ЕКГ за допомогою апарата «Кардіосенс К» (Україна, 2010). Дослідження проводили амбулаторно у вільному руховому режимі пацієнта.

Оцінювали низку часових і спектральних показників ВСР. Зокрема, з часових параметрів: SDNN (мс) — сумарний показник ВСР оцінюється як стандартне відхилення величин нормальних NN інтервалів (аритмічні інтервали з аналізу виключаються); RMSSD (мс) — квадратний корінь від суми квадратів різниць послідовних пар інтервалів NN, у тому числі аномальних. Крім того, аналізували показник pNN50% — відсоток послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50 мс. У спектральному аналізі визначали такі параметри: високочастотні (HF-High Frequency, mc^2) коливання з частотою 0,15-0,40 Гц, що визначають вплив парасимпатичної нервової системи; низькочастотні (LF-Low Frequency, mc^2) коливання в діапазоні частот 0,04-0,15 Гц, що відображають симпатичну систему регуляції кровообігу; величину VLF (Very Low Frequency, mc^2) — потужність хвиль дуже низької частоти (0,003-0,04 Гц), пов'язану з гуморально-метаболічними механізмами регуляції й ультранизькочастотні коливання — менше від 0,003 Гц (ULF — Ultra Low Frequency, mc^2) — відбивають активність вищих центрів регуляції серцевого ритму. Аналізували загальну потужність спектра або повний спектр частот, який характеризує ВСР (TP-Total Power, mc^2), що вказує на сумарну активність нейрогуморальних впливів на серцевий ритм. HF, LF потужності наведено як в абсолютних одиницях, так і у нормалізованих — HFnorm і LFnorm, отриманих шляхом розрахунків: LF або HF / (TP - VLF) $\times 100$, що дозволяло виключити вплив VLF компонента. HFnorm% і LFnorm% — відносні показники, що відображають внесок спектральних компонентів у вегетативну регуляцію. За результатами спектрального аналізу визначали індекс симпатовагальної взаємодії LF/HF. HF%, LF%, VLF% і ULF% — відносні показники, що відображають внесок кожного спектрального компонента у спектр нейрогуморальної регуляції.

Результати досліджень оброблено за допомогою методів варіаційної статистики. Вірогідність відмінностей у порівнянні середніх значень визначали за допомогою t-критерію Стьюдента (p) з поправкою Бонфероні. Значення досліджуваних показників наведено у вигляді $M \pm m$, де M — середнє арифметичне, m — стандартна помилка.

Результати та їх обговорення

За результатами аналізу показників ВСР пацієнтів основної групи порівняно з особами КГ виявлено вірогідне зменшення mRR ($p < 0,05$) у нічний період часу, нижчі значення денного ($p < 0,001$) і нічного ($p < 0,01$) SDNNi, денного RMSSD ($p < 0,01$), денного ($p < 0,001$) і нічного ($p < 0,05$) pNN50% у постінфарктних хворих на ЦД 2-го типу (табл. 2).

Зменшення показника mRR є свідченням вищої нічної ЧСС у пацієнтів основної групи. Нижче ж значення SDNN у хворих на ЦД 2-го типу з перенесеним ІМ свідчить про зниження сумарної вегетативної регуляції зі зростанням симпатичних впливів і зумовлено значним напруженням регуляторних систем, тоді як показник RMSSD відображає зниження активності парасимпатичної ланки АНС. Зміна pNN50% підтверджує симпто-вагусний дисбаланс в обстежених хворих.

Зіставлення показників ВСР пацієнтів основної групи та І групи порівняння дозволило встановити лише тенденцію до зменшення RMSSD у денний період ($p < 0,1$), що свідчить про зниження активності парасимпатичної регуляції. За результатами порівняння показників постінфарктних хворих на діабет із такими ІІ групи порівняння виявлено зростання показника mRR у денний ($p < 0,01$) і нічний ($p < 0,05$) періоди. Також відзначено тенденцію до вищих значень RMSSD ($p < 0,2$) і нічного pNN50% ($p < 0,2$).

Отже, результати дослідження вказують на зниження вегетативної регуляції серцевої діяльності в основній групі хворих порівняно з КГ, що може бути свідченням кардіальної автономної нейропатії як ускладнення ЦД. Проте не виявлено вірогідної різниці між показниками постінфарктних хворих із і без ЦД 2-го типу. Причому хворі на ізолюваний ЦД за даними mRR мали вищу ЧСС і тенденцію до більшого симпто-вагусного дисбалансу. Необхідно зауважити, що 100% пацієнтів основної та І груп і 38,2% ІІ групи порівняння приймали β -адреноблокатори, одним з основних механізмів дії яких є зменшення активності симпатичної ланки АНС, що і мало відображення в отриманих результатах.

Оскільки статистичні параметри дають лише загальну орієнтовну оцінку ВСР, для більш детальної характеристики було проаналізовано спектральні показники ВСР (табл. 3).

Таблиця 2. Статистичні показники ВСР в обстежених в активний і нічний періоди спостереження

Показник	Основна група (n=65)	I група порівняння (n=50)	II група порівняння (n=55)	Контрольна група (n=30)
День				
mRR, мс	881,75 $\pm$ 17,44 ^{##}	874,89 $\pm$ 26,87 [#]	790,18 $\pm$ 25,42 ^{\$\$\$}	925,80 $\pm$ 28,22
SDNNi, мс	40,57 $\pm$ 2,51 ^{\$\$\$}	44,98 $\pm$ 3,74 ^{\$\$\$}	43,00 $\pm$ 2,58 ^{\$\$\$}	60,52 $\pm$ 2,75
RMSSD, мс	21,06 $\pm$ 2,07 ^{\$\$\$}	27,67 $\pm$ 3,09 ^{##}	17,88 $\pm$ 1,43 ^{\$\$\$}	29,91 $\pm$ 2,23
pNN 50%	3,08 $\pm$ 0,81 ^{\$\$\$}	4,28 $\pm$ 1,04 [§]	2,42 $\pm$ 0,57 ^{\$\$\$}	8,36 $\pm$ 1,54
Ніч				
mRR, мс	960,38 $\pm$ 18,70 [§]	980,22 $\pm$ 28,72 [#]	890,82 $\pm$ 23,47 ^{\$\$\$}	1039,30 $\pm$ 31,73
SDNNi, мс	45,72 $\pm$ 2,66 [§]	46,32 $\pm$ 4,48	44,66 $\pm$ 2,94 [§]	55,61 $\pm$ 2,32
RMSSD, мс	29,50 $\pm$ 3,44	31,22 $\pm$ 4,36	24,88 $\pm$ 2,02 ^{\$\$\$}	37,73 $\pm$ 2,52
pNN 50%	7,38 $\pm$ 1,72 [§]	6,93 $\pm$ 2,09 [§]	5,13 $\pm$ 1,17 ^{\$\$\$}	15,11 $\pm$ 2,67

Примітка: [#] — $p < 0,05$, ^{##} — $p < 0,01$ — порівняно з показником ІІ групи порівняння; [§] — $p < 0,05$, ^{\$\$\$} — $p < 0,01$, ^{\$\$\$} — $p < 0,001$ — порівняно з показником контрольної групи.

Таблиця 3. Спектральні показники ВСР в обстежених хворих в активний і нічний періоди спостереження

Показник	Основна група (n=65)	I група порівняння (n=50)	II група порівняння (n=55)	Контрольна група (n=30)
День				
TP, мс ²	1751,38 $\pm$ 225,16 ^{\$\$\$}	2509,33 $\pm$ 421,23 [§]	1977,76 $\pm$ 243,84 ^{\$\$\$}	3743,36 $\pm$ 340,77
ULF, мс ²	662,06 $\pm$ 102,21	709,94 $\pm$ 83,99	589,17 $\pm$ 69,55 ^{\$\$\$}	980,45 $\pm$ 133,09
ULF, %	36,26 $\pm$ 2,11 ^{\$\$\$}	31,58 $\pm$ 2,49	31,25 $\pm$ 1,56	25,67 $\pm$ 2,34
VLF, мс ²	761,75 $\pm$ 90,56 ^{\$\$\$}	1068,22 $\pm$ 148,47 [§]	901,59 $\pm$ 109,61 ^{\$\$\$}	1706,82 $\pm$ 171,63
VLF, %	44,67 $\pm$ 1,14	42,85 $\pm$ 1,73	45,79 $\pm$ 0,87	45,66 $\pm$ 1,04
LF, мс ²	225,88 $\pm$ 29,02 ^{\$\$\$}	419,17 $\pm$ 89,47 [§]	377,94 $\pm$ 57,20 ^{\$\$\$}	671,73 $\pm$ 62,40
LF, %	13,41 $\pm$ 0,82 ^{\$\$\$}	15,95 $\pm$ 1,19	17,92 $\pm$ 1,03	18,49 $\pm$ 1,36
HF, мс ²	103,81 $\pm$ 22,35 ^{\$\$\$}	224,22 $\pm$ 69,07	103,00 $\pm$ 16,70 ^{\$\$\$}	337,64 $\pm$ 48,87
HF, %	5,89 $\pm$ 1,10 [§]	8,71 $\pm$ 1,91	4,89 $\pm$ 0,44 ^{\$\$\$}	9,09 $\pm$ 1,03
LFnorm	24,54 $\pm$ 1,59 ^{\$\$\$}	29,26 $\pm$ 1,89	33,26 $\pm$ 1,96	34,11 $\pm$ 2,53
LFnorm, %	73,62 $\pm$ 2,59	68,84 $\pm$ 2,57 ^{###}	78,53 $\pm$ 1,47 [§]	71,94 $\pm$ 2,04
HFnorm	10,61 $\pm$ 1,98 [§]	14,13 $\pm$ 2,47	9,15 $\pm$ 0,87 ^{\$\$\$}	16,67 $\pm$ 1,83
HFnorm, %	26,38 $\pm$ 2,59	31,16 $\pm$ 2,57 ^{###}	21,47 $\pm$ 1,47 ^{\$\$\$}	32,23 $\pm$ 1,88
LF/HF	3,79 $\pm$ 0,48 ^{\$\$\$}	2,99 $\pm$ 0,37 [#]	4,17 $\pm$ 0,37 [§]	2,24 $\pm$ 0,17
Ніч				
TP, мс ²	2179,56 $\pm$ 235,53 ^{\$\$\$}	2764,33 $\pm$ 515,98	2156,00 $\pm$ 274,20 ^{\$\$\$}	3336,27 $\pm$ 250,99
ULF, мс ²	419,69 $\pm$ 47,53	499,89 $\pm$ 71,09	398,24 $\pm$ 48,30 [§]	545,73 $\pm$ 50,90
ULF, %	19,50 $\pm$ 1,44	20,14 $\pm$ 1,58 [§]	20,21 $\pm$ 1,30 [§]	16,37 $\pm$ 0,86
VLF, мс ²	1078,38 $\pm$ 124,97 [§]	1205,61 $\pm$ 168,82	1009,53 $\pm$ 132,34 [§]	1440,36 $\pm$ 103,19
VLF, %	50,20 $\pm$ 2,12	48,22 $\pm$ 1,68	46,55 $\pm$ 1,06	44,29 $\pm$ 2,26
LF, мс ²	424,44 $\pm$ 50,58 ^{\$\$\$}	691,78 $\pm$ 227,85	525,00 $\pm$ 75,10 [§]	711,97 $\pm$ 44,33
LF, %	19,30 $\pm$ 1,01 ^{###}	19,52 $\pm$ 1,63 [#]	23,38 $\pm$ 0,97	21,86 $\pm$ 0,91
HF, мс ²	257,19 $\pm$ 67,01 [§]	407,06 $\pm$ 152,33	205,82 $\pm$ 34,05 ^{\$\$\$}	509,00 $\pm$ 75,89
HF, %	11,01 $\pm$ 2,17	12,34 $\pm$ 1,41	9,48 $\pm$ 0,87 ^{\$\$\$}	14,30 $\pm$ 1,34
LFnorm	39,31 $\pm$ 1,98	38,62 $\pm$ 2,29 [#]	43,98 $\pm$ 1,83	39,60 $\pm$ 2,42
LFnorm, %	68,42 $\pm$ 3,52	67,21 $\pm$ 2,61	72,01 $\pm$ 1,98 ^{\$\$\$}	60,87 $\pm$ 2,78
HFnorm	20,23 $\pm$ 3,19	19,25 $\pm$ 2,13 [#]	17,44 $\pm$ 1,41 ^{\$\$\$}	25,44 $\pm$ 2,03
HFnorm, %	31,58 $\pm$ 3,52	32,79 $\pm$ 2,61	27,99 $\pm$ 1,98 ^{\$\$\$}	39,34 $\pm$ 2,82
LF/HF	3,22 $\pm$ 0,47 ^{\$\$\$}	2,62 $\pm$ 0,32 ^{###}	3,00 $\pm$ 0,31 [§]	1,74 $\pm$ 0,21

Примітка: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — порівняно з показником І групи порівняння; [#] — $p < 0,05$, ^{##} — $p < 0,01$, ^{###} — $p < 0,001$ — порівняно з показником ІІ групи порівняння; [§] — $p < 0,05$, [§] — $p < 0,01$, ^{§§} — $p < 0,001$ — порівняно з показником контрольної групи.

Оригінальні дослідження

В основній групі хворих відзначено зниження загальної спектральної потужності TP ($p < 0,001$) із підвищенням низькочастотної активності LF ($p < 0,001$) в усі часові проміжки порівняно з особами КГ. Також вірогідно нижчими були денні показники хвиль дуже низької частоти VLF ($p < 0,001$), низькочастотні LF% ($p < 0,001$), LFnorm ($p < 0,001$), високочастотні HF ($p < 0,001$), HF% ($p < 0,05$), HFnorm ($p < 0,05$), і вищими виявились денні значення ультранизькочастотних коливань ULF% ($p < 0,001$) і співвідношення симпатовагусної активності LF/HF ($p < 0,001$). За нічними параметрами зниження VLF ($p < 0,05$), HF ($p < 0,05$) і зростання співвідношення LF/HF ($p < 0,01$) було характерним для постінфарктних хворих із ЦД 2-го типу. Крім цього, спостерігались тенденції до нижчих значень денних ULF ($p < 0,1$), HFnorm% ($p < 0,1$) і нічних ULF ($p < 0,1$), LF% ($p < 0,1$), HF% ($p < 0,2$), HFnorm ($p < 0,2$), HFnorm% ($p < 0,1$) в основній групі хворих. Тенденції до збільшення відсоткового вкладу ULF% ($p < 0,1$), VLF% ($p < 0,1$) і LFnorm% ($p < 0,1$) у нічний час виявлено у хворих на ЦД 2-го типу з перенесеним ІМ.

Отже, аналізуючи отримані дані основної групи, бачимо зменшення сумарної активності нейрогуморальних впливів на серцевий ритм із послабленням як симпатичної й парасимпатичної, так і гуморально-метаболічної регуляції в денний і нічний час. Існуючі клінічні дані, що ґрунтуються на численних дослідженнях, свідчать, що знижена загальна ВСР є потужним прогностичним чинником збільшення серцево-судинної смертності, зокрема й аритмічної, надто у постінфарктних хворих [5-9]. За відносним внеском окремих регуляторних ланок серцевого ритму було виявлено зниження участі симпатичної та парасимпатичної іннервації зі збільшенням центральних механізмів регуляції та сталою гуморально-метаболічною активністю у денний період. Співвідношення ж регуляторних систем у нічний час характеризувалось зменшенням внеску лише парасимпатичної ланки з порівнянню відносно показників контрольної групи активністю інших. Як у денний, так і у нічний період у постінфарктних хворих із ЦД 2-го типу відзначався більш виражений дисбаланс вегетативної нервової системи з відносним переважанням симпатичної регуляції над парасимпатичною. Як відомо, збільшення симпатичних впливів на серце призводить до підвищення потреби міокарда в кисні, зниження порогу

збудливості кардіоміоцитів, інтенсифікації процесів перекисного окислення ліпідів з одночасним зниженням антирадикального захисту, що в цілому підвищує ризик розвитку загрозливих аритмій [10].

За результатами порівняння спектральних показників ВСР пацієнтів основної групи та І групи порівняння виявлено вірогідне зростання індексу симпато-вагальної взаємодії LF/HF у нічний час ($p < 0,05$) у групі постінфарктних хворих із ЦД 2-го типу. Також відзначено тенденцію до нижчих значень денних TP ($p < 0,1$), ULF ($p < 0,2$), VLF ($p < 0,1$), HF ($p < 0,1$), HF% ($p < 0,2$), HFnorm ($p < 0,2$), HFnorm% ($p < 0,2$), LFnorm ($p < 0,1$) і нічних TP ($p < 0,1$), LF ($p < 0,1$) в основній групі. Денні ж значення LFnorm% ($p < 0,2$) і співвідношення LF/HF ($p < 0,2$) мали тенденцію до вищих значень у цих пацієнтів.

Отже, у хворих основної групи продемонстровано більший внесок симпатичної ланки нервової системи в регуляцію серцевого ритму порівняно з пацієнтами І групи порівняння, надто вагомо у нічний час. Попри застосування хворими обох груп β -адреноблокаторів у пацієнтів із ЦД 2-го типу залишалося переважання симпатичних впливів вночі.

Зіставлення показників хворих основної групи та пацієнтів ІІ групи порівняння виявило вірогідно нижчі значення денних LF ($p < 0,05$), LF% ($p < 0,001$), LFnorm ($p < 0,001$), нічного LF% ($p < 0,01$) і зростання співвідношення LF/HF у нічний час ($p < 0,05$). Відзначено тенденцію до вищих денних значень ULF ($p < 0,1$), нижчих LFnorm% ($p < 0,1$), зростання VLF% ($p < 0,1$) і зниження LF ($p < 0,1$), LFnorm ($p < 0,1$) вночі.

Очікувано рівень активності симпатичної ланки АНС виявився нижчим у пацієнтів основної групи, що можна пояснити 100% застосуванням хворими β -адреноблокаторів, але попри це у нічний час відносний вклад симпатичної регуляції виявився вищим із тенденцією до більшого внеску центральних і гуморально-метаболічних механізмів.

Отже, за результатами проведеного дослідження можна стверджувати, що як наявність постінфарктного кардіосклерозу, так і ЦД 2-го типу чинять негативний вплив на показники ВСР, що надто відчутно за умови поєднання цих патологічних станів. Причому незважаючи на пригнічення симпатичної ланки АНС застосуванням β -адреноблокаторів, в основній групі хворих залишалися ознаки симпатикотонії в нічний час.

Висновки

1. У постінфарктних хворих із ЦД 2-го типу має місце зниження вегетативної регуляції серцевого ритму з послабленням як симпатичних, так і парасимпатичних впливів.
2. Для постінфарктних хворих із ЦД 2-го типу характерний дисбаланс вегетативної нервової системи з переважанням симпатичної регуляції над парасимпатичною, що надто вагомо у нічний час.

Список використаної літератури

1. Фесенко О.В. Вегетативна регуляція серцево-судинної системи та порушення серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень / О.В. Фесенко // Медичні перспективи. — 2011. — Т. 16, № 4. — С. 49-53. (Fesenko O.V. Vegetative regulation of cardiovascular system and disorder of cardiac rhythm in patients with ischemic heart disease and arterial hypertension connected with chronic obstructive pulmonary disease / O.V. Fesenko // Medychni perspektivi. — 2011. — Vol. 16, № 4. — P. 49-53).
2. Possibility of the heart rate variability correction with a high dose of omega-3-polyunsaturated fatty acids in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus / A.G. Nikishin, T.A. Nurbaev, M.S. Khasanov [et al.] // Intern. J. BioMedicine. — 2014. — Vol. 4, № 3. — P. 138-142.
3. Circadian rhythm of autonomic activity in non diabetic offsprings of type 2 diabetic patients / A. Fiorentini, A. Perciaccante, A. Paris [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. — 2005. — Vol. 4. — P. 15-22.
4. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, P.J. Grant, S.D. Anker [et al.] // European Heart J. — 2013. — Vol. 34. — P. 3035-3087.
5. Главацький О.М. Зміни показників варіативності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу / О.М. Главацький // Український медичний часопис. — 2007. — Vol. 5, № 61. — P. 85-87. (Hlavatskii O.M. Changes in parameters of cardiac rhythm variability in patients with hypertensive disease connected with type 2 diabetes mellitus / O.M. Hlavatskii // Ukrainskii medychnii chasopis. — 2007. — Vol. 5, № 61. — P. 85-87).
6. Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy: a follow-up study / A.S. Astrup, F.S. Nielsen, P. Rossing [et al.] // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25. — P. 2479-2485.
7. Mild-to-moderate intensity exercise improves cardiac autonomic drive in type 2 diabetes / R.K. Goit, B.H. Paudel, R. Khadka [et al.] // J. Diabetes Invest. — 2014. — Vol. 5. — P. 722-727.
8. Kratnov A.E. Parameters of heart rhythm variability and QT-interval in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes / A.E. Kratnov, N.O. Lysenkova // Kardiologiya. — 2010. — Vol. 50, N 11. — P. 27-31.
9. Wheeler S.G. Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes / S.G. Wheeler, J.H. Ahroni, E.J. Boyko // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2002. — Vol. 58. — P. 131-138.
10. Оброцька Х.М. Варіативність серцевого ритму при алкогольних кардіоміопатіях / Х.М. Оброцька // Мистецтво лікування. — 2012. — № 7. — С. 59. (Obrotska Kh.M. Variability of cardiac rhythm in alcoholic cardiomyopathies / Kh.M. Obrotska // Mystetstvo likuvannja. — 2012. — № 7. — P. 59).

(Надійшла до редакції 11.11.2015 р.)

Баланс вегетативной нервной системы у постинфарктных больных диабетом по показателям вариабельности сердечного ритма

В.Г. Лизогуб, Н.В. Алтунина

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме. В статье представлены результаты исследования показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) у постинфарктных больных сахарным диабетом 2-го типа по данным 24-часового мониторинга ЭКГ. Выявлено значительное снижение абсолютного большинства статистических и спектральных показателей ВСР, что свидетельствует об уменьшении суммарной активности нейрогуморальных влияний на сердечный ритм с ослаблением симпатической и парасимпатической регуляции. Причем по соотношению регуляторных систем у постинфарктных больных СД 2-го типа отмечен дисбаланс автономной нервной системы с относительным преобладанием симпатических влияний над парасимпатическими, что было особенно значимо в ночное время.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет 2-го типа.

The balance of the autonomic nervous system in post-MI diabetic patients on indicators of heart rate variability

V.G. Lizogub, N.V. Altunina

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

Summary. The article presents the results of the study of heart rate variability (HRV) in postinfarction patients with type 2 diabetes mellitus according to a 24-hour ECG monitoring. It was found a significant reduction in the absolute majority of statistical and spectral parameters of HRV, indicating a decrease in total activity neurohumoral effects on heart rate with the weakening of sympathetic and parasympathetic regulation. Thus, the ratio of regulatory systems in postinfarction diabetic patients was marked imbalance of the autonomic nervous system with the relative predominance of sympathetic influences over the parasympathetic, which was especially important at night.

Keywords: heart rate variability, postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes mellitus.

Статеві відмінності експресії ERK у надниркових залозах щурів

Н.І. Левчук,
О.С. Лукашеня,
О.С. Микоша,
О.І. Ковзун

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

Резюме. Досліджували рівень експресії ERK1 і ERK2 та вплив *in vitro* на нього різних концентрацій метанандамід у тканині надниркових залоз самиць і самців щурів. Встановлено різний рівень експресії ERK1 і ERK2 в адренкортикальній тканині щурів різної статі: у тканині надниркових залоз самиць щурів рівень експресії ERK1 і ERK2 був вірогідно нижчим порівняно з адренкортикальною тканиною самців. Також у самиць відзначено більший рівень експресії ERK2, на відміну від ERK1. Виявлену різницю може бути пов'язано з впливом статевих гормонів на синтетичні процеси в клітині. Метанандамід не впливав на рівень експресії ERK1 і ERK2 у тканині надниркових залоз щурів різної статі.

Ключові слова: метанандамід, ERK1, ERK2, надниркові залози, статеві відмінності.

У попередніх дослідженнях нами було встановлено, що метанандамід — метаболічно стійкий синтетичний аналог ендогенного канабіноїду анандамід — залучений до регуляції стероїдогенезу та проявляє різноспрямований ефект на інтенсивність синтезу і секреції кортикостерону у щурів різної статі [1]. За результатами дослідження впливу метанандамід на міжнуклеосомну фрагментацію ДНК в адренкортикоцитах самців і самиць щурів та позапухлинній тканині кори надниркових залоз хворих жінок і чоловіків із гормонально неактивними пухлинами також виявлено різний ефект сполуки залежно від статі та концентрації [2, 3]. Проте сигнальні шляхи, які опосередковують ефекти метанандамід в адренкортикальній тканині, залишаються майже не дослідженими.

Відомо, що ендоканабіноїди можуть діяти через ERK1/2 [4, 5]. ERK (від англ. extracellular signal regulated kinase — кіназа, що активується позаклітинними сигналами) — це група ферментів, які належать до родини MAP-кіназ, залучених до сигнальних механізмів, що регулюють проліферацію, диференціацію, ріст і виживання клітин [6]. ERK у клітині представлено декількома ізоформами, найбільш вивченими є ERK1 (379 амінокислотних залишків, Mr 44 кДа) і ERK2 (360 амінокислотних залишків, Mr 42 кДа), які на 85% ідентичні за амінокислотним складом і можуть компенсувати більшість функцій одна одної, хоча у деяких випадках показано їх антагоністичну дію [7]. Ці кінази експресуються у клітинах різних типів, але рівень їх експресії різниться. Підвищення загальної активності ERK1/ERK2 спостерігається в тканині деяких злоякісних пухлин, зокрема раку шлунка, молочної залози, нирок, простати, сечового міхура, хондросаркоми, гліобластоми та недрібно-

* 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: levnaty@meta.ua

© Н.І. Левчук, О.С. Лукашеня, О.С. Микоша, О.І. Ковзун

клітинного раку легень [6]. Проте участь ERK1/ERK2 в цих процесах на різному гормональному тлі не відома. Щодо надниркових залоз показано, що ця кіназа бере участь у регуляції синтезу кортикостероїдних гормонів [8].

З огляду на те, що анандамід є біологічно активною речовиною, яка бере участь у регуляції низки фізіологічних функцій, зокрема перебігу адаптаційних процесів, метою роботи було дослідити рівень експресії ERK1 і ERK2 та вплив на неї метанандамиду в адренокортикальній тканині щурів обох статей *in vitro*.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на статевозрілих щурах-самцях та щурах-самицях лінії Вістар масою 180-220 г. Під час проведення досліджень на тваринах дотримували принципів біоетики, законодавчих норм і вимог згідно з положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних і наукових цілей» (Страсбург, 1986) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). На проведення досліджень було одержано дозвіл від комісії Інституту з питань біоетики.

Після декапітації тварин надниркові залози видаляли, очищали на льоду від жирової та сполучної тканин. Адренокортикальну тканину індивідуальних тварин нарізали на зрізи завтовшки $\approx 0,5$ мм гострим лезом і проводили їх інкубацію за 37°C впродовж 3 год із постійним струшуванням в 1 мл живильного середовища RPMI-1640 (20 ммоль/л HEPES і L-glutamine) (Sigma, США), що містило 5% бичачої сироватки (Sigma, США), за наявності розчину R(+)-метанандамиду в етанолі (Sigma, США) в кінцевій концентрації 10^{-8} - 10^{-6} моль/л. Після закінчення інкубації зрізи тканини гомогенізували у 2 об'ємах охолодженого лізуючого буферу з додаванням інгібітора протеїназ і фосфатаз (Sigma, США). Гомогенат центрифугували за 24100 g впродовж 10 хв, надосадові фракції зберігали до використання за -60°C .

Концентрацію загальних білків у гомогенатах тканини вимірювали за методом Бредфорд [9]. Розділення білків проводили за методом Леммлі [10]. На гель наносили по 40 мкг

білка на кожний трек. Перед нанесенням на гель проби змішували у співвідношенні 1:1 з буфером, який містив 100 ммоль/л трис-HCl, 4% додецилсульфату натрію, 0,2% бромфенолового синього, 20% гліцерину, 2% 2-меркаптоетанолу, 10% дитіотреїтолу, та кип'ятили на водяній бані впродовж 5 хв. Електрофорез білків у 12,5% поліакриламідному гелі проводили за постійного струму 45 mA.

Після завершення електрофорезу гель відмивали від додецилсульфату натрію в буфері (25 ммоль/л Трис, 150 ммоль/л гліцин, pH 8,0, 20% метанол) та переносили протеїни на нітроцелюлозну мембрану Hybond C (Amersham Life Science, Великобританія) впродовж 2 год шляхом електроперенесення напівсухим способом (45 mA). Після цього нітроцелюлозну мембрану відмивали в буфері PBS-T (1,7 ммоль/л KH_2PO_4 , 5,2 ммоль/л Na_2HPO_4 , 150 ммоль/л NaCl, 0,1% Твін-20, pH 7,4) та блокували 5% розчином молока, аби запобігти неспецифічному зв'язуванню антитіл. Нітроцелюлозну мембрану промивали тричі по 5 хв буфером PBS-T та інкубували з первинними антитілами до ERK1/2 (1:1000, Sigma, США), специфічними до відповідного білка, впродовж ночі за 40°C .

Після триразового відмивання мембрани PBS-T буфером від залишків первинних антитіл проводили інкубацію з вторинними антитілами (антикроляче антитіло) (1:2000, Sigma, США), міченими пероксидазою хрому, впродовж 1 год за кімнатної температури, після чого нітроцелюлозну мембрану відмивали тричі буфером PBS-T. Комплекси білків з антитілами візуалізували за допомогою розчину, який містив кумарову кислоту — 0,06 мг/мл, люмінал — 0,44 мг/мл, перекис водню 0,03% і 0,1 моль/л Трис-HCl (pH 8,7). Мембрану експонували на рентгенівській плівці, яку проявляли, використовуючи стандартні реактиви для проявлення рентгенівських плівок (ОНІКО, Україна). Оптико-денситометричний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення (програма Gel Pro Analyzer v. 4.0).

З метою контролю рівномірності нанесення білка на гель використовували антитіла до β -актину (1:50000, Sigma, США).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням непараметричного U-критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні. Вірогідно значущою вважали різницю за $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Дані, наведені в табл. і на рис., свідчать про різний рівень експресії кіназ у тканині надниркових залоз щурів різної статі. Так, експресія ERK1 і ERK2 є вірогідно нижчою в адренкортикальній тканині самиць (у 3,3 та 1,9 раза відповідно) порівняно з тканиною надниркових залоз самців. Наші дані узгоджуються з результатами інших досліджень, в яких показано, що у самиць мишей рівень фосфорильованих ERK1/2 в тканині надниркових залоз був на 50% нижчим порівняно з рівнем цих кіназ в адренкортикальній тканині самців, незважаючи на те, що у статевозрілих самиць розмір залози вдвічі більший. При чому слід зазначити, що зі збільшенням

Таблиця. Кількісна оцінка рівня експресії вільних форм ERK1 і ERK2 та ефекту метанандаміду *in vitro* на рівень їх експресії в тканині надниркових залоз щурів різної статі (умовні одиниці) (n=3)

Кіназа	Контрольна проба	Концентрація метанандаміду (моль/л)		
		10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶
Щури-самці				
ERK1	0,23 (0,13-0,34)	0,31 (0,19-0,48)	0,29 (0,16-0,44)	0,28 (0,16-0,41)
ERK2	0,31 (0,25-0,39)	0,35 (0,32-0,38)	0,37 (0,30-0,47)	0,38 (0,30-0,49)
Щури-самиці				
ERK1	0,07* (0,04-0,11)	0,06* (0,04-0,09)	0,06* (0,05-0,09)	0,06* (0,05-0,07)
ERK2	0,16 ^{&} , # (0,12-0,24)	0,17 ^{&} (0,12-0,25)	0,17 ^{&} (0,12-0,24)	0,16 ^{&} (0,12-0,21)

Примітка: наведені середні арифметичні та межі коливань; нормалізацію здійснювали за вмістом β-актину. * — $p=0,05$ — різниця вірогідна порівняно із вмістом ERK1 у тканині надниркових залоз щурів-самців; & — $p=0,05$ — різниця вірогідна порівняно із вмістом ERK2 в тканині надниркових залоз щурів-самців; # — $p=0,05$ — різниця вірогідна порівняно із вмістом ERK1 у тканині надниркових залоз щурів-самиць.

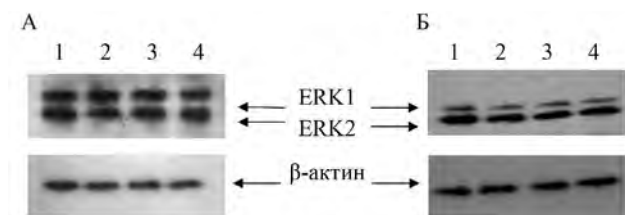


Рис. Вестерн-блот аналіз рівня експресії вільних форм ERK1 і ERK2 і дослідження ефекту метанандаміду в тканині надниркових залоз самців (А) і самиць (Б) щурів (один типовий дослід із трьох).

1 — контроль;
2-10⁻⁸ моль/л метанандаміду;
3-10⁻⁷ моль/л метанандаміду;
4-10⁻⁶ моль/л метанандаміду.

віку тварини (з 3-го по 11-й тиждень) рівень експресії фосфорильованої форми ERK1/2 не змінюється [11]. Це може непрямо свідчити, що активація ERK1/2 не залежить від змін гормонального тла впродовж естрального циклу. Статеві відмінності активації ERK1/2 також було відзначено й у мозку мишей, проте рівень експресії фосфорильованої форми у цій тканині самиць був вищим, ніж у самців [12].

Водночас введення трансгенним за гормоном росту самцям мишей АКТГ у віці 11 тижнів призводило до зменшення рівня фосфорильовання ERK1/2 та індукції росту надниркових залоз [11]. Показано, що рівень АКТГ у самиць та самців щурів не має статевих відмінностей, а у самиць не залежить від фази естрального циклу. Проте низка авторів висловили припущення, що і сам АКТГ бере участь у регуляції активації ERK1/2 в адренкортикальній тканині самиць [11] і самців [13].

Як видно з даних таблиці, рівень експресії ERK1 і ERK2 в тканині надниркових залоз самиць різний, зокрема експресія ERK2 є у 2,3 раза вищою порівняно з експресією ERK1. На відміну від самиць, у тканині надниркових залоз самців статистично вірогідної різниці між рівнями цих кіназ не спостерігали. Хоча експресія ERK1 і ERK2 притаманна клітинам усіх типів, проте рівень їх експресії може різнитися. Так, у клітинах мозку людини, а також гемопоетичних клітинах рівень ERK2 є вищим [7] порівняно з ERK1, тоді як у клітинах слизової оболонки товстої кишки щурів спостерігали протилежну тенденцію [14]. Зважаючи на отримані нами дані (табл.), можна припустити, що рівень ERK1 і ERK2, а також їх співвідношення залежать не лише від типу клітин, але й від статі тварин.

Під час дослідження впливу метанандаміду встановлено, що інкубація зрізів адренкортикальної тканини самців і самиць щурів із метанандамідом у різних концентраціях впродовж трьох годин не приводила до вірогідних змін рівня експресії ERK1 і ERK2 порівняно з контрольною пробою. Водночас статеві відмінності експресії цих кіназ у тканині надниркових залоз за дії метанандаміду не змінюються.

Раніше нами було показано, що метанандамід проявляє різноспрямований ефект на інтенсивність стероїдогенезу, міжнуклеосомну фрагментацію ДНК, рівень холестерину у тканині надниркових залоз щурів і людей різної статі [1, 2, 3,

15]. Зважаючи на це та на дані цієї роботи, важко зробити остаточний висновок щодо залучення ERK1 і ERK2 в механізми дії метанандаміду. Ми висловили припущення, що встановлений нами апоптоз у тканині надниркових залоз реалізується без участі ERK1 і ERK2. Натомість не можна виключити і можливості дії метанандаміду на фосфорилування ERK1/2 та участі фосфорильованих продуктів у зміні регуляції апоптозу в тканині надниркових залоз.

Список використаної літератури

1. Левчук Н.І. Вплив метанандаміду на стероїдогенез в аденокортикоцитах щурів *in vitro* / Н.І. Левчук // Укр. біохім. журн. — 2013. — Т. 85, № 4. — С. 90-93. (Levchuk N.I. Influence of methanandamide on steroidogenesis in rat adrenocorticalocytes *in vitro* / N.I. Levchuk // Ukr. Biochem. J. — 2013. — Vol. 85, № 4. — P. 90-93).
2. Левчук Н.І. Вплив різних концентрацій метанандаміду на інтенсивність міжнуклеосомної фрагментації ДНК в аденокортикоцитах щурів *in vitro* / Н.І. Левчук // Ендокринологія. — 2013. — Т. 18, № 2. — С. 60-64. (Levchuk N.I. Effect of different methanandamide concentrations on the intensity of internucleosomal DNA fragmentation in adrenocorticalocytes of rats *in vitro* / N.I. Levchuk // Endokrynologia. — 2013. — Vol. 18, № 2. — P. 60-64).
3. Левчук Н.І. Статеві відмінності впливу метанандаміду *in vitro* на інтенсивність міжнуклеосомної фрагментації ДНК в позапуплинній тканині кори надниркових залоз від хворих з гормонально неактивними пухлинами / Н.І. Левчук, О.І. Ковзун, М.Д. Тронько // Журн. НАМН України. — 2014. — Т. 20, № 2. — С. 252-256. (Levchuk N.I. Gender differences of methanandamide effect *in vitro* on intensity of internucleosomal DNA fragmentation in extratumor adrenal cortex tissue from patients with hormonally inactive tumours / N.I. Levchuk, O.I. Kovzun, M.D. Tronko // Zhurn. NAMN Ukrainy. — 2014. — Vol. 20, № 2. — P. 252-255).
4. Mechanism of extracellular signal-regulated kinase activation by the CB(1) cannabinoid receptor / I. Galve-Roperh, D. Rueda, T. Gomez del Pulgar [et al.] // Mol. Pharmacol. — 2002. — Vol. 62, № 6. — P. 1385-1392.
5. Regulation of MAP kinase-directed mitogenic and protein kinase B-mediated signaling by cannabinoid receptor type 1 in skeletal muscle cells / C. Lipina, C. Stretton, S. Hastings [et al.] // Diabetes. — 2010. — Vol. 59, № 2. — P. 375-385.
6. Tuncay S. MAPK3 (mitogen-activated protein kinase 3) / S. Tuncay, S. Banerjee // Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol. — 2010. — Vol. 14, № 11. — P. 1011-1015.
7. ERK1 and ERK2 mitogen-activated protein kinases affect Ras-dependent cell signaling differentially / C. Vantagiatto, I. Formentini, A. Bondanza [et al.] // J. Biol. — 2006. — Vol. 5, article 14.
8. Extracellular signal-regulated kinases (ERK1/2) signaling pathway plays a role in cortisol secretion in the long-term hypoxic ovine fetal adrenal near term / V.E. Vargas, K.M. Kaushal, T.R. Monau [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2013. — Vol. 304. — P. R636-R643.
9. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding / M.M. Bradford // Anal. Biochem. — 1976. — Vol. 72. — P. 248-254.
10. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 / U.K. Laemmli // Nature. — 1970. — Vol. 227. — P. 680-685.
11. Decreased p44/42 mitogen-activated protein kinase phosphorylation in gender- or hormone-related but not during age-related adrenal gland growth in mice / M. Bielohuby, M. Sawitzky, I. Johnsen [et al.] // Endocrinology. — 2009. — Vol. 150, № 3. — P. 1269-1277.
12. Sex differences in oestrogen-induced p44/42 MARK phosphorylation in the mouse brain *in vivo* / K. Barabas, E.M. Szego, A. Kaszas [et al.] // J. Neuroendocrinol. — 2006. — Vol. 18. — P. 621-628.
13. Регулятори функції кори надниркових залоз / М.Д. Тронько, О.С. Микоша, О.І. Ковзун, В.М. Пушкар'юв. — К.: «Доктор-Медіа», 2009. — 244 с. (Regulators of adrenocortical function / M.D. Tronko, O.S. Mikosha, O.I. Kovzun, V.V. Pushkarev. — K.: «Doctor-Media», 2009. — 244 p).
14. Афіцька К. Активация ERK1/2 та p-38 MAP-кіназних шляхів у товстій кишці щурів за дії стресу / К. Афіцька, В. Кухарський, Г. Толстаново // Вісник КНУ імені Тараса Шевченка. Серія «Біологія». — 2012. — Т. 61. — С. 37-39. (Afitska K. Activation of ERK1/2 and p-38 MAP kinase pathways in colon of rats under the influence of stress / K. Afitska, V. Cukharskii, H. Tolstanova // Visnyk KNU imeni Tarasa Shevchenka. Seria «Biologia». — 2012. — Vol. 61. — P. 37-39).
15. Левчук Н.І., Калініченко О.В., Ковзун О.І., Микоша О.С. Зміни рівня холестерину в надниркових залозах щурів, викликані метанандамідом, залежні від статевих гормонів // Ендокринологія. 2015, 20, № 2, 506-509. (Levchuk N.I., Kalinichenko O.V., Kovzun O.I., Mikosha O.S. Changes in cholesterol levels of rat adrenals, induced by methanandamide, depending on sex hormones // Endokrynologia. 2015, 20, N 2, 506-509).

(Надійшло до редакції 13.11.2015 р.)

Половые различия экспрессии ERK в надпочечниках крыс

Н.И. Левчук, О.С. Лукашениа, А.С. Микоша, Е.И. Ковзун

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

Резюме. Исследовали уровень экспрессии ERK1 и ERK2, а также влияние *in vitro* на него различных концентраций метанандамида в ткани надпочечников самок и самцов крыс. Установлен разный уровень экспрессии ERK1 и ERK2 в аденокортикальной ткани крыс разного пола: в ткани надпочечников самок крыс уровень экспрессии ERK1 и ERK2 был достоверно ниже по сравнению с аденокортикальной тканью самцов. Также у самок отмечен более высокий уровень экспрессии ERK2, в отличие от ERK1. Выявленная разница может быть связана с влиянием половых гормонов на синтетические процессы в клетке. Метанандамид не влиял на уровень экспрессии ERK1 и ERK2 в ткани надпочечников крыс разного пола.

Ключевые слова: метанандамид, ERK1, ERK2, надпочечники, половые различия.

Sex differences of expression ERK in rat adrenal gland

N.I. Levchuk, O.S. Lukashenia, O.S. Mikosha, O.I. Kovzun

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

Summary. The expression level of ERK1 and ERK2, and the effect of various methanandamide concentrations on it in the adrenal gland tissue of female and male rats were investigated *in vitro*. The different levels of ERK1 and ERK2 expression in the adrenocortical tissue of different sex rats were established: the expression level of ERK1 and ERK2 was significantly lower in the adrenal glands of female rats compared with the adrenocortical tissue of male rats. The higher levels of ERK2 expression was also observed in female rats in contrast to ERK1. The observed difference may be due to the influence of sex hormones on synthetic processes in the cell. Metandamide did not effect on the level of ERK1 and ERK2 expression in the adrenal tissue of different sex rats.

Keywords: metandamide, ERK1, ERK2, adrenal glands, rats, sex differences.

Н.Д. Носенко

Вплив пренатального застосування метилдофа та фенібуту на формування стресової реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи в дорослих щурів у нормі та за умов її порушень внаслідок пренатального стресу

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

Резюме. Досліджено статеві особливості гормональної реакції кори надниркових залоз на гострий тест-стрес (одноденна іммобілізація) в дорослих щурів, матері яких впродовж останнього тижня вагітності (з 15-ї по 21-у добу) зазнавали іммобілізаційного стресування на тлі введення антагоніста норадреналіну метилдофа (400 мг/кг м.т. на добу) або агоніста ГАМК фенібуту (100 мг/кг м.т. на добу). Введення зазначених препаратів перед стресуванням вагітних щурів запобігало порушенням адренокортикальної реакції на гострий стрес у дорослих нащадків, що їх викликав пренатальний стрес. Гормональна реакція кори надниркових залоз на стресову стимуляцію наближалась до параметрів, притаманних нормальним тваринам: у самців за рахунок підвищення післястресового рівня кортикостерону в плазмі крові, а у самок — його зниження. Введення метилдофа або фенібуту вагітним щурам, які не зазнавали іммобілізаційного стресування, справляло модифікуючий вплив на формування статевих відмінностей стресової реакції ГАС у їх дорослих нащадків.

* 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

Результати досліджень свідчать про суттєву роль норадренергічної та ГАМК-ергічної систем головного мозку в пренатальному програмуванні стресової реактивності ГГАС у нормі та за умов її порушень внаслідок пренатального стресу.

Ключові слова: пренатальний стрес, метилдофа, фенібут, гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальна система.

Формування адаптаційної системи значною мірою залежить від онтогенетичних чинників, що впливають на організм у період внутрішньо-утробного розвитку. Механізмом активного пристосування до змін різноманітних чинників довкілля є система стресових реакцій, яка визначає індивідуальну реактивність організму та його адаптивні можливості. Інтегральна фізіологічна реакція на стрес визначається співвідношенням стрес-реалізуючої та стрес-лімітуючої нейромедіаторних систем головного мозку, порушення якого може призводити до різноманітних функціональних розладів нейроендокринної системи. Такий дисбаланс може виникати внаслідок дії стресових чинників на ранніх етапах онтогенетичного розвитку організму.

Відомо, що стрес під час вагітності викликає комплекс нейрогормональних змін в організмі матері та плода, які із залученням імпринтингових механізмів програмують залежні від статі тварин порушення стрес-реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи (ГГАС) і чутливості усіх ланок цієї системи до регуляторних сигналів [1]. Функціональні порушення адаптаційної системи в пренатально стресованих тварин супроводжуються змінами експресії мРНК кортиколиберину та вмісту цього гормону у гіпоталамусі, щільності розподілу кортикостероїдних рецепторів, активності нейромедіаторних систем у певних ділянках мозку [2-4], а також змінами стану ГАМК-ергічної системи [5].

Раніше нами було встановлено роль кальцієвої сигналізації, ендогенних опіоїдів і глюкокортикоїдів в індукованих пренатальним стресом функціональних розладах ГГАС у дорослих тварин і визначено протекторні властивості деяких фармакологічних засобів (дексаметазону, налтрексону та німодипіну) стосовно цих порушень [1, 6-8]. Натомість механізми ранньої модифікації функції ГГАС, спричиненої пренатальним стресом, залишаються остаточно нез'ясованими. Зокрема, це стосується нейромедіаторних систем головного мозку. Виходячи з провідної ролі норадренергічної системи в реалізації дії стресових чинників, а ГАМК-ергічної системи — в її обмеженні, ми припустили залучення цих систем у розвиток по-

рушень стресової реактивності ГГАС, які виникають внаслідок пренатального стресу.

Мета роботи — проведення за допомогою антагоніста норадреналіну метилдофа та агоніста ГАМК фенібуту фармакологічного аналізу ролі норадренергічної та ГАМК-ергічної систем головного мозку у формуванні стресової реактивності ГГАС у дорослих щурів у нормі та за умов її порушень внаслідок пренатального стресу.

Матеріали та методи

Досліди проведено на дорослих нащадках щурів лінії Вістар (самцях і самицях, $n=148$) віком 6 міс., народжених від матерів, які були розподілені на 4 групи: 1) інтактні самиці; 2) самиці, які зазнавали хронічного стресу (імобілізація протягом 1 год) з 15-ї по 21-у добу вагітності; 3) самиці, яким вводили метилдофа (в дозі 400 мг/кг) або фенібут (у дозі 100 мг/кг) щодобово за 30 хв перед імобілізацією; 4) самиці, які в той же термін вагітності отримували метилдофа або фенібут. Кожен із досліджуваних препаратів вводили перорально через металевий шлунковий зонд у вигляді суспензії таблеткової маси, для приготування якої використовували гель Дорфмана: 0,5% карбоксиметилцелюлози в 0,9% розчині натрію хлориду з додаванням 0,4% твіну-80 (об'ємна частка) та 0,9% бензилового спирту (об'ємна частка).

Тварин утримували в однакових умовах віварію, на стандартному раціоні та вільному доступі до питної води. Всі експерименти проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей.

Стресову реактивність ГГАС оцінювали за гормональною реакцією кори надниркових залоз на дозований тест-стрес (імобілізація протягом 1 год). Умертвіння тварин проводили одразу по закінченні імобілізації під слабким ефірним наркозом. Кров, що відтікала з судин ший, збирали у гепаринізовані пробірки для визначення вмісту кортикостерону. Вміст кортикостерону в плазмі крові визначали флюориметричним мікрометодом [9].

Оригінальні дослідження

Статистичну обробку даних проводили з використанням *t*-критерію Стьюдента. Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично вірогідною за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У контрольних щурів (самців і самиць) одногодинний іммобілізаційний стрес супроводжувався підвищенням вмісту кортикостерону в плазмі крові (табл. 1, 2). Під впливом пренатального стресу в самців щурів амплітуда індукованого гострим стресом підйому рівня кортикостерону в плазмі крові вірогідно зменшувалась, а у самиць — помірно збільшувалася. Ці результати підтверджують отримані нами раніше дані про зміни стресової реактивності ГГАС у дорослих пренатально стресованих щурів [1].

Пероральне введення метилдофа вагітним тваринам перед початком їх стресування запобігало зазначеним змінам стресової реакції ГГАС у їх дорослих нащадків обох статей (табл. 1). Реакція ГГАС на стресову стимуляцію в них наближалась до параметрів, притаманних нормаль-

ним тваринам: у самців — за рахунок збільшення післястресового вмісту кортикостерону в плазмі крові, а у самиць — його зменшення ($p < 0,05$). Подібний ефект спостерігався й у пренатально стресованих щурів на тлі введення фенібуту (табл. 2). Причому в самців цієї дослідної групи амплітуда індукованого гострим стресом підвищення вмісту гормону навіть перевищувала таку у контрольних тварин (2,2 раза проти 1,8 раза в контролі). Базальний вміст кортикостерону в плазмі крові суттєво не змінювався.

Відносна маса надниркових залоз у самців за умов поєднаної пренатальної дії стресу та кожного з досліджуваних препаратів (метилдофа або фенібуту) збільшувалась, а у самиць не змінювалась порівняно з відповідними контрольними показниками (табл. 1, 2).

Введення метилдофа вагітним щурам, які не зазнавали іммобілізаційного стресування, справляло певний модифікуючий вплив на формування статевих особливостей стресової реактивності ГГАС у їх дорослих нащадків (рисунки). У самців щурів спостерігалось помірне посилення гормональної реакції кори надниркових за-

Таблиця 1. Вплив пренатальної дії стресу та метилдофа на масу надниркових залоз і вміст кортикостерону в плазмі крові дорослих щурів перед і після іммобілізації ($M \pm m$, $n=10$)

Група тварин	Кортикостерон, нмоль/л		Маса надниркових залоз, мг / 100 г маси тіла
	Перед іммобілізацією	Після іммобілізації	
Інтактні самці (контроль)	564,5±22,7	980,1±38,8*	12,4±0,5
Пренатально стресовані самці	488,8±19,5**	607,5±11,6* **	14,0±0,9
Пренатально стресовані самці на тлі введення метилдофа	541,8±23,3	809,7±78,0* ***	14,4±0,5**
Інтактні самиці (контроль)	619,2±59,8	1126,1±38,6*	26,6±1,3
Пренатально стресовані самиці	707,3±41,7	1394,9±35,6* **	34,0±2,0**
Пренатально стресовані самиці на тлі введення метилдофа	633,5±72,1	1090,7±90,0* ***	31,1±1,9

Примітка: вірогідність різниці $p < 0,05$ * — порівняно з базальним рівнем гормону у відповідній групі тварин; ** — порівняно з контролем відповідної статі; *** — порівняно з пренатально стресованими тваринами відповідної статі; n — кількість тварин у групі.

Таблиця 2. Вплив пренатальної дії стресу та фенібуту на масу надниркових залоз і вміст кортикостерону в плазмі крові дорослих щурів перед і після іммобілізації ($M \pm m$, $n=8-10$)

Група тварин	Кортикостерон, нмоль/л		Маса надниркових залоз, мг / 100 г маси тіла
	Перед іммобілізацією	Після іммобілізації	
Інтактні самці (контроль)	544,6±83,6	971,4±42,6*	12,8±0,4
Пренатально стресовані самці	479,8±27,2	646,6±19,4* **	15,9±0,5**
Пренатально стресовані самці на тлі введення фенібуту	571,2±85,8	1271,8±78,0* ***	15,2±0,4**
Інтактні самиці (контроль)	617,2±21,6	1140,7±22,8*	26,0±1,2
Пренатально стресовані самиці	671,6±51,8	1392,7±38,8* **	28,1±1,4
Пренатально стресовані самиці на тлі введення фенібуту	767,8±23,8**	1271,8±60,7*	27,5±0,9

Примітка: вірогідність різниці $p < 0,05$ * — порівняно з базальним рівнем гормону у відповідній групі тварин; ** — порівняно з контролем відповідної статі; *** — порівняно з пренатально стресованими тваринами відповідної статі; n — кількість тварин у групі.

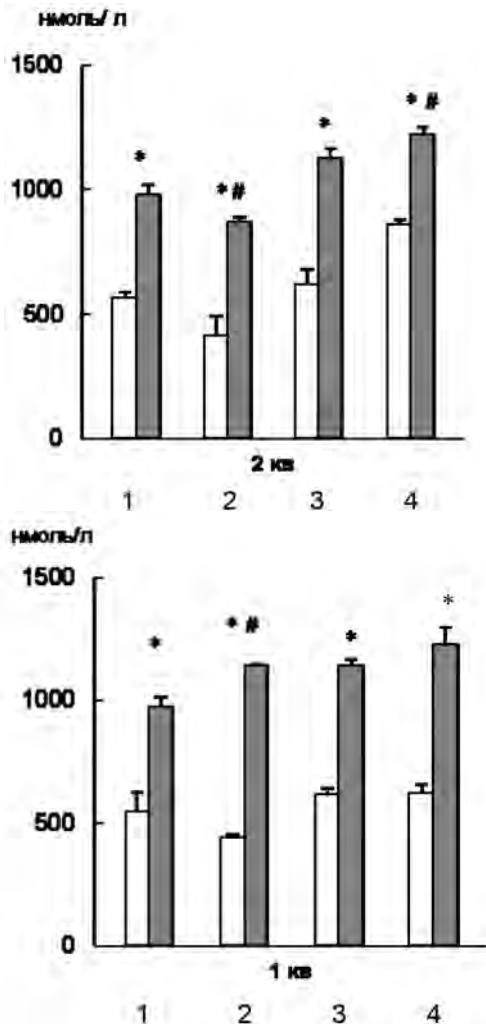


Рис. Вплив пренатального застосування метилдофа (А) або фенібуту (Б) на вміст кортикостерону в плазмі крові дорослих самців і самиць щурів перед і після гострого стресу.

Примітки: 1 — інтактні самці (контроль); 2 — дослідні самці; 3 — інтактні самиці (контроль); 4 — дослідні самиці. Світлі стовпчики — базальний вміст гормону, темні — після односторонньої тест-імобілізації. Вірогідність різниці $p < 0,05$ * — порівняно з базальним вмістом гормону в кожній окремій групі тварин; # — з післястресовим вмістом гормону в контрольних тварин відповідної статі; ^ — з базальним вмістом гормону у контрольних тварин відповідної статі.

доз на стресовий стимул: індукований гострим стресом вміст кортикостерону в плазмі крові підвищувався в 2,1 раза проти 1,7 раза в контролі. У самиць на тлі підвищення базального вмісту гормону в плазмі крові ($p < 0,05$), навпаки, амплітуда післястресового зростання рівня кортикостерону була значно меншою, ніж у контролі (1,4 раза проти 1,8 раза в контролі). Посилення стресової адренокортикальної реакції в дорослих самців щурів спостерігалось і за умов пренатальної дії фенібуту: рівень кортикостерону в плазмі крові після гострого стресу підвищувався в 2,6 раза проти 1,8 раза в контролі. З огляду

на те, що в нормі у самиць щурів стресова реактивність ГГАС вища, ніж у самців [10], можна припустити, що під впливом пренатальної дії метилдофа та фенібуту стресова реактивність ГГАС у дорослих щурів набувала ознак, притаманних тваринам протилежної статі. Цілком імовірно, що в розвитку спостережуваних змін важливу роль відіграють порушення як норадренергічних (блокування за умов застосування антагоніста норадреналіну метилдофа), так і ГАМК-ергічних механізмів (стимуляція за умов введення агоніста ГАМК фенібуту) регуляції ГГАС.

Отже, результати дослідження свідчать про суттєву роль норадренергічної та ГАМК-ергічної систем головного мозку в пренатальному програмуванні стресової реактивності ГГАС у нормі та за умов її порушень внаслідок пренатального стресу. Головним аргументом на користь останнього положення є встановлення протекторного ефекту метилдофа та фенібуту щодо індукованих пренатальним стресом змін стресової реакції ГГАС. Важливо зазначити, що ці ефекти спостерігалися за умов стресування вагітних щурів на тлі дії зазначених препаратів.

В аналізі можливих механізмів протекторної дії метилдофа необхідно враховувати його здатність блокувати синтез норадреналіну в закінченнях адренергічних волокон, внаслідок чого порушується передача стресового збудження в адренергічних синапсах. Це дає підставу припустити, що за умов стресування вагітних самиць на тлі введення метилдофа не спрацьовує норадренергічний шлях передачі стресового збудження, який відіграє суттєву роль в активації ГГАС [11]. З огляду на ці міркування превентивний ефект метилдофа щодо індукованих пренатальним стресом змін активності ГГАС є цілком можливим. Водночас слід відзначити, що в даному дослідженні протекторна дія метилдофа була досить помірною: реакція ГГАС на стресову стимуляцію лише наближалася до параметрів, притаманних нормальним тваринам. Це стає зрозумілим, якщо прийняти до уваги мультифакторний характер стресової реакції, до якої, крім норадреналіну, залучено й інші стресові чинники: кортиколіберин, вазопресин, опіоїдні пептиди тощо. Показано, що стресування вагітних щурів супроводжується підвищенням рівня опіоїдів в гіпоталамусі та аденогіпофізі матері та плода [12]. Опіоїди, у свою чергу, здатні змінювати процеси нейрогенезу прямою активуючою дією на ті нейронні системи, які залучено в процес формування ГГАС [12, 13]. Наші попередні дослідження продемонстрували, що введення бло-

Оригінальні дослідження

катора опіоїдних рецепторів налтрексону на тлі стресування вагітних самиць запобігає розвитку змін стресової реактивності ГГАС у дорослих нащадків, що вказує на причетність опіоїдної системи до реалізації цього ефекту пренатального стресу [7]. Крім того, слід враховувати й роль вазопресину, який через взаємодію з рецепторами, розташованими в плазматичній мембрані кортикотропоцитів гіпофіза, потенціює стимулюючий ефект кортиколиберину на секрецію АКТГ [14]. Є повідомлення про те, що блокада центральних альфа-1-адренергічних рецепторів не запобігає стрес-індукованому підвищенню експресії мРНК кортиколиберину в паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса, які причетні до регуляції ГГАС [15]. Ґрунтуючись на цих фактах, можна припустити, що введення метилдофа вагітним тваринам перед їх стресуванням хоча й блокує норадренергічний шлях передачі стресового збудження, проте не перешкоджає вивільненню інших стресових чинників, які також можуть впливати на процес формування ГГАС.

Протекторну дію фенібуту стосовно індукованих пренатальним стресом змін активності ГГАС, швидше за все, пов'язано з його здатністю через взаємодію з ГАМК-рецепторами стимулювати пресинаптичне вивільнення ГАМК та її накопичення в синапсах, внаслідок чого посилюється ГАМК-ергічне гальмування нервових клітин [16]. Як відомо, роль ГАМК у регуляції стресової реакції визначається можливістю її впливу на різні ланки ГГАС [17], а також екстрагіпоталамічні структури через ГАМК-рецептори [18, 19]. Важливим механізмом впливу ГАМК на реалізацію стресових реакцій є колокалізація ГАМК із чинниками стрес-реалізуючої системи. Показано, що нейрони гіпоталамуса, які синтезують кортиколиберин і проопіомеланокортин, є ГАМК-ергічними [20], а більшість ГАМК-імунопозитивних нейронів блакитної плями в шурів водночас є норадренергічними [21, 22]. Крім того, ГАМК може безпосередньо впливати на гормонально-медіаторну відповідь надиркових залоз на стрес [23]. Ґрунтуючись на цих фактах, можна припустити, що стимуляція ГАМК-ергічних механізмів ЦНС за умов пренатального застосування агоніста ГАМК фенібуту перешкоджає розвитку стресу, індукованого іммобілізацією вагітних тварин, і в такий спосіб послаблює його негативні ефекти щодо формування стресової реактивності ГГАС у дорослих нащадків.

Виявлення патогенетичних чинників і механізмів порушення стресової реактивності ГГАС у шурів із синдромом пренатального стресу до-

зволить визначити причини їх формування та становитиме підґрунтя для розробки нових підходів до профілактики та лікування захворювань стресогенного походження.

Список використаної літератури

1. Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д., Ткачук С.С., Мислицький В.Ф. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. — Чернівці: Медакадемія, 2004. — 320 с. (Reznikov O.G., Pishak V.P., Nosenko N.D., Tkachuk S.S., Mislitsky V.F. Prenatal stress and neuroendocrine pathology. — Chernivtsi: Medacademia, 2004. — 320 p.).
2. Plotsky P.M., Meaney M.J. Early postnatal experience alters hypothalamic corticotrophin-releasing factor (CRF) messenger-RNA, median-eminence CRF content and stress-induced release in adult rats // *Molec. Brain Res.* — 1993. — Vol. 18. — P. 195-200.
3. McCormick C.M., Smythe J.W., Sharma S., Meaney M.J. Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult rats // *Develop. Brain Res.* — 1995. — Vol. 84. — P. 55-61.
4. Takahashi L.K., Turner J., Kalin N. Prenatal stress alters brain catecholaminergic activity and potentiates stress-induced behaviour in adult rats // *Brain Res.* — 1992. — Vol. 547. — P. 131-137.
5. Пішак В.П., Ткачук С.С., Мислицький В.Ф. Роль ГАМК-ергічної системи мозку в механізмах обмеження стрес-реакції у інтактних та пренатально стресованих самців шурів // *Буковинський мед. вісник*. — 1998. — № 4. — С. 157-161. (Pishak V.P., Tkachuk S.S., Myslitsky V.F. Role of brain GABA-ergic system in the limitation mechanisms of stress reaction in intact and prenatally stressed male rats // *Bukovynskii med. visnyk*. — 1998. — № 4. — P. 157-161).
6. Носенко Н.Д. Особливості стресової реакції гіпоталамо-гіпофізарно-адренотропічної системи у пренатально стресованих шурів за умов застосування дексаметазону // *Фізіол. журн.* — 2008. — Т. 54. — С. 22-27. (Nosenko N.D. Peculiarities of stress reaction on hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in prenatally stressed rats under dexametasone use // *Fiziol. Zhurn.* — 2008. — Vol. 54. — P. 22-27).
7. Носенко Н.Д. Пренатальне застосування налтрексону запобігає порушенням стресової реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адренотропічної системи у шурів з синдромом пренатального стресу // *Ендокринологія*. — 2008. — Т. 13, № 1. — С. 146-150. (Nosenko N.D. Prenatal use of naltrexone prevents disorders in stress reactivity of hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in rats with prenatally stress syndrome // *Endocrinologia*. — 2008. — Vol. 13, № 1. — P. 146-150).
8. Носенко Н.Д., Синицын П.В., Резников А.Г. Роль кальциевой сигнализации в развитии функциональных изменений гипоталамо-гипофизарно-адренотропічної системи, вызванных пренатальным стрессом // *Нейрофизиология*. — 2010. — Т. 42. — С. 301-308. (Nosenko N.D., Sinitsyn P.V., Reznikov A.G. Role of calcium signaling in development of functional changes in hypothalamic-pituitary-adrenocortical system, induced by prenatal stress // *Neurofisiologia*. — 2010. — Vol. 42. — P. 301-308).
9. Балашов Ю.Г. Флюориметрический микрометод определения кортикостерона: сравнение с другими методами // *Физиол. журн. СССР*. — 1990. — Т. 76. — С. 280-283. (Balashov Yu.G. Fluorometric micromethod of corticosteron determination: comparison with other methods // *Fiziol. Zhurn. SSSR*. — 1990. — Vol. 76. — P. 280-283).
10. Анищенко Т.Г., Игошева Н.Б. Половые различия в стресс-реактивности у бодрствующих и анестезированных крыс при хирургическом стрессе // *Бюлл. эксперим. биол. мед.* — 1992. — Т. 113, № 1. — С. 26-28. (Anishchenko T.G., Igosheva N.B. Sex differences of stress reactivity in vigil and anesthetized rats under surgical stress // *Bull. Experim. Boil. Med.* — 1992. — Vol. 113, № 1. — P. 26-28).
11. Douglas A.J. Central noradrenergic mechanisms underlying acute stress responses of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: adaptations through pregnancy and lactation // *Stress*. — 2005. — Vol. 8. — P. 5-19.
12. Ohkawa T., Rohde W., Gotz F., Tonjes R., Stahl F., Arai K., Okinaga S., Dorner G. The effect of an acute maternal stress on endorphin and growth hormone releasing factor in the rat fetus // *Exp. Clin. Endocrinol.* — 1988. — Vol. 91. — P. 35-42.

12. Zagon I.S., McLaughlin P. Identification of opioid peptides regulating proliferation of neurons and glia in the developing nervous system // *Brain Res.* — 1991. — Vol. 542. — P. 318-323.
13. Volpi S., Rabadan-Diehl C., Aguilera G. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress adaptation // *Stress.* — 2004. — Vol. 7. — P. 75-83.
14. Kiss A., Aguilera G. Role of alpha-1-adrenergic receptors in the regulation of corticotropin-releasing hormone mRNA in the paraventricular nucleus of the hypothalamus during stress // *Cell. Mo. Neurobiol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 683-694.
15. Шевелева Г.А., Филимонов В.Г., Сизов П.И., Чеснокова Я.М. Экспериментальное исследование влияния фенибута и седуксена на развитие плода в последней трети беременности // *Акушерство и гинекология.* — 1991. — № 5. — С. 67-68. (Shebelova G.A., Filimonov V.G., Sizov P.I., Chesnokova Ya.M. Experimental examination of fenibut and seduxen effects on fetal development in last one third of pregnancy // *Acusherstvo i ginecologia.* — 1991. — № 5. — P. 67-68).
16. Мишуніна Т.М., Кононенко В.Я. Участь гамма-аміномасляної кислоти в регуляції функції гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз // *Ендокринологія.* — 1997. — Т. 2, № 1. — С. 83-93. (Myshynina T.M., Kononenko V.Ya. Participation of gamma-aminobutyric acid in regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal glands function // *Endocrinologia.* — 1997. — Vol. 2, № 1. — P. 83-93).
17. Pickel V.M., Vanbockstaele E.J., Chan J., Cestari D.M. GABAergic neurons in rat nuclei of solitary tracts receive inhibitory-type synapses from amygdaloid efferents lacking detectable GABA-immunoreactivity // *J. Neurosci. Res.* — 1996. — Vol. 44. — P. 446-458.
18. Саульская Н.Б., Горбачевская А.И. Участие гиппокампальной формации в регуляции выброса ГАМК в прилежащем ядре в ходе эмбрионального условного ответа // *Росс. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* — 1998. — Т. 84. — С. 443-449. (Saulsdskaya N.B., Gorbachevskaya A.I. Participation of hippocampal formation in regulation of GABA excretion in adjoining nucleus during embryonal conditional reaction // *Ross. Fisiol. Zhurn. im. I.M. Sechenova.* — 1998. — Vol. 84. — P. 443-449).
19. Blasquez C., Jegou S., Feuilloley M., Rosier A., Vandesande F., Vaudry H. Visualization of gamma-aminobutyric acid A receptors on proopiomelanocortin-producing neurons in the rat hypothalamus // *Endocrinology.* — 1994. — Vol. 135, № 6. — P. 2759-2764.
20. Navarro C.E., Cabrera R.J., Donoso A.O. Interaction between glutamate and GABA on H-3-noradrenaline release from rat hypothalamus // *Brain Res. Bull.* — 1995. — Vol. 37. — P. 119-122.
21. Jijima K., Sato M., Kojima N., Ohtomo K. Immunocytochemical and in situ hybridization evidence for the coexistence of GABA and tyrosine hydroxylase in the rat locus coeruleus // *Anat. Rec.* — 1992. — Vol. 234. — P. 493-604.
22. Мишуніна Т.М., Кононенко В.Я., Калініченко О.В. Особливості впливу ГАМК-ергічних препаратів на перебіг гормонально-медіаторної реакції надниркових залоз на стрес за умов норми та фармакологічної адреналектомії // *Ендокринологія.* — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 259. (Myshynina T.M., Kononenko V.Ya., Kalinichenko O.V. Peculiarities of GABA-ergic preparations on hormonal mediatory reaction of adrenal glands to stress under normal conditions and pharmacological adrenalectomy // *Endocrinologia.* — 1999. — Vol. 4, № 2. — P. 259).

(Надійшла до редакції 17.07.2015 р.)

Влияние пренатального применения метилдофа и фенибута на формирование стрессорной реактивности ГГАС у взрослых крыс в норме и при ее нарушении вследствие пренатального стресса

Н.Д. Носенко

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

Резюме. Изучены половые особенности гормональной реакции коры надпочечных желез на острый тест-стресс (одночасовая им-

мобилизация) у взрослых крыс обоего пола, матери которых в течение последней недели беременности подвергались иммобилизационному стрессированию на фоне применения антагониста норадреналина метилдофа или агониста ГАМК фенибута. Введение метилдофа или фенибута беременным крысам перед их стрессированием препятствовало развитию нарушений адренокортикальной реакции на острый стресс у взрослых потомков, вызванных пренатальным стрессом. Гормональная реакция коры надпочечных желез на стрессорную стимуляцию приближалась к параметрам, характерным для нормальных животных: у самцов за счет повышения послестрессорного уровня кортикостерона в плазме крови, а у самок — его снижения. Введение указанных препаратов беременным крысам, которые не подвергались иммобилизационному стрессированию, оказывало модифицирующее влияние на формирование половых различий стрессорной активности ГГАС у взрослых потомков. Результаты исследования указывают на существенную роль норадренергической и ГАМК-ергической систем головного мозга в пренатальном программировании стрессорной реактивности ГГАС в норме и при ее нарушении вследствие пренатального стресса.

Ключевые слова: пренатальный стресс, метилдофа, фенибут, гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система.

Effect of prenatal use of methyldopa and phenibut on the formation of stressor reactivity of HPA axis in adult rats under normal conditions and in disturbed state as a result of prenatal stress

N.D. Nosenko

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

Summary. The author has studied the gender features of hormonal response of adrenal cortex to acute test-stress (one-hour immobilization) in adult rats of both genders whose mothers were exposed during the last week of pregnancy to immobilization stress under use of Methyldopa (a noradrenalin antagonist) or Phenibut (a GABA agonist). Methyldopa or Phenibut administration to pregnant rats before their stressing prevented development of a disturbed adrenocortical response to acute stress in adult offspring, caused by prenatal stress. Hormonal response to adrenocortical stressor stimulation approached the parameters characterizing normal animals: in males by increasing post-stressor corticosterone level in blood plasma, and in females by decreasing it. Administration of these drugs to pregnant rats that did not undergo immobilization stress had a modifying effect on the formation of gender differences in stress-induced HPA axis activity in adult offspring. These findings point out a significant role of noradrenergic and GABAergic systems of the brain in prenatal programming of stress reactivity of the HPA axis under normal conditions and its disturbance due to prenatal stress.

Keywords: prenatal stress, Methyldopa, Phenibut, hypothalamic-pituitary-adrenocortical system.

Assessment of timeliness of the Graves' ophthalmopathy complex treatment

N.S. Lutsenko,
O.A. Isakova,
O.A. Rudycheva

State Institution «Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education» Ministry of Public Health of Ukraine

Summary. The authors have carried out a retrospective analysis of the dissatisfaction causes of the results of complex treatment of patients with endocrine ophthalmopathy between 2012-2014. Evaluation of dissatisfaction of the endocrine ophthalmopathy treatment results was conducted depending on the activity and severity of process, terms of the ophthalmic symptoms' appearance before treatment. Ophthalmologic examination of Graves' ophthalmopathy patients in the early terms after diagnosis helps the proper establishment of the severity and activity of the process, allowing to define indications for a conservative treatment in time, reducing clinical manifestations and increasing satisfaction with treatment results.

Keywords: endocrine ophthalmopathy, treatment.

Treatment of endocrine ophthalmopathy (EOP) is an actual problem of the modern medicine. First of all, this is due to the fact that the disease is characterized by a mild course and spontaneous remission in most cases, which is often ignored both by the patient and the doctor; however, a persistent, irreversible visual decrease developed in 2-3% cases, that is not only medical but also a social significant problem [1, 2].

In addition, endocrine ophthalmopathy (Graves' ophthalmopathy) is a multifactorial disease requiring a complex and timely treatment, which is simultaneously directed to eliminate the risk factors of the development and progression of this pathological state, that is, first of all, a thyroid status normalization and immune status correction as is

substantiated pathogenetically [3, 4]. Taking into consideration the need for such an interdisciplinary approach, that is the combined participation of the endocrinologist and ophthalmologist in treating endocrine ophthalmopathy (EOP), the medical care being at an insufficient level for these patients, requiring a detailed research, developing common methods and optimal strategy of treatment.

The **purpose** of this study was to analyze the reasons of dissatisfactory results of complex treatment of endocrine ophthalmopathy.

Materials and methods

A retrospective analysis was conducted, of medical records of 49 patients (98 eyes) with clinical signs of EOP who visited the Eye Diseases Department of State Institution «Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education» (ZMAPO),

* адреса для листування (Correspondence): ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, 69096, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© N.S. Lutsenko, O.A. Isakova, O.A. Rudycheva

Ministry of Public Health of Ukraine between 2012-2014. As well as the independent patients' visits related to their dissatisfaction by the pathological condition and purposeful patients' visits for developing an optimal treatment strategy in every individual case were noted.

The patients' age ranged from 26 to 68 years, including 23 men and 26 women.

The complex treatment included a thyroid status normalization (medicamentous or surgical methods), that was conducted by the endocrinologist or surgeon-endocrinologist, and the treatment of the EOP ocular symptoms using of the steroid pulse therapy in the active phase [5] and symptomatic medicamentous treatment in the inactive phase.

Visometry, perimetry, tonometry, exophthalmometry, the palpebral fissure size measurements, degree of the eyelid retraction, biomicroscopy, and ophthalmoscopy were included in the ophthalmic examination.

All patients were examined to establish the degree of EOP severity according to EUGOGO classification [6]. Assessment of EOP activity is based on clinical signs of inflammation by the clinical activity scale (CAS) [6].

To determine the reasons of dissatisfaction with the results of EOP complex treatment, the following criteria were used: activity and severity of the process, time periods of the patient visits from the beginning of ocular symptoms appearance.

Results and discussion

Considering the defined criteria of our study, all patients were divided into two examined groups. The first group consisted of 22 patients with EOP at active stage, the second group comprised 27 patients with inactive stage of the process. The structure of patients' distribution according to the severity stage and the clinical characteristics is presented in **Tables 1, 2**.

The analysis showed the prevalence of moderate severity (81.8%) in patients under follow-up with

Table 2. Characteristics of clinical signs of EOP

Sign	Inactive form, n=27	Active form, n=22
Subjective signs		
Lacrimation/Tearing	7 (25,9%)	9 (40,9%)*
Photophobia	-	7 (31,8%)*
Grittiness	18 (66,7%)	22 (100%)*
Eyelid Swelling	6 (22,2%)	22 (100%)*
Eyes Reddening	7 (25,9%)	22 (100%)*
Diplopia	9 (33,3%)	8 (36,4%)
Objective signs		
Visual Acuity	0,95±0,06	0,92±0,08
Intraocular Pressure (mmHg)	20,4±0,1	21,8±0,4
CAS Activity (points)	0,81±0,1	3,9±0,2*
Palpebral Fissure Width (mm)	11,6±0,5	12,3±0,5
Superior Eyelid Retraction (mm)	1,9±0,1	2,1±0,3
Inferior Eyelid Retraction (mm)	0,7±0,2	0,7±0,2
Exophthalmometry (mm)	22,5±1,3	23,7±0,4*
Lagophthalmos (mm)	1,1±0,1	1,3±0,3

Note: * $p \leq 0.05$ in comparison with the main group.

EOP in the active form, and isolated cases of mild (9.1%) or severe stages (9.1%) are noted in this pathology. At the same time, patients with mild stage (66.7%) were dominating in the inactive form, the remaining 33.3% consisting of patients with moderate severity.

Taking into consideration multifocal heterogeneity of patients' distribution by severity stage in two observed groups, the reasons for visiting Eyes Disease Department were analyzed. As it turned out, the majority of the 1st observed group, namely 15 persons (68.2%), were self-addressed for consultation due to oculomotor muscles dysfunction, diplopia and presence of exophthalmos. Meanwhile, 10 patients (66.7%) were subjected to regular medical examination and followed up by the endocrinologist with diagnosed thyrotoxicosis, and 5 patients (33.3%) have visited an ophthalmologist for the first time, while thyroid dysfunction was found in the following additional examination. The remaining 7 patients (31.8%) were referred by specialists for specialized medical care, 5 patients of moderate severity among them, and severe stage of disease was revealed in two patients.

Patients with inactive EOP stage did not seek for consultation independently, they were referred by specialists. So long as all patients were subjected to regular medical dispensary observation at the endocrinologist, a normalization of thyroid status was noted (20 patients used medicamentous drugs, 7 patients were subjected to total strumectomy fol-

Table 1. Distribution of patients according to EOP severity

Severity	Number of patients	
	1st group	2nd group
Mild	2 (9,1)	18 (66,7%)
Moderate	18 (81,8)	9 (33,3)
Severe	2 (9,1)	0
In all	22	27

Оригінальні дослідження

lowed by replacement therapy). Among the main complaints of the majority of patients, who were referred to ophthalmologist, grittiness, eyes reddening, moderate lacrimation / epiphora / tearing were prevailing in 18 subjects (66.7%). The purpose of consultations in the remaining 9 patients (33.3%) was the decision to eliminate the issue of cosmetic defects (strabismus, exophthalmos, palpebral fissure asymmetry).

A study of terms from appearance of EOP eye symptoms to referring to an ophthalmologist was conducted later. It was found that all patients of the first observed group were examined by an ophthalmologist for a period of one week to 6 months, the average of 2.4 ± 0.8 months. In spite of presence of an active process signs and evident EOP ocular implications, the patients of 1st group received a specialized ophthalmologic care in different periods of time, due to the lack of unified multidisciplinary approaches to the treatment of this disease. Thus, 5 patients, consulting primarily with ocular symptoms to the doctor, without endocrinological diagnosis, were examined in time and in the earliest period from one week to one month. The other remaining 10 patients, who were also self-addressed to the ophthalmologist because of dissatisfaction with the organ of vision condition, but were examined by the endocrinologist and received basic therapy, were examined also in time, but much later in the period from 1 to 3 months. Specialized consultation of ophthalmologist was performed in 7 patients in the period from 3 to 6 months in accordance with endocrinologist appointment.

The patients of the 2nd observed group, who were referred by the endocrinologist to a specialized consultation, were examined only within a period 9 to 12 months, after reaching a steady euthyroidism condition.

Taking into account the used ophthalmologic treatment and terms of patients' follow-up visits, we established that only for the first observed group it was reasonable to provide pathogenetically substantiated conservative specialized treatment (steroid pulse therapy), which resulted in a decrease of clinical signs of EOP and improving quality of life in 20 patients (90.9%). While the conservative treatment was used only as symptomatic therapy, directed to symptom expression elimination of dry eye syndrome in all patients of the second observed group, in other cases in 9 patients (33.3%) phase surgery was required, directed to eliminating the is-

sue of cosmetic defects and kept being dissatisfied with quality of life in these patients.

Conclusions

1. Increase in satisfaction with the results of treating EOP patients depends on the coordinated teamwork of the endocrinologist and ophthalmologist.
2. Early periods of ophthalmologic examination of patients with EOP for evaluating severity stage and process activity allow to timely determine indications for a pathogenetically justified conservative treatment of these patients, thereby to reduce the clinical signs and to increase satisfaction with the results of treatment.
3. The treatment of active manifestations of EOP should be carried out in parallel with the thyroid status correction that reduces the amount of irreversible persistent ocular symptoms (exophthalmos, diplopia, strabismus, lagophthalmos).

References

1. Пантелеева О.Г. Современная концепция механизма развития нарушений зрительных функций при эндокринной офтальмопатии: автореф. дис. ... доктора мед. наук / О.Г. Пантелеева. — М., 2007. — 47 с. (Panteleeva O.G. Modern conception of mechanism of visual function disturbances development in endocrine ophthalmopathy: avtoref. dis. ... doctora med. nauk / O.G. Panteleeva. — M., 2007. — 47 p.).
2. Wiersinga W.M. Effects of Graves' ophthalmopathy on quality of life / W.M. Wiersinga, M.F. Prummel, C.B. Terwee // J. Endocrinol. Invest. — 2004. — Vol. 27. — P. 259-264.
3. Свириденко Н.Ю. Эндокринная офтальмопатия: от первичного звена до высоких технологий / Н.Ю. Свириденко, М.Б. Анциферов, И.М. Беловалова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2008. — Т. 4, № 1. — С. 17-25. (Sviridenko N. Yu. Endocrine ophthalmopathy: from primary health care to high technologies / N. Yu. Sviridenko, M.B. Antsiferov, I.M. Belovalova // Clinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya. — 2008. — Vol. 4, № 1. — P. 17-25).
4. Эндокринная офтальмопатия — междисциплинарный подход / О.П. Виноградская, П.А. Кочетков, В.Д. Липатов, В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2010. — Т. 6, № 4. — С. 46-51. (The endocrine ophthalmopathy — an interdisciplinary approach / O.P. Vinogradskaya, P.A. Kochetkov, V.D. Lipatov, V.V. Fadeev).
5. Оценка критериев эффективности проводимой стероидной пульс-терапии у больных эндокринной офтальмопатией / Н.С. Луценко, Н.Г. Завгородняя, О.А. Исакова [и др.] // Проблеми екологічної та медичної імунології: зб. наук. праць, Київ — Луганськ, 2011. — Вип. 4 (106). — С. 309-316. (Evaluation of criteria for the effectiveness of steroid pulse therapy in patients with endocrine ophthalmopathy / N.S. Lutsenko, N.G. Zavgorodnyaya, O.A. Isakov [et al.] // Problemy ekologichnoi ta medychnoi imunologii: zb. nauk. prats, Kyiv — Lahansk, 2011. — Vyp. 4 (106). — P. 309-316).
6. Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach — questions and answers / Eds. W.M. Wiersinga, G.J. Kahaly, 2nd revised edition. — 2010. — 286 p.

(Надійшла до редакції 20.07.2015 р.)

Оцінка вчасності комплексного лікування хворих на офтальмопатію Грейвса

Н.С. Луценко., О.А. Ісакова, О.А. Рудичева

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Резюме. Проведено ретроспективний аналіз причин незадовільних результатів комплексного лікування хворих на ендокринну офтальмопатію (ЕОП) за 2012-2014 рр. Оцінку проводили залежно від активності та ступеня захворювання, термінів від появи очних симптомів до звертання пацієнтів по медичну допомогу. Раннє офтальмологічне обстеження пацієнтів з ЕОП із метою оцінки ступеня захворювання та активності процесу дозволяє вчасно встановити показання для проведення патогенетично орієнтованого консервативного лікування хворих і тим самим зменшити клінічні прояви та підвищити результативність лікування.

Ключові слова: ендокринна офтальмопатія, лікування.

Оценка своевременности комплексного лечения больных с офтальмопатией Грейвса

Н.С. Луценко, О.А. Исакова, О.А. Рудичева

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Резюме. Проведен ретроспективный анализ причин неудовлетворительных результатов комплексного лечения больных с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) за 2012-2014 гг. Оценку проводили в зависимости от активности и тяжести процесса, сроков возникновения глазных симптомов до обращения пациентов к врачу. Офтальмологическое обследование пациентов с ЭОП Грейвса в ранние сроки после установления диагноза способствует правильному установлению степени тяжести и активности процесса, что позволяет своевременно определить показания для проведения патогенетически обоснованного консервативного лечения, уменьшить клинические проявления и повысить результативность лечения.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, лечение.

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

**«30 років після Чорнобильської катастрофи:
проблеми тиреоїдної патології»****21-22 квітня
2016 року****20-21 жовтня
2016 року****«Епідеміологія, профілактика, діагностика
та лікування ускладнень цукрового діабету»**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» запрошує фахівців з ендокринології та суміжних фахів взяти участь у науково-практичних конференціях: **«30 років після Чорнобильської катастрофи: проблеми тиреоїдної патології»**, що відбудеться **21-22 квітня 2016 року** в м. Києві, та **«Епідеміологія, профілактика, діагностика та лікування ускладнень цукрового діабету»**, що відбудеться **20-21 жовтня 2016 року** в м. Києві.

Робота конференцій включатиме пленарні та секційні засідання.

Усі зареєстровані учасники конференцій отримають сертифікат.

Просимо заздалегідь надсилати заявку на участь у конференціях, вказавши місце роботи, фах і контактний телефон, на електронну адресу організаційного комітету: head@b-bright.com.ua.

Контакти оргкомітету:

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

Секретаріат з'їзду: (044) 254-12-04, (044) 254-12-61 (О.І. Ковзун, О.Я. Гирявенко)

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

NEW<http://www.medkniga.kiev.ua>

GO

І.П. Катеренчук

Клінічне тлумачення
й діагностичне значення
лабораторних показників
у загальнолікарській практиці**І.П. Катеренчук****Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини**

У навчальному посібнику наведено діагностичні значення й клінічне тлумачення лабораторних показників у терапевтичній клініці, визначено референтні норми клінічних і біохімічних показників крові й сечі та інших біологічних рідин залежно від віку й статі, висвітлено механізми змін цих показників при різних захворюваннях і патологічних станах, акцентовано увагу на тому, що точний результат можливий лише за умови чіткого дотримання правил проведення діагностичної процедури.

Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини. Катеренчук І.П.

Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра. Тронько Н.Д.

Лікувально-профілактичний режим хворих на цукровий діабет. Нікберг І.І., Крайничин Н.Я.

Практическая оптометрия для офтальмологов. Коваленко В.В.

Ожирение: профилактика и лечение. Калмыков З.А.

Харчування в піст. Григоров Ю.Г., Семесько Т.М., Синьок Л.Л.

10 заповідей здорового питания. Гумовська І.

Этюды о природе человека. Мечников И.И.

Мое водолечение. Кнейп С.

Анатомия стресса. Ганс Селье и его последователи.

Замовити книги можна за телефоном (044) 485-15-86 або на сайті www.medkniga.kiev.ua



Цефасель

Cefasel

Антиоксидантний щит
щитоподібної залози



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,333 мг натрію селеніт $\cdot 5H_2O$, що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС А12С Е02. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У складі комплексного лікування онкологічних захворювань, серцево-судинних захворювань, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитовидної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресах, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінні. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, заливаючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія – по 100 - 200 мкг селену за 1 - 2 прийоми. Профілактичні дози становлять 50 - 100 мкг селену на добу за 1 - 2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежать від стану людини та мети застосування. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти. Не виявлено. Р.п.: №UA/8891/01/02.



З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.



НЕЙРОВІТАН®

Вітаміни спеціально для нервів



- Ефективна терапія та профілактика неврологічних розладів при цукровому діабеті та дисфункції щитоподібної залози¹
- Еволюційно обґрунтований шлях надходження вітамінів в організм пацієнта на відміну від ін'єкційного введення²

Для Вашого пацієнта з полінейропатією



4 таблетки на добу протягом 4 тижнів 2 рази на рік

1 - Крайчун Н.А., Землянична О.В., Козак А.В. Применение препарата Нейровитан для лечения полинейропатий при эндокринных заболеваниях. Методические рекомендации. - Киев - Харьков, 2004.
2 - Винчук С.М., Уніч П.П., Ілляш Т.І., Розова С.В. Вертеброгенні болісні синдроми поперечного крижового відділу хребта та їх лікування з використанням вітамінів групи В // Новості медицини і фармації. — 2008. — №16. — С. 18-20.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Нейровітан.

Склад: 1 таблетка містить октотаміну 25 мг, рибофлавіну 2,5 мг, піридоксину гідрохлориду 40 мг, ціанокобаламіну 0,25 мг. Фармакотерапевтична група. Комплексні вітаміни групи В без добавок. Код АТС А11Е А. Показання для застосування. Лікування захворювань нервової системи: неврити, поліневрити, діабетичні неврити, невралгія, ішіалгія, мікроберна невралгія, невралгія трійчастого нерва, парестезія, периферичні нейропаралічі, параліч лицьового нерва, люмбаго, артралгія та міалгія. Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років. Дорослим та дітям старше 14 років призначають від 1 до 4 таблеток на добу. Дітям віком 3 - 7 років призначають 1 таблетку на добу, віком 8 - 14 років - від 1 до 3 таблеток на добу. Вагітним призначають 1 таблетку на добу. В післяпологовий період, період годування груддю - від 1 до 2 таблеток на добу. Курс лікування - 2 - 4 тижні. Побічні ефекти. Дуже рідко. Загальні розлади: слабкість, підвищення температури, підвищена пітливість. Кардіальні порушення: тахікардія. Судинні розлади: артеріальна гіпотензія/гіпертензія, відчуття жару. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, шкірні прояви, у тому числі свербіж, висип, кропив'янка, гіперемія, печіння. Шлунково-кишкові розлади: диспептичні розлади (біль в епігастральній ділянці, підвищення кислотності шлункового соку, печія, нудота, блювання, відрижка, відчуття переповнення шлунка, здуття, метеоризм, діарея), сухість у роті. Порушення з боку органів зору: відчуття свербежу і печіння в очах. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Вітамін В1 протипоказано застосовувати при алергічних захворюваннях, Вітамін В6 протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Вітамін В12 протипоказано застосовувати при еритремії, еритроцитозі, тромбоемболії.

Р.п.: №UA/7433/01/01 від 18.01.2013.



З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома. Консенсус Европейского общества эндокринных хирургов (Workshop «Surgery of Thyroid Cancer», ESES, Berlin, Germany, May 23-25, 2013) (обзор литературы и собственные данные)

**А.Е. Коваленко,
М.Ю. Болгов,
П.П. Зинич,
Н.Я. Кобринская**

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

Резюме. В обзоре проанализированы данные литературы по вопросам патогенеза, диагностики, лечения и прогноза мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином, утвержденные Европейским обществом эндокринных хирургов.

Ключевые слова: мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома, прогностические факторы риска.

Доля тиреоидных карцином в структуре всех злокачественных опухолей человека невелика и составляет всего 0,5-1,5% [1]. Но во всех странах мира заболеваемость раком щитовидной железы растет значительно быстрее по сравнению со злокачественными опухолями иной локализации [2].

* 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

На папиллярные тиреоидные карциномы приходится свыше 85% всех злокачественных опухолей щитовидной железы в регионах с достаточной обеспеченностью йодом. Папиллярный рак щитовидной железы может проявляться в виде либо солитарного узла, либо двух или более анатомически разделенных опухолевых очагов в пределах органа. Такая нозологическая единица определяется как мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома, встречающаяся с разной частотой — от 18% до 87% наблюдений [3-6]. Зна-

чительная вариабельность распространенности может быть связана с методологическими и эпидемиологическими факторами. Несомненно, что в случаях более детального и углубленного исследования щитовидной железы патологом будет достоверное повышение количества неопластических очагов [2]. Кроме этого, на частоту развития мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином могут влиять этнические, географические и экологические факторы риска [8-11].

Мультифокальность может проявляться большими, клинически очевидными и выявляемыми при ультразвуковом исследовании очагами в щитовидной железе и значительно чаще — маленькими множественными микрокарциномами, диагностируемыми только при морфологическом исследовании. Мультифокальные папиллярные тиреоидные карциномы могут локализоваться как в одной доле (одностороннее поражение), так и в обеих долях щитовидной железы (двустороннее поражение) [12-13]. Частота выявления мультифокальной карциномы в одной доле щитовидной железы колеблется от 13% до 71% и не является систематическим предиктором двустороннего поражения [7, 13-15]. Детальное систематическое морфологическое исследование всей щитовидной железы значительно повышает показатель частоты двустороннего мультифокального поражения до 60% по сравнению со случаями проведения только выборочных исследований — 37% выявления [7].

Молекулярный патогенез мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномы

Давним и дискуссионным вопросом является патогенез развития мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномы: либо это возникающие из определенных клеток-предшественников мультицентрические независимые опухоли, либо это интратиреоидные лимфогенные метастазы, распространяющиеся из одного первично образовавшегося опухолевого очага. Результаты исследований по данному вопросу весьма противоречивы.

Морфологическая идентичность маленьких очагов мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномы с большой первичной опухолью позволила Iida F. et al. в 1969 году сделать вывод об интратиреоидном метастатическом происхождении этих небольших фокусов рака [18]. Интратиреоидное метастазирование может быть обусловлено наличием единой системы лимфа-

тического дренирования обеих долей и перешейка в пределах капсулы щитовидной железы [19].

В последние годы ряд исследований поддерживает гипотезу об унифокальном происхождении и интратиреоидном распространении мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином, основываясь на молекулярно-генетическом анализе клональности опухолевых клеток [20-22]. Показано, что моноклональная деривация может отмечаться в морфологически гетерогенных множественных опухолях, поскольку генетические изменения, определяющие морфотип, могут приобретаться в ходе клональной диверсификации, вслед за распространением одного исходного злокачественного клона-предшественника [22].

В противоположность этим результатам, Sugg S.L. et al. пишут, что в большинстве случаев злокачественные тиреоидные узлы могут быть различными по молекулярно-генетическим характеристикам, что подтверждает независимость их происхождения [23].

Существует точка зрения, что развитие мультифокальности карцином может идти двумя путями — как в результате истинной мультицентричности с различными молекулярными характеристиками в конкурентных узлах, так и интратиреоидным распространением от одной карциномы [3, 19, 24-26]. Эти различия могут быть обусловлены разной выборкой популяции исследуемых опухолей. В частности, Sugg S.L. et al. ограничили исследования только случаями множественной папиллярной микрокарциномы, несомненно, повышая вероятность независимого канцерогенеза [23]. Другие исследования отличались необъективностью в связи с объединением микрокарцином и опухолей свыше 1 см [7].

В исследовании Park S.Y. et al. определена значимость *BRAF*-мутаций в канцерогенезе мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином [25]. Доказана роль *RET*-перестроек [23] и *BRAF*-активирующих мутаций [25-27] в тиреоидном канцерогенезе, но нет убедительных данных, подтверждающих моноклональность процесса. Определено, что эти генетические мутационные события могут не иметь иницирующего канцерогенного характера, а возникают позднее в ходе прогрессирования опухоли и могут выявляться как в первичной карциноме, так и в ее интратиреоидных метастазах [3].

Определялась прогностическая ценность метода инактивации X-хромосом с целью оценки клональности в развитии опухолевого процесса [3, 19, 20, 24].

Большинство молекулярных исследований, касающихся клонального происхождения и молекулярного патогенеза мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином, включали ограниченное количество случаев, что затрудняет применение их результатов в клинической практике.

В целом и мультицентричный рак, и интраганулярные метастазы могут быть прогностическими маркерами агрессивности опухолевого процесса и на практике требуют радикального лечения в объеме тиреоидэктомии [28].

В противоположность этому, Lin J.D. et al. подчеркивали возможность оценки причин мультифокальности для прогнозирования метастазирования в лимфоузлы. Авторы сообщают, что в серии из 18 тиреоидэктомий регионарное метастазирование развивалось чаще в случаях с интратиреоидной диссеминацией, чем при мультифокальных карциномах, развившихся из независимых первичных очагов (75% против 0%) [29].

Резюмируя вышесказанное, можно отметить отсутствие достоверных данных, доказывающих, что мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома может возникать исключительно как унифокальное или мультифокальное заболевание; она может быть результатом либо истинной мультицентричности, либо интратиреоидного распространения из одного злокачественного клона.

Возраст и мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома

Влияние возраста на результаты лечения мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномы неоднозначно. Возраст пациента на момент установления диагноза включен как прогностический фактор в большинство оценочных систем (TNM, AMES, AGES и MACIS). Прогностическое значение мультифокальности опухоли менее изучено, и этот фактор включен только в клиническую оценочную систему, предложенную Mazzaferri E.L. из клиники штата Огайо [30].

Тиреоидная карцинома в детском возрасте встречается достоверно реже, чем у взрослых [31]. По сравнению со взрослыми рак щитовидной железы в детской популяции часто диагностируется на более поздних стадиях развития, но невзирая на это имеет более благоприятный прогноз [31-33]. В недавней работе Kirath P.Ö. et al. сообщают о серии из 50 пациентов детского

возраста, среди которых в 60% наблюдений папиллярные карциномы имели мультифокальный характер [31]. В другом исследовании из Японии, включающем 142 пациента детского и подросткового возраста до 20 лет без радиационного облучения в прошлом, мультифокальные папиллярные тиреоидные карциномы обнаружены в 15% наблюдений [32]. Welch Dinauer проанализировал 170 случаев детского тиреоидного рака и обнаружил, что среди папиллярных тиреоидных карцином опухоль была мультифокальной в 30,7% случаев и ассоциировалась с высокой частотой рецидивов [33].

Во взрослых популяциях частота мультифокальных опухолей колеблется, и результаты изучения взаимосвязи между возрастом и мультифокальностью неоднозначны. Park S.Y. et al. сообщили, что пациенты с мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномой характеризовались большим возрастом и большей частотой метастазирования в лимфатические узлы шеи по сравнению с лицами с солитарной опухолью [25]. Lin J.D. et al. отметили связь старшего возраста с большей частотой мультифокальности [29]. Kim H.J. et al. подтвердили связь между мультифокальными папиллярными карциномами и факторами большей агрессивности опухоли — пожилым возрастом пациента, экстра-тиреоидной инвазией, наличием метастазов в лимфатических узлах шеи [13].

В противоположность этому, Mazeh H. et al. обнаружили, что группы пациентов младше и старше 40 лет имеют сходные показатели мультифокальности (55% против 59%), хотя молодые пациенты имели более высокие показатели поражения только в одной доле щитовидной железы (42% против 20%) [7]. Аналогично, Pacini F. et al. обнаружили, что двусторонние опухоли встречаются одинаково часто среди пациентов моложе 45 лет и в группе более высокого риска — старше 45 лет [34]. Moses W. et al. исследовали 6 соматических генетических мутаций у 190 пациентов с папиллярной тиреоидной карциномой и обнаружили, что генетические изменения более связаны с молодым возрастом, чем с полом, размерами опухоли, мультицентричностью или метастазами [35].

Анализ литературных данных не позволил достоверно подтвердить, что возраст является значимым фактором риска, связанным с мультифокальностью папиллярных тиреоидных карцином.

Пол и мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома

Аутопсические исследования показали, что мультифокальность в папиллярных тиреоидных карциномах встречается чаще у мужчин, хотя это не подтверждается клиническими исследованиями. Yamamoto Y. et al. сообщили, что при аутопсии среди мужчин было выявлено больше мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином по сравнению с женщинами (38% против 20%) [36]. Аналогичные результаты получены Narach H.R. et al.: среди всех секционных исследований мультифокальность папиллярных тиреоидных карцином была выявлена в 44% наблюдений, с преобладанием среди мужчин (64%) [37].

Напротив, Mazeh H. et al. обнаружили мультифокальные папиллярные тиреоидные карциномы в 150 из 263 (57%) желез после тиреоидэктомии, с распространенностью 60% у мужчин и 56% у женщин [7]. Kim H.J. et al. отметили мультифокальность у 32% из 2095 тотальных тиреоидэктомий, выполненных по поводу папиллярного рака щитовидной железы без достоверных различий в распределении полов [13].

Нельзя показать достоверных различий между полами, связанных с риском развития мультифокальности папиллярного рака щитовидной железы.

Радиация и мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома

Высокая чувствительность щитовидной железы к ионизирующей радиации, особенно в детском возрасте, хорошо известна с 50-х годов прошлого столетия [9]. В популяциях, подверженных радиационному воздействию, отмечена четкая взаимосвязь между дозой облучения и риском развития тиреоидных карцином. Чернобыльская авария в апреле 1986 года явилась трагическим напоминанием о высокой восприимчивости к радиации щитовидных желез маленьких детей. Диагноз папиллярного тиреоидного рака был установлен более чем у 4000 детей, облученных радиоактивными изотопами вследствие аварии. Оцененный избыточный риск развития тиреоидного рака среди детей после облучения одним Гр радиации находится в пределах от 1,7 до 18,9 [10]. Отмечена особая радиационная чувствительность щитовидных желез у самых маленьких детей младше 1 года.

Основным типом рака, связанного с радиационным облучением, является папиллярная тиреоидная карцинома. Патогистологическая картина радиационно индуцированной папиллярной тиреоидной карциномы является типичной, с ростом опухолевых клеток в виде солидных «листов» и «гнезд», образующих солидно-фолликулярные папиллярные структуры [10]. Молекулярные исследования среди постчернобыльской популяции выявили в опухолях высокую распространенность (70-80%) RET/PTC-3 транслокаций. Напротив, распространенные точечные BRAF-мутации были редкой находкой. Папиллярные тиреоидные карциномы, которые развивались после Чернобыльской аварии, описаны как агрессивные, с более частым экстратиреоидным распространением, мультифокальным ростом и метастазами по сравнению с необлученной когортой. В скрининговом исследовании, проведенном в Украине через 12 и 18 лет после Чернобыльской аварии, отмечены изменения патогистологической картины [8]. Типичный радиоиндуцированный солидный тип папиллярных тиреоидных карцином преобладал среди лиц, которым диагноз ставился в первые годы после аварии. Эти опухоли (как большие, так и малые) чаще отличались мультифокальным ростом, экстратиреоидным распространением и метастазами. Постепенно эта картина менялась на более привычное распределение с преобладанием папиллярно-фолликулярного варианта с более дифференцированной картиной роста. Fridman M.V. et al. изучали «спорадическую» папиллярную тиреоидную карциному у детей и взрослых через 20 лет после Чернобыльской аварии в Беларуси и обнаружили подобное распределение папиллярных тиреоидных карцином, что было отмечено и в других странах [11]. Авторами выявлялись в основном малые опухоли, и лишь 3,2% карцином имели мультифокальный рост, что, возможно, объясняется скрининговым эффектом.

Вывод из этих наблюдений такой — радиационное облучение вызвало временное повышение количества мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином в географической области вблизи Чернобыля, которая была загрязнена радиоизотопами вследствие аварии.

Таким образом, радиация может являться фактором риска индуцирования мультифокального опухолевого роста папиллярных тиреоидных карцином.

Наследственность и мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома

Папиллярный рак щитовидной железы может возникать как генетически передаваемое заболевание и наблюдается в не менее чем 5% случаев. Наследственная мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома представляет собой клиническую единицу, впервые описанную у пары близнецов в 1955 году [38], и может возникать либо в синдромной, либо в несиндромной форме. Редким синдромным вариантом, в котором тиреоидный рак возникает вместе с другими проявлениями опухоли, является семейный аденоматозный полипоз, синдром Cowden, комплекс Carney и синдром Werner. При этих синдромах выявлены скрытые генетические мутации. Большинство случаев наследственных мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином являются несиндромными, где генетические мутации еще не локализованы. Анализы генетического линкиджа выявили 6 потенциальных хромосомных областей, которые могут содержать гены наследственных папиллярных карцином [39].

Наследственная мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома описывается в раннем детском возрасте с высокой частотой мультифокального поражения. Вопрос о том, является ли мультифокальный рост интрагланулярным распространением опухоли или фактически множественными очагами опухоли, при наследственном тиреоидном раке не изучался. Сравнение спорадической и наследственной папиллярной тиреоидных карцином выявило в ряде исследований достоверно больший показатель мультифокальных опухолей при наследуемых формах. Вопрос о том, имеют ли наследственные формы худший прогноз по сравнению со спорадическими вариантами той же стадии опухоли, является спорным, но в большинстве наблюдений сообщается о более агрессивном течении наследуемых форм рака [39-47].

Генетическая модификация, приводящая к наследственным формам папиллярных тиреоидных карцином, скорее всего экспрессируется на множественных участках в пределах щитовидной железы и, наверняка, является фактором риска мультифокального опухолевого роста.

Прогноз мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином

Прогностическая значимость мультифокальности при папиллярной тиреоидной карциноме

неоднозначна. Есть данные, что показатель мультифокальности аналогичен для папиллярных карцином небольшого диаметра (<1 см) и больших опухолей (>1 см) [7, 48].

Согласно рекомендациям, опубликованным Американской тиреоидной ассоциацией (АТА) и Европейской тиреоидной ассоциацией (ЕТА), мультифокальная папиллярная микрокарцинома не рассматривается как плохой прогностический признак и, таким образом, не влияет на лечение [49, 50].

В более ранних исследованиях мультифокальные опухоли связывали с повышенным риском метастазирования в лимфатические узлы шеи, персистентным или рецидивирующим течением заболевания [4, 51].

В последние годы во многих странах показатель заболеваемости высокодифференцированным раком щитовидной железы драматически увеличился за счет выявления большого количества карцином минимальных размеров [52]. Причины этого «эпидемического» повышения окончательно не установлены, а широкое применение УЗИ и других методов визуализации привело к росту количества впервые выявленных маленьких карцином (до 1 см в диаметре). Тот факт, что повышение заболеваемости не сопровождается аналогичным ростом показателя смертности, подтверждает, что основной причиной является ранняя и точная диагностика. Эти небольшие «тиреоидные инциденталомы» и часто мультифокальные опухоли привели к созданию новой единицы, классифицируемой как тиреоидные «папиллярные микрокарциномы» [12]. При посмертном исследовании интактных щитовидных желез микрокарциномы могут выявляться в 36% случаев [37, 53].

Взаимосвязь между клинически значимыми мультифокальными папиллярными тиреоидными карциномами и папиллярными микрокарциномами неясна. В некоторых исследованиях отмечается, что мультифокальность может быть ассоциирована с повышенным риском развития метастазов в лимфатических узлах шеи [51, 54-61].

Некоторые авторы не могли подтвердить связь мультифокальности с повышенным риском развития рецидива [62, 63]. Ross D.S. et al. не нашли никаких различий развития рецидива между уни- и мультифокальными опухолями после тотальной или субтотальной тиреоидэктомии [62]. Neuhold N. et al. сообщили о серии из

759 пациентов с тремя рецидивами в регионарные шейные лимфатические узлы при мультифокальной карциноме [63].

Zhao Q. et al. провели метаанализ, включающий 1798 пациентов, сравнивая распространенность метастазирования в лимфоузлы при уни- и мультифокальных папиллярных микрокарциномах [64]. Риск метастазов в лимфоузлы шеи при мультифокальных опухолях был почти удвоен по сравнению с унифокальными опухолями [64].

Выживаемость при мультифокальной папиллярной тиреоидной карциноме достоверно не отличалась от выживаемости при солитарных карциномах. Piersanti M. et al. пришли к выводу, что папиллярные микрокарциномы являются очень частой находкой. При этом показатели смертности равнозначны при солитарных и мультифокальных опухолях, а мультифокальность не является независимым прогностическим фактором ни при клинически значимых опухолях, ни при микрокарциномах [53].

В ряде случаев сделаны более осторожные выводы, подтверждающие, что мультифокальность является фактором риска метастатического поражения, рецидива и даже смерти [4, 6, 13, 29, 65]. Schlumberger M. et al. отметили четкую взаимосвязь между легочными метастазами и мультифокальными опухолями с капсулярной инфильтрацией [66]. Напротив, в других исследованиях не найдено какой-либо связи между повышенным риском и мультифокальностью [67-69].

Lee K.J. et al. обнаружили, что размеры опухоли и мультифокальный рост являются факторами риска двусторонних опухолей, а по результатам мультивариантного анализа мультифокальность была связана с самым высоким риском [12]. Zheng X-Q. et al. ретроспективно изучили 512 папиллярных тиреоидных карцином, из которых 27% были мультифокальными. Мультифокальность была связана с повышенным риском метастазов и рецидива. Метастазы в лимфоузлах ассоциировались с более молодым возрастом, большими размерами опухолей, экстрагиреоидной инвазией и *BRAF*-мутацией. Однако 10-летняя выживаемость и риск отдаленного метастазирования не отличались в группах уни- и мультифокальных опухолей. Наличие *BRAF*-мутаций, важного прогностического маркера, было косвенно ассоциировано с мультифокальным опухолевым ростом [70].

Kim H.J. et al. сообщили о ретроспективном анализе, проведенном по данным 2095 пациентов с папиллярной тиреоидной карциномой. Мультифокальные опухоли (32% случаев) значительно чаще характеризовались экстрагиреоидной инвазией, метастазами в лимфоузлах. Двусторонние опухоли также были чаще мультифокальными, чаще характеризовались наличием регионарных и отдаленных метастазов по сравнению с односторонними опухолями. Мультифокальность была независимым фактором риска (соотношение шансов 1,45), и количество опухолевых поражений было связано с риском рецидива и метастазов [13].

Неоднозначны результаты исследований исходов лечения двусторонних мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином. Некоторые авторы сообщают о худшем исходе [15, 27], в то время как в других сериях такой связи не отмечается [34, 71].

Прогностическая значимость мультифокального опухолевого роста при папиллярных тиреоидных карциномах остается спорной. Возможно, он имеет прогностическое значение при клинически значимых опухолях, но в меньшей степени или вовсе не имеет значимости при папиллярных микрокарциномах. Также неоднозначной остается прогностическая достоверность билатеральности поражения при мультифокальной папиллярной тиреоидной карциноме. Возможно, что изменчивая агрессивность и прогноз при мультифокальности могут быть более тесно связаны с различными онкогенами, участвующими в канцерогенезе, скрытыми молекулярными механизмами развития и прогрессирования опухолей.

Дооперационная диагностика мультифокальности

Согласно современным рекомендациям АТА и ЕТА, диагностическое УЗИ должно проводиться всем пациентам с подозрением на узел щитовидной железы или узловой зоб, а также со случайно обнаруженными на КТ, МРТ или FDG-PET узлами [49, 50]. В опытных руках УЗИ с высоким разрешением очень эффективно для оценки риска малигнизации узлов щитовидной железы и позволяет классифицировать узлы следующим образом: с низким, промежуточным или высоким риском злокачественности [72]. Поражения размером до 1-2 мм могут выявляться УЗИ с высоким разрешением [73].

В недавнем корейском исследовании методом дооперационного УЗИ оценивались Т-статус и мультифокальность при папиллярной тиреоидной карциноме у 722 пациентов. Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность и точность выявления мультифокальности с помощью УЗИ составляли 61,7%, 87,6%, 69,9%, 83% и 79,4% соответственно. Для прогнозирования двустороннего опухолевого роста соответствующие цифры составляли 67,1%, 94,2%, 75,2%, 91,7% и 88,6%. В этой серии доля небольших опухолей размером менее 1 см в диаметре составляла 70% [74].

Тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТАПБ) является наиболее точным и экономически выгодным методом для цитологической оценки тиреоидных узлов. Чувствительность диагноза пальпируемых поражений с ТАПБ считалась равной 70-98%, а специфичность — 55-100% [75]. В ретроспективных сериях отмечаются более низкие показатели недиагностированных и ложноотрицательных результатов ТАПБ, проводимой под УЗИ-контролем, по сравнению с ТАПБ, направляемой пальпацией.

Чувствительность ТАПБ под УЗИ-контролем составляет 60-90% при специфичности 100% [76]. Маленькие, непальпируемые тиреоидные узлы, которые по эхографическим данным имеют высокий риск малигнизации, нуждаются в ТАПБ под УЗИ-контролем.

Существует определенная сложность получения адекватного цитологического материала при биопсии маленьких тиреоидных узлов. Определено, что не менее 20% биопсий дают неопределенные результаты [75].

Для улучшения цитологического диагноза проведен поиск биомолекулярных маркеров. Определено, что точечная мутация *BRAF* обнаруживается примерно в 50% случаев при папиллярных тиреоидных карциномах и может служить для дооперационной оценки злокачественности впервые выявленных тиреоидных узлов [77, 78]. Кроме того, была изучена возможность определения RET/PTC-транслокаций при дооперационной цитологической оценке тиреоидных узлов [79]. Эти исследования показали, что анализ *BRAF*-мутаций может помочь в улучшении предоперационного цитологического диагностирования папиллярных тиреоидных карцином и иметь прогностическую значимость, поскольку опу-

холи, экспрессирующие *BRAF*-мутацию, могут быть более агрессивными.

Таким образом, мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома может диагностироваться предоперационно с помощью ТАПБ и УЗИ как «золотого стандарта», но чувствительность для клинически маленьких оккультных поражений размером всего несколько миллиметров является низкой. С целью повышения диагностической точности перспективно применение молекулярного анализа конкретных мутаций.

Тиреоидэктомия и мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома

Рекомендации, основанные на ретроспективных исследованиях, советуют проведение тиреоидэктомии при папиллярной тиреоидной карциноме свыше 1 см как при унифокальном, так и при мультифокальном характере опухолевого процесса. Выполнение тиреоидэктомии позволяет облегчить проведение абляции остаточной тиреоидной ткани радиоактивным йодом, проводить биохимический мониторинг по уровню тиреоглобулина, оценивать характер накопления радиоактивного йода, снижает риск повторного оперативного вмешательства [50, 80-82].

Ross D.S. et al. провели анализ рецидивов у пациентов с унифокальной и мультифокальной папиллярной тиреоидной микрокарциномой в зависимости от объема операции. Наблюдалось 611 пациентов, из них 30 (6,2%) имели рецидивы, выявленные в среднем через 2,8 года после первичного лечения. Общий показатель рецидивов не отличался у пациентов с унифокальным и мультифокальным поражением. Однако среди пациентов, перенесших операцию резекционного характера, рецидивов было больше при мультифокальном поражении, чем при унифокальной опухоли (18% против 4%, $p=0,01$). У пациентов с мультифокальной карциномой после выполнения тиреоидэктомии отмечена тенденция к меньшему количеству рецидивов, чем у тех, кто перенес операцию органосохраняющего характера (6% против 18%, $p=0,058$) [62].

Таким образом, тотальная тиреоидэктомия показана у пациентов с мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномой, так как она снижает риск развития местного рецидива по сравнению с операциями резекционного характера.

Профилактическая центральная шейная диссекция и мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома

Метастазы в лимфатических узлах при папиллярной тиреоидной карциноме встречаются достаточно часто (20-50% наблюдений), локализуясь преимущественно в центральном отделе шеи (уровень VI) [83]. Метастазы, выявляемые до операции ультразвуковым методом, требуют выполнения радикальной шейной диссекции [84, 85]. Дискуссионным вопросом является целесообразность и необходимость выполнения профилактической центральной шейной диссекции при отсутствии подозрений на метастазирование в лимфоузлы по данным УЗИ или пальпации. Тем не менее в большинстве исследований сообщается, что мультифокальность карцином достоверно связана с повышенным риском поражения регионарных лимфатических коллекторов шеи [29, 54, 57, 64, 65, 86-93].

So Y.K. et al. провели анализ данных группы пациентов с папиллярной тиреоидной микрокарциномой и дооперационно негативными метастазами, которым выполнена тотальная тиреоидэктомия и профилактическая центральная шейная диссекция. Проведена оценка клинкопатологических факторов риска развития субклинических метастазов в центральных лимфатических узлах шеи. Среди 551 пациента у 202 (37%) выявлены субклинические метастазы в центральных лимфатических узлах шеи. Независимыми предикторами развития центральных микрометастазов были мужской пол, мультифокальность и экстраиреоидное распространение. Эти факторы должны рассматриваться при принятии решения о проведении профилактической центральной шейной диссекции у пациентов с папиллярной тиреоидной микрокарциномой [86].

Zhao Q. et al. проанализировали данные группы из 1456 пациентов, перенесших тотальную тиреоидэктомию с центральной шейной диссекцией по поводу папиллярной тиреоидной карциномы. Мультифокальность отмечена у 34% пациентов, у 51,4% из них выявлено метастазирование в лимфатические узлы шеи, что подтверждает достоверную связь мультифокальности с риском развития метастазов [64]. В тех случаях, когда центральная диссекция шеи при папиллярной тиреоидной микрокарциноме выполнялась при явно пораженных лимфатических узлах, частота местных рецидивов была достоверно выше для случаев мультифокальности [29, 54, 58, 65].

Hay I.D. et al. наблюдали более высокую частоту рецидивов у пациентов с мультифокальной карциномой по отношению к унифокальной (11% против 4%; $p=0,002$) в 20-летний период после первичной операции [54]. Lombardi C.P. et al. проанализировали результаты лечения 933 пациентов с папиллярной тиреоидной микрокарциномой. Показано, что мультифокальное поражение является независимым фактором риска развития метастазов в лимфоузлах в мультивариантном анализе ($p<0,001$) и фактором риска рецидива в унивариантном анализе ($p<0,05$) [58].

Chow S.M. et al. провели ретроспективный анализ наблюдения 203 пациентов с папиллярной тиреоидной микрокарциномой и отметили, что частота рецидивов в лимфоузлы повышена в 5,6 раза при наличии мультифокальной опухоли [65].

Lin J.D. et al. ретроспективно анализировали результаты лечения 1682 пациентов с папиллярной тиреоидной карциномой, перенесших тотальную тиреоидэктомию и адъювантную радиоiodотерапию. Мультифокальный характер опухолевого процесса был выявлен в 337 (20%) наблюдениях. Эти пациенты демонстрировали более высокую частоту рецидивов и показатель смертности от рака, чем пациенты с унифокальной папиллярной тиреоидной микрокарциномой. Среди случаев рецидивирующих мультицентрических карцином 52,9% были персистентными или диагностированными в первый год после тиреоидэктомии, смертность от рака составляла 27,8%. Однако 5, 10 и 20-летние показатели выживаемости пациентов с мультифокальной карциномой составляли 97,7%, 94,4% и 84,7% соответственно, то есть статистически не отличались от таковых у пациентов с унифокальной карциномой [29].

Напротив, в ретроспективных когортных исследованиях пациентов, перенесших профилактическую центральную диссекцию шеи по поводу папиллярной тиреоидной микрокарциномы, не было статистических различий в частоте местных рецидивов между мультифокальными и унифокальными опухолями [86, 95].

Кроме того, ретроспективные данные анализа 640 пациентов, перенесших тиреоидэктомию по поводу папиллярной тиреоидной карциномы, показали, что в 36,6% наблюдений пациенты с мультифокальным поражением имели аналогичную 10-летнюю частоту рецидива (соотношение шансов 1,54; 95%-ный доверительный интервал 0,87-2,73; $p=0,134$) и 10-летний специфичный для заболева-

ния показатель смертности (соотношение шансов 1,31; 95%-ный доверительный интервал 0,54-3,17; $p=0,542$), сравнимый с результатами лечения пациентов с унифокальным поражением [96].

Итак, двусторонняя профилактическая центральная шейная диссекция должна выполняться у пациентов с размером опухоли свыше 1 см либо при наличии нескольких очагов рака, так как частота субклинических микрометастазов в центральных лимфатических узлах выше при мультифокальной папиллярной тиреоидной карциноме.

Окончательная тиреоидэктомия и мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома

Окончательная, полная тиреоидэктомия может быть оправдана, если диагноз мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномы устанавливается после операции на щитовидной железе резекционного характера (лобэктомия или субтотальная резекция). В этих случаях необходимо обсуждение вопроса о выполнении окончательной тиреоидэктомии с целью обеспечения полного удаления мультицентрической опухоли [34] и проведения радиойодтерапии. В большинстве [15, 97], но не во всех [34] исследованиях наблюдался более высокий показатель выявления очагов малигнизации в противоположной доле при наличии мультифокального поражения в ипсилатеральной доле. Безопасность проведения окончательной тиреоидэктомии после односторонней лобэктомии хорошо отражена в литературе, поскольку такая операция может быть выполнена с низким риском осложнений и является эффективной для диагностики и удаления оккультного поражения в оставшейся доле щитовидной железы [97, 98]. Тем не менее риск осложнений после повторной операции (гипопаратиреоз и повреждение возвратного гортанного нерва) достоверно выше, чем при первичной тиреоидэктомии. В этих случаях должна проводиться индивидуальная оценка риска персистенции поражения, которая сопоставляется с повышенным риском повторной операции [99].

Данные литературы свидетельствуют, что проведение окончательной тиреоидэктомии оправдано при установлении диагноза мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномы после первичной операции резекционного характера для обеспечения полного удаления мультицентрического заболевания и/или с целью дальнейшего проведения терапии радиоактивным йодом.

Радиойодтерапия и мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома

Радиойодтерапия проводится пациентам с высокодифференцированным раком щитовидной железы после тотальной тиреоидэктомии с целью абляции остаточной ткани щитовидной железы, микрометастазов и достижения нулевых уровней тиреоглобулина в сыворотке. Однако еще неясно, приносит ли введение радиойода пользу пациентам с папиллярными карциномами низкого риска после радикального хирургического лечения [100]. Последние рекомендации не советуют абляцию радиоактивным йодом у пациентов с папиллярной тиреоидной карциномой, классифицируемой как pT1aN0 [101].

В настоящее время отбор пациентов с низким риском для абляции радиойодом может производиться на основе послеоперационного уровня стимулированного тиреоглобулина выше 1,0 нг/мл [102, 103]. Помимо этого, ультразвуковым методом оценивается состояние регионарных лимфоузлов [103].

Сама по себе мультицентричность не является общепризнанным прогностическим фактором риска. Специфичная для заболевания выживаемость может достигать 100% у пациентов с низким риском независимо от мультицентричности и радиойодной абляции остаточной ткани [104]. С другой стороны, имеются более поздние данные, подтверждающие клиническую значимость мультифокальности как прогностического маркера рецидива заболевания у пациентов с низким риском [105, 106].

Buffet C. et al. анализировали когорту из 1669 пациентов с папиллярной тиреоидной микрокарциномой, в которой отмечено 68 рецидивов. Исходные лимфогенные метастазы, мультифокальность и мужской пол были достоверно связаны с рецидивом. Авторы заключают, что у N_x пациентов с папиллярной тиреоидной микрокарциномой оценка мультифокальности важна для планирования стратегии лечения [105].

Ardito G. et al. [106] анализировали результаты лечения 149 пациентов с папиллярной тиреоидной микрокарциномой. В 28 (19%) случаях отмечался рецидив заболевания. Мультивариантным статистическим анализом идентифицировали экстрагитероидную инвазию, солидную морфологическую картину, мультифокальность и отсутствие капсулы опухоли как достоверные и независимые факторы риска по-

Огляди

явления рецидивов папиллярной тиреоидной микрокарциномы.

Вышеупомянутые наблюдения подрывают общее представление о том, что мультицентричность сама по себе вряд ли является показанием к рутинному введению радиоiodа. Она скорее является показанием к тотальной тиреоидэктомии вместо гемитиреоидэктомии, что подтверждается лучшими показателями безрецидивной выживаемости [107].

Имеется очень ограниченное количество литературных данных, подтверждающих эффективность адъювантной радиоiodтерапии у пациентов с мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномой [82].

Нау I.D. et al. из клиники Мейо сообщили о результатах лечения 900 пациентов с папиллярной тиреоидной микрокарциномой. Средний срок наблюдения составил 17,2 года. Из 758 пациентов 119 (15,7%) прошли радиоiodтерапию. Радиоiod не влиял на рецидив местной локализации, но был достоверно связан с более высокой частотой рецидивов в лимфоузлах шеи. Большая частота рецидивов отмечалась при мультицентрической карциноме и при наличии регионарных лимфогенных метастазов [54].

Ross D.S. et al. [62] анализировали частоту развития рецидивов при мультифокальной папиллярной тиреоидной микрокарциноме. У пациентов, не получивших радиоiodтерапии, при мультифокальности карцином рецидив был более распространенным, чем у пациентов с унифокальной опухолью (7% против 2%). Однако радиоiod не снижал частоты рецидивов у пациентов с мультифокальным поражением или у пациентов с метастатическими лимфоузлами.

Несмотря на то, что папиллярная тиреоидная микрокарцинома характеризуется очень низкими показателями смертности, относительно нечастыми рецидивами, наличие мультифокального опухолевого поражения, регионарного и отдаленного метастазирования, более агрессивной гистологии могут быть дополнительными аргументами для применения более высоких доз радиоактивного йода [108].

У пациентов с мультифокальной папиллярной карциномой абляция радиоiodом после первичной операции должна рассматриваться в тех случаях, когда с помощью персонализированной оценки идентифицируется повышенный риск рецидива и метастатического распространения.

Характер наблюдения при мультифокальной папиллярной тиреоидной карциноме

Оптимальная стратегия наблюдения пациентов с мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномой остается нерешенной клинической проблемой. Многие пациенты с мультифокальным процессом отвечают критериям группы промежуточного риска согласно пересмотренным рекомендациям АТА, включающим минимальную инвазию опухоли в претиреоидные мягкие ткани, субклинические шейные метастазы, накопление ^{131}I вне ложа щитовидной железы при сканировании всего тела после абляции остаточной тиреоидной ткани [109, 110]. Таким образом, при персонификации подхода к наблюдению и лечению пациента с мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномой следует принимать во внимание другие хорошо известные прогностические факторы, а не только саму по себе мультифокальность.

Оптимальная схема наблюдения пациентов с мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномой еще окончательно не определена главным образом из-за недостатка данных, поскольку нет достаточного количества исследований этого вопроса.

Собственные исследования

По результатам анализа базы данных отдела хирургии эндокринных желез среди 6847 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома была выявлена в 996 (14,5%) наблюдениях. Количество мультифокальных карцином в различных возрастных группах достоверно не различалось. Возрастная группа до 20 лет — всего 824 наблюдения папиллярных карцином, из них мультифокальных 116 (14,1%), 21-40 лет — 2459 наблюдений, мультифокальных 394 (16,0%), 41-60 лет — 2702 наблюдения, мультифокальных 384 (14,2%), 61 год и старше — 862 наблюдения, мультифокальных 102 (11,8%).

Распределение мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином по полу также не выявило достоверных различий. Среди 5500 женщин мультифокальные карциномы отмечены у 792 (14,4%) пациенток, среди 1347 мужчин — в 204 (15,1%) наблюдениях.

Распределение мультифокальных папиллярных тиреоидных карцином по системе TNM демонстрировало отсутствие достоверных различий

в группах. При папиллярных тиреоидных карциномах мультифокальный рост для Т1 отмечен в 20,0% наблюдений, для Т2 — в 32,1%, для Т3 — в 28,5%, для Т4 — в 37,2%.

Достоверные различия отмечены при оценке категории N. Мультифокальные папиллярные тиреоидные карциномы метастазировали в 2 раза чаще (31,5% наблюдений) по сравнению с унифокальными опухолями (14,3%).

Мультифокальные папиллярные карциномы чаще демонстрировали рецидивы заболевания — 21,1%, в отличие от унифокальных карцином — 9,2%. Летальность при мультифокальных папиллярных тиреоидных карциномах составила 8,7%.

Заключение

В последние годы понятие «мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома» приобрело собственную клиническую значимость, несмотря на нерешенные вопросы молекулярного патогенеза, прогноза и стратегий лечения.

По своему генезу мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома может быть результатом либо истинной мультицентричности, либо интратиреоидной диссеминации из одного злокачественного очага. Подтверждено, что предпосылками мультифокальности могут являться радиационное воздействие и генетически детерминированная семейная немедулярная карцинома щитовидной железы.

Дискуссионным вопросом является прогностическая значимость мультифокального опухолевого роста при папиллярной тиреоидной карциноме. Достоверно ухудшает прогноз клинически определяемая мультифокальная карцинома в отличие от опухолевых очагов размером менее 1 см, которые меньше влияют на показатели выживаемости.

Имеет значение дооперационная ультразвуковая и цитологическая диагностика мультифокальности, чувствительность которой снижается с уменьшением размеров очагов злокачественности.

Несомненно, что мультифокальная папиллярная тиреоидная карцинома требует радикального лечения в объеме тиреоидэктомии, достоверно снижающей риск развития локального рецидива. Выполнение профилактической центральной диссекции центрального отдела шеи должно рассматриваться у пациентов с диаметром опухоли >1 см или в случаях с большим количеством очагов рака.

В тех случаях, когда мультифокальность выявляется при окончательном гистологическом исследовании после первичной операции органосохраняющего характера, оправдано проведение окончательной тиреоидэктомии.

Наличие мультифокальной папиллярной тиреоидной карциномы достоверно повышает риск рецидива или метастазирования, что оправдывает проведение аблятивной терапии радиоактивным йодом после хирургического лечения.

Список использованной литературы

1. A National Cancer Data Base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995 / S.A. Hundahl, I.D. Fleming, A.M. Fremgen, H.R. Menck // *Cancer*. — 1998. — Vol. 83. — P. 2638-2648.
2. Leenhardt L. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer in cadence in France / L. Leenhardt, M.O. Bernier, M.H. Boin-Pineau // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 150. — P. 133-139.
3. Kuhn E. Different clonal origin of bilateral papillary thyroid carcinoma, with a review of the literature / E. Kuhn, L. Teller, S. Piana // *Endocr. Pathol.* — 2012. — Vol. 23. — P. 101-107.
4. Carcangiu M.L. Papillary carcinoma of the thyroid — A clinicopathologic study of 247 cases treated at the University of Florence, Italy / M.L. Carcangiu, G. Zampi, A. Pupi // *Cancer*. — 1985. — Vol. 55. — P. 805-828.
5. Katoh R. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of 105 consecutive patients / R. Katoh, J. Sasaki, H. Kurihara // *Cancer*. — 1992. — Vol. 70. — P. 1585-1590.
6. Mazzaferri E.L. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer / E.L. Mazzaferri, S.M. Jhiang // *Am. J. Med.* — 1994. — Vol. 97. — P. 418-428.
7. Mazeh H. Multifocality in well differentiated thyroid carcinomas calls for total thyroidectomy / H. Mazeh, Y. Samet, D. Hochstein // *Am. J. Surg.* — 2011. — Vol. 201. — P. 770-775.
8. Bogdanova T.I. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident / T.I. Bogdanova, L.Y. Zurnadzhay, E. Greenebaum // *Cancer*. — 2006. — Vol. 107. — P. 2559-2566.
9. Ron E. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies / E. Ron, J.H. Lubin, R.E. Shore // *Radiat. Res.* — 1995. — Vol. 141. — P. 259-277.
10. Nikiforov Y.E. Radiation-induced thyroid cancer: what we have learned from Chernobyl / Y.E. Nikiforov // *Endocr. Pathol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 307-317.
11. Fridman M.V. Clinical and pathologic features of «sporadic» papillary thyroid carcinoma registered in the years 2005 to 2008 in children and adolescents of Belarus / M.V. Fridman, N.N. Savva, O.V. Krasko // *Thyroid*. — 2012. — Vol. 22. — P. 1016-1024.
12. Lee K.J. How many contralateral papillary thyroid carcinomas can be missed? / K.J. Lee, Y.J. Cho, J.G. Kim // *World J. Surg.* — 2013. — Vol. 4. — P. 780-785.
13. Kim H.J. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma / H.J. Kim, S.Y. Sohn, H.W. Jang // *World J. Surg.* — 2013. — Vol. 37. — P. 376-384.
14. Schonberger J. Papillary microcarcinoma and papillary cancer of the thyroid < or = 1 cm: modified definition of the WHO and the therapeutic dilemma / J. Schonberger, J. Marienhagen, A. Agha // *Nuklearmedizin*. — 2007. — Vol. 46. — P. 115-120.
15. Pasiaka J.L. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy / J.L. Pasiaka, N.W. Thompson, M.K. McLeod // *World J. Surg.* — 1992. — Vol. 16. — P. 711-716.
16. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Clinical practice guideline number 1 // AHCPR, Rockville. — 1992. — 107 p.

Огляди

17. Agency for Health Care Policy and Research. Management of cancer pain: adults. Clinical practice guideline number 9 // AHCPR, Rockville. — 1994.
18. Iida F. Study of intraglandular dissemination of thyroid cancer / F. Iida, M. Yonekura, M. Miyakawa // *Cancer*. — 1969. — Vol. 24. — P. 764-771.
19. Shattuck T.M. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal carcinoma / T.M. Shattuck, W.H. Westra, P.W. Laidson // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 2406-2412.
20. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas / R.P. McCarthy, M. Wang, T.D. Jones [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 2414-2418.
21. Wang W. Clonal analysis of bilateral, recurrent, and metastatic papillary thyroid carcinomas / W. Wang, H. Wang, X. Teng // *Hum. Pathol.* — 2010. — Vol. 41. — P. 1299-1309.
22. Jovanovic L. Most multifocal papillary thyroid carcinomas acquire genetic and morphotype diversity through subclonal evolution following the intraglandular spread of the initial neoplastic clone / L. Jovanovic, B. Delahunt, B. McIver // *J. Pathol.* — 2008. — Vol. 215. — P. 145-154.
23. Sugg S.L. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia / S.L. Sugg, S. Ezzat, I. Rosen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 4116-4122.
24. Moniz S. Clonal origin of nonmedullary thyroid tumors assessed by nonrandom X chromosome inactivation / S. Moniz, A.L. Catarino, A.R. Marques // *Eur. J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 146. — P. 27-33.
25. Park S.Y. Analysis of differential BRAFV600E mutational status in multifocal papillary thyroid carcinoma: evidence of independent clonal origin in distinct tumor foci / S.Y. Park, Y.J. Park, Y.J. Lee // *Cancer*. — 2006. — Vol. 107. — P. 1831-1838.
26. Lin X. Molecular analysis of multifocal papillary thyroid carcinoma / X. Lin, S.D. Finkelstein, B. Zhu // *J. Mol. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 41. — P. 95-203.
27. Wang W. Poorer prognosis and higher prevalence of BRAFV600E mutation in synchronous bilateral papillary thyroid carcinoma / W. Wang, W. Zhao, H. Whang // *Ann. Surg. Oncol.* — 2012. — Vol. 19. — P. 31-36.
28. DeVries J.H. Multifocal papillary thyroid carcinoma / J.H. DeVries // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 1067.
29. Lin J.D. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma / J.D. Lin, T.C. Chao, C. Hsueh // *Ann. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 16. — P. 2609-2616.
30. Mazzaferri E.L. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary thyroid cancer / E.L. Mazzaferri, R.T. Kloos // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1447-1463.
31. Kirath P.O. Thyroid cancer in pediatric age group: an institutional experience and review of the literature / P.O. Kirath, B. Volkan-Salanci, E.C. Günay // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2011. — Vol. 35. — P. 93-97.
32. Enomoto Y. Clinical features, treatment, and long-term outcome of papillary thyroid cancer in children and adolescents without radiation exposure / Y. Enomoto, K. Enomoto, S. Uchino // *World J. Surg.* — 2012. — Vol. 36. — P. 1241-1246.
33. Welch Dinuer C.A. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents, and young adults / C.A. Welch Dinuer, R.M. Tuttle, D.K. Robie // *Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 49. — P. 619-628.
34. Pacini F. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients / F. Pacini, R. Elisei, M. Capezzone // *Thyroid*. — 2001. — Vol. 11. — P. 877-881.
35. Moses W. Multiple genetic alterations in papillary thyroid cancer are associated with younger age at presentation / W. Moses, J. Weng, E. Khanafshar // *J. Surg. Res.* — 2010. — Vol. 160. — P. 179-183.
36. Yamamoto Y. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases / Y. Yamamoto, T. Maeda, K. Izumi // *Cancer*. — 1990. — Vol. 65. — P. 1173-1179.
37. Harach H.R. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A «normal» finding in Finland. A systematic autopsy study / H.R. Harach, K.O. Franssila, V.M. Wasenius // *Cancer*. — 1985. — Vol. 56. — P. 531-538.
38. Robinson D.W. Carcinoma of the thyroid and other diseases of the thyroid in identical twins / D.W. Robinson, T.G. Orr // *Arch. Surg.* — 1955. — Vol. 70. — P. 923-928.
39. Nosé V. Familial thyroid cancer: a review / V. Nosé // *Med. Pathol.* — 2011. — Vol. 24. — P. 19-33.
40. Uchino S. Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and high recurrence rate in a large population / S. Uchino, S. Noguchi, H. Kawamoto // *World J. Surg.* — 2002. — Vol. 26. — P. 897-902.
41. Capezzone M. Familial nonmedullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity / M. Capezzone, S. Marchisotta, S. Cantara // *Endocr. — Relat. Cancer*. — 2008. — Vol. 15. — P. 1075-1081.
42. McDonald T.J. Familial papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis / T.J. McDonald, A.A. Driedger, B.M. Garcia // *J. Oncol.* — 2011. — Vol. 10. — P. 1-8.
43. Musholt T.J. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment / T.J. Musholt, P.B. Musholt, T. Petrich // *World J. Surg.* — 2000. — Vol. 24. — P. 1409-1417.
44. Loh K.C. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta review of case series / K.C. Loh // *Thyroid*. — 1997. — Vol. 7. — P. 107-113.
45. Alsanea O. Is familial nonmedullary thyroid carcinoma more aggressive than sporadic thyroid cancer? A multicenter series / O. Alsanea, N. Wada, K. Ain // *Surgery*. — 2000. — Vol. 128. — P. 1043-1050.
46. Sippel R.S. An evidence-based approach to familial nonmedullary thyroid cancer: screening, clinical management, and follow-up / R.S. Sippel, N.R. Caron, O.H. Clark // *World J. Surg.* — 2007. — Vol. 31. — P. 924-933.
47. Hildebrand A. Familial nonmedullary thyroid carcinoma — clinical relevance and prognosis. A European multicenter study / A. Hildebrand, J.E. Varhaug, M. Brauckhoff // *Langenbeck's Arch. Surg.* 2010, 395, 851-858.
48. Pitt S.C., Sippel R.S., Chen H. Contralateral papillary thyroid cancer: does size matter? // *Am J Surg.* — 2009. — Vol. 197. — P. 342-347.
49. Cooper D.S. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D.S. Cooper, G.M. Doherty, B.R. Haugen // *Thyroid*. — 2006. — Vol. 16. — P. 1-33.
50. Pacini F. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium / F. Pacini, M. Schlumberger, H. Dralle // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 154. — P. 787-803.
51. Baudin E. Microcarcinoma of the thyroid gland / E. Baudin, J.P. Travagli, J. Ropers // *Cancer*. — 1998. — Vol. 83. — P. 553-559.
52. Davies L. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 / L. Davies, H.G. Welch // *JAMA*. — 2006. — Vol. 295. — P. 2164-2167.
53. Piersanti M. Controversies in papillary microcarcinoma of the thyroid / M. Piersanti, S. Ezzat, S. Asa // *Endocr. Pathol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 183-191.
54. Hay I.D. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period / I.D. Hay, M.E. Hutchinson, T. Gonzalez-Losada // *Surgery*. — 2008. — Vol. 144. — P. 980-988.
55. Ricci J.A. Multifocal micropapillary thyroid cancer: a new indication for total thyroidectomy? / J.A. Ricci, A.E. Alfonso // *Am. Surg.* — 2012. — Vol. 78. — P. 1211-1214.
56. He Q. The surgical management of papillary thyroid microcarcinoma: a 162-month single-center experience of 273 cases / Q. He, D. Zhuang, L. Zheng // *Am. Surg.* — 2012. — Vol. 78. — P. 1215-1218.
57. Pellegriti G. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases / G. Pellegriti, C. Scollo, G. Lumera // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 3713-3720.
58. Lombardi C.P. Papillary thyroid microcarcinoma: extrathyroidal extension, lymph node metastases and risk factors for recurrence in a high prevalence of goiter area / C.P. Lombardi, R. Bellantone, C. De Crea // *World J. Surg.* — 2010. — Vol. 34. — P. 1214-1221.
59. Vasileiadis I. Papillary thyroid microcarcinoma: clinicopathological characteristics and implications for treatment in 276 patients / I. Vasileiadis, E. Karakostas, G. Charitoudis // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2012. — Vol. 42. — P. 657-664.

60. Zhou Y.L. Factors predictive of papillary thyroid microcarcinoma with bilateral involvement and central lymph node metastasis: a retrospective study / Y.L. Zhou, E.L. Gao, W. Zhang // *World J. Surg.* — 2012. — Vol. 10. — P. 67-72.
61. Zhang L. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,066 patients / L. Zhang, W. — J. Wei, Q. — H. Ji // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97. — P. 1250-1257.
62. Ross D.S. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer / D.S. Ross, D. Litofsky, K.B. Ain // *Thyroid.* — 2009. — Vol. 19. — P. 1043-1048.
63. Neuhold N. Incidental papillary microcarcinoma of the thyroid — further evidence of very low malignant potential: a retrospective clinicopathological study with up to 30 years of follow-up / N. Neuhold, A. Schultheis, M. Hermann // *Ann. Surg. Oncol.* — 2011. — Vol. 18. — P. 3430-3436.
64. Zhao Q. Multifocality and total tumor diameter predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma / Q. Zhao, J. Ming, C. Liu // *Ann. Surg. Oncol.* — 2013. — Vol. 20. — P. 746-752.
65. Chow S.M. Papillary microcarcinoma of the thyroid — prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality / S.M. Chow, S.C. Law, J.K. Chan // *Cancer.* — 2003. — Vol. 98. — P. 31-40.
66. Schlumberger M. Differentiated thyroid carcinoma in childhood. Experience at Institut GustaveRoussy, Villejuif / M. Schlumberger, J.P. Travagli, J. Lemerle // *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* — 1987. — Vol. 41. — P. 804-808.
67. Leboulleux S. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis / S. Leboulleux, C. Rubino, E. Baudin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 5723-5729.
68. Schindler A.M. Prognostic factors in papillary carcinoma of the thyroid / A.M. Schindler, G. van Melle, B. Evequoz // *Cancer.* — 1991. — Vol. 68. — P. 324-330.
69. Sciuto R. Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1,503 patients treated at a single institution / R. Sciuto, L. Romano, Set Rea // *Ann. Oncol.* — 2009. — Vol. 20. — P. 1728-1735.
70. Zheng X. — Q. BRAFV600E status and clinical characteristics in solitary and multiple papillary thyroid carcinoma: experience of 512 cases at a clinical center in China / X. — Q. Zheng, T. Xia, L. Lin // *World J. Surg. Oncol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 104-110.
71. Grigsby P.W. Contralateral papillary thyroid cancer at completion thyroidectomy has no impact on recurrence or survival after radioiodine treatment / P.W. Grigsby, R.M. Reddy, J.F. Moley // *Surgery.* — 2006. — Vol. 140. — P. 1043-1047.
72. Frates M.C. Management of thyroid nodules detected at US: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement 1 / M.C. Frates, C.B. Benson, J.W. Charboneau // *Radiology.* — 2005. — Vol. 237. — P. 794-800.
73. Sakorafas G.H. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective / G.H. Sakorafas, J. Giotakis, V. Stafyla // *Cancer Treat. Rev.* — 2005. — Vol. 31. — P. 423-438.
74. Choi J.S. Staging of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography: performance in a large series / J.S. Choi, W.Y. Chung, J.Y. Kwak // *Ann. Surg. Oncol.* — 2011. — Vol. 18. — P. 3572-3578.
75. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal / H. Gharib, J.R. Goellner // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 118. — P. 282-289.
76. Bramley M.D. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland / M.D. Bramley, B.J. Harrison // *Br. J. Surg.* — 1996. — Vol. 83. — P. 1674-1683.
77. Salvatore G. Analysis of BRAF point mutation and RET/PTC rearrangements refines the fineneedle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma / G. Salvatore, R. Giannini, P. Faviana // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 5175-5180.
78. Xing M. Detection of BRAF mutation on fine needle aspiration biopsy specimens: a new diagnostic tool for papillary thyroid cancer / M. Xing, R.P. Tufano, A.P. Tufano // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 2867-2872.
79. Sapio R.M. Detection of RET/PTC, TRK, and BRAF mutations in preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytological findings / R.M. Sapio, D. Posca, A. Raggioli // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2007. — Vol. 66. — P. 678-683.
80. Clark O.H. Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer / O.H. Clark // *Ann. Surg.* — 1982. — Vol. 196. — P. 361-370.
81. Kebebew E. Differentiated thyroid cancer: «complete» rational approach / E. Kebebew, O.H. Clark // *World J. Surg.* — 2000. — Vol. 24. — P. 942-951.
82. ATA Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, D.S. Cooper, G.M. Doherty, B.R. Haugen. American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* — 2009. — Vol. 19. — P. 1167-1214.
83. Carty S.E. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer / S.E. Carty, D.S. Cooper, G.M. Doherty // *Thyroid.* — 2009. — Vol. 19. — P. 1153-1158.
84. Lundgren C.I. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study / C.I. Lundgren, P. Hall, P.W. Dickman // *Cancer.* — 2006. — Vol. 106. — P. 524-531.
85. Tisell L.E. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection / L.E. Tisell, B. Nilsson, J. Mölne // *World J. Surg.* — 1996. — Vol. 20. — P. 854-859.
86. So Y.K. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections / Y.K. So, Y.I. Son, S.D. Hong // *Surgery.* — 2010. — Vol. 148. — P. 526-531.
87. Lim Y.C. Central lymph node metastases in unilateral papillary thyroid microcarcinoma / Y.C. Lim, E.C. Choi, Y.H. Yoon // *Br. J. Surg.* — 2009. — Vol. 96. — P. 253-257.
88. Shao Y. Clinical factors related to central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: clinical analysis of 117 cases / Y. Shao, X.J. Cai, L. Gao // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2009. — Vol. 89. — P. 403-405.
89. Xu Y. Analysis of lymph node metastasis factors in papillary thyroid microcarcinoma / Y. Xu, J. Wang // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* — 2007. — Vol. 21. — P. 679-682.
90. Wang Y. Predictive factors for level VI lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma / Y. Wang, Q.H. Ji, C.P. Huang // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* — 2008. — Vol. 46. — P. 1899-1901.
91. Wada N. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection / N. Wada, Q.Y. Duh, K. Sugino // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 237. — P. 399-407.
92. Ito Y. Lateral lymph node dissection guided by preoperative and intraoperative findings in differentiated thyroid carcinoma / Y. Ito, A. Miyauchi // *World J. Surg.* — 2008. — Vol. 32. — P. 729-739.
93. Lee S.H. Predictive factors for central compartment lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma / S.H. Lee, S.S. Lee, S.M. Jin // *Laryngoscope.* — 2008. — Vol. 118. — P. 659-662.
94. Barbaro D. Thyroid papillary cancers: microcarcinoma and carcinoma, incidental cancers and nonincidental cancers — are they different diseases? / D. Barbaro, U. Simi, G. Meucci // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2005. — Vol. 63. — P. 577-581.
95. Page C. «Aggressive papillary» thyroid microcarcinoma / C. Page, A. Biet, P. Boute // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* — 2009. — Vol. 266. — P. 1959-1963.
96. Barczynski M. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer / M. Barczynski, A. Konturek, M. Stopa // *Br. J. Surg.* — 2013. — Vol. 100. — P. 410-418.
97. Kim E.S. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation / E.S. Kim, T.Y. Kim, J.M. Koh // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2004. — Vol. 61. — P. 145-148.
98. Kupferman M.E. Safety of completion thyroidectomy following unilateral lobectomy for well differentiated thyroid cancer / M.E. Kupferman, S.J. Mandel, L. DiDonato // *Laryngoscope.* — 2002. — Vol. 112. — P. 1209-1212.
99. Dietlein M. Incidental multifocal papillary microcarcinomas of the thyroid: is subtotal thyroidectomy combined with radioiodine ablation enough? / M. Dietlein, W.A. Luyken, H. Schicha // *Nucl. Med. Commun.* — 2005. — Vol. 26. — P. 3-8.
100. Sawka A.M. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer / A.M. Sawka, J.D. Bri-

Огляди

- erley, R.W. Tsang // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 2008. — Vol. 37. — P. 457-480.
101. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. *AJCC Cancer Staging Handbook: AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. — New York: Springer, 2010.
 102. Rosario P.W. Value of postoperative thyroglobulin and ultrasonography for the indication of ablation and ¹³¹I activity in patients with thyroid cancer and low risk of recurrence / P.W. Rosario, A.C. Xavier, M.R. Calsolari // *Thyroid.* — 2011. — Vol. 21. — P. 49-53.
 103. Nascimento C. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level / C. Nascimento, I. Borget, A. Al Ghuzlan // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2011. — Vol. 18. — P. R29-R40.
 104. Hay I.D. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2,444 consecutively treated patients / I.D. Hay, G.B. Thompson, C.S. Grant // *World J. Surg.* — 2002. — Vol. 26. — P. 879-885.
 105. Buffet C. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma / C. Buffet, J.L. Golmard, C. Hoang // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 167. — P. 267-275.
 106. Ardito G. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and therapeutic strategy / G. Ardito, L. Revelli, E. Giustozzi // *Clin. Nucl. Med.* — 2013. — Vol. 38. — P. 25-28.
 107. Gemenjger E.W. Multifocal papillary thyroid carcinoma / E.W. Gemenjger, P.U. Heitz, I. Schweizer // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 1067.
 108. Meas T. The 2009 Revised American Thyroid Association Guidelines for Thyroid Cancer: multifocality in T1 tumors in question, for or against a more minimalist approach? / T. Meas, L. Vercellino, I. Faugeron // *Thyroid.* — 2013. — Vol. 23. — P. 1042-1043.
 109. Cailleux A.F. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? / A.F. Cailleux, E. Baudin, J.P. Travagli // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 175-178.
 110. Bachelot A. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma / A. Bachelot, A.F. Cailleux, M. Klain // *Thyroid.* — 2002. — Vol. 12. — P. 707-711.
 111. Mercante G. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients / G. Mercante, A. Frassoldati, C. Pedroni // *Thyroid.* — 2009. — Vol. 19. — P. 707-716.

(Надійшла до редакції 17.11.2015 р.)

Мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома. Консенсус Європейського товариства ендокринної хірургії.

(Workshop «Surgery of Thyroid Cancer», ESES, Berlin, Germany, May 23-25, 2013)
(огляд літератури та власні дані)

**А.Є. Коваленко, М.Ю. Болгов, П.П. Зінич,
Н.Я. Кобринська**

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

Резюме. В огляді проаналізовано дані наукової літератури з питань патогенезу, діагностики, лікування та прогнозу мультифокальних папілярних тиреоїдних карцином, затверджені Європейським товариством ендокринних хірургів.

Ключові слова: мультифокальна папілярна тиреоїдна карцинома, прогностичні чинники ризику.

Multifocal papillary thyroid carcinoma. Consensus european society of endocrine surgeon. (Workshop «Surgery of Thyroid Cancer», ESES, Berlin, Germany, May 23-25, 2013) (literature review and own data)

A.E. Kovalenko, M. Yu. Bolhov, P.P. Zynych, N. Ya. Kobrynskaya

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

Summary. The scientific literature data regarding question pathogenesis, diagnostics and treatment multifocal papillary thyroid carcinoma approved by European Society of Endocrine Surgeons.

Keywords: multifocal papillary thyroid carcinoma, risk factors.

Эффективность применения криоконсервированной овариальной ткани в экспериментальной биологии и клинической медицине

И.А. Трутаева,
В.В. Киروشка,
Ю.О. Божкова,
Т.П. Бондаренко

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины

Резюме. В статье представлены данные литературы о применении метода трансплантации криоконсервированной овариальной ткани в области современной экспериментальной биологии и репродуктивной медицины. Приведены успешные результаты по восстановлению эндокринной функции и фертильности овариоэктомированных животных-реципиентов, а также данные клинической практики о рождении здоровых детей у пациенток, прошедших курсы противораковой терапии. В статье обсуждаются проблемы данной технологии, связанные с повреждением фолликулярного пула в процессе криоконсервирования и трансплантации, а также рассматриваются возможные пути повышения жизнеспособности фолликулов за счет оптимизации протокола.

Ключевые слова: овариальная ткань, репродуктивная функция, трансплантация, криоконсервирование.

В настоящее время основным стандартом репродуктивных биотехнологий как для восстановления детородной функции у женщин, так и для сохранения генофонда редких и исчезающих видов животных является криоконсервирование ооцитов или эмбрионов [1]. Основная сложность применения этих методов заключается в необходимости проведения процедуры суперовуляции для получения большого числа зрелых ооцитов,

поэтому более перспективным подходом является сохранение репродуктивного потенциала — криоконсервирование и трансплантация овариальной ткани [2]. Преимуществами данного подхода является отсутствие процедуры предварительной гормональной стимуляции, возможность забора различных слоев ткани в любое удобное время, достаточный фолликулярный запас в кортикальном слое яичника (от 15 до 100 примордиальных фолликулов на 1 мм³), который необходим для криоконсервирования [3, 4]. Однако создание стандартного протокола для криоконсервирования и трансплантации овариальной ткани

* адреса для листування (Correspondence): Інститут проблем криобіології і криомедицини НАН України, 61015, м. Харків, вул. Переяславська, 23.
E-mail: irinatoleubekova@gmail.com

Огляди

ограничивается рядом факторов, основным из которых является морфологическая структура овариальной ткани, функциональная единица которой представлена фолликулом, состоящим из нескольких типов клеток: соматических (клетки гранулезы, теки) и половой — ооцита.

Трансплантация криоконсервированной овариальной ткани в экспериментальной биологии

Для разработки оптимальных протоколов криоконсервирования и трансплантации ткани яичника необходимо значительное количество экспериментального материала, получение которого ограничено для женщин и исчезающих видов животных. В связи с этим для исследований в качестве экспериментальных моделей широко используются такие лабораторные животные, как грызуны, овцы и приматы.

Впервые исследования по замораживанию овариальной ткани грызунов с использованием глицерина, выполненные в 50-х годах прошлого столетия, не увенчались успехом. Новый виток исследований в данном направлении был связан с разработкой и внедрением в криобиологическую практику новых криозащитных веществ, таких как пропандиол, этиленгликоль и диметилсульфоксид (ДМСО). В 90-х годах был проведен ряд успешных работ по консервированию и трансплантации овариальной ткани. Был разработан базовый протокол криоконсервирования, включающий несколько этапов: забор целого яичника или фрагментов ткани, которые при необходимости можно транспортировать на льду не более 2 часов, насыщение биологического материала растворами криопротекторов, замораживание-оттаивание и удаление криопротектора. При этом ткань насыщали при комнатной температуре раствором ДМСО в течение 30 минут и замораживали по следующему режиму: со скоростью 2 °С/мин до -7 °С, затем производили сидинг и охлаждали со скоростью 0,3 °С/мин до -40 °С, 10 °С/мин — до -80 °С с дальнейшим погружением в жидкий азот (-196 °С) до момента востребования образца для трансплантации. Оттаивание осуществляли, как правило, на водяной бане при 37 °С до появления жидкой фазы [5]. Через 3 недели после трансплантации криоконсервированной фетальной овариальной ткани у половозрелых мышей был отмечен эстральный цикл. Для свежесывленной овариальной ткани была показана различная динамика фолликулогенеза в зависимости от сайта трансплантации. Так, развитие фолликулов и желтых тел было выявлено на 4-й неделе после гетеротопической трансплантации и на 6-й неделе после ортотопической, причем у 33% живот-

ных-реципиентов наступила беременность. После трансплантации криоконсервированной ткани беременность у животных-реципиентов отсутствовала, а восстановление эндокринной функции наблюдалось в 86% случаев [6].

В работах Wang X. и соавт. было показано формирование антральных фолликулов и желтых тел в экспериментах с наложением сосудистого анастомоза при ортотопической трансплантации криоконсервированного яичника у 57% животных [7]. Изменение техники трансплантации целого яичника, а именно имплантирование его без сосудистого анастомоза, приводило к рождению нормального потомства в 73-80% случаев [8].

В современной литературе многочисленные работы посвящены исследованию роста и развития трансплантатов криоконсервированной овариальной ткани овец, поскольку она обладает густой фиброзной стромой и высокой плотностью примордиальных фолликулов в корковом слое, что соответствует морфологии яичников человека. Gosden R.G. и соавт. [5] показали отсутствие отличий в функционировании трансплантатов как свежесывленной, так и криоконсервированной овариальной ткани. Фрагменты кортикального слоя яичников подвергали медленному замораживанию под защитой ДМСО, после чего трансплантировали кастрированным животным. Гистологический анализ фолликулогенеза проводили через 9 месяцев после операции. При этом как для свежесывленной, так и для криоконсервированной ткани на фоне сильного истощения пула примордиальных фолликулов отмечалось функционирование трансплантатов, в дальнейшем было получено потомство.

Для оценки эндокринной функции Baird D.T. и соавт. (1999) провели криоконсервирование и последующую аутооттрансплантацию фрагментов овариальной ткани овец. Результаты показали, что, несмотря на резкое сокращение изначального числа фолликулов, циклическая функция яичников сохранялась в течение 2 лет после трансплантации [9].

Исследования функциональной способности криоконсервированной овариальной ткани приматов при ксенотрансплантации под капсулу почки овариоэктомизированным иммунодефицитным мышам показали восстановление эстрогенной функции на 16-20-й день после трансплантации, а также наличие всех стадий фолликулогенеза на 21-32-й день [10].

Несмотря на приведенные выше результаты восстановления эндокринной и репродуктивной функции, ключевым фактором, ограничи-

вающим успех данной процедуры, является сохранение максимального пула жизнеспособных фолликулов в посттрансплантационный период. Было показано [11, 12], что около 50% примордиальных фолликулов от общего пула гибнет в результате ишемических повреждений в течение первой недели, следовательно, снижается длительность функционирования трансплантата и возможность восстановления фертильности. Степень ишемических повреждений яичника определяется такими параметрами, как размер фрагментов ткани, скорость и степень васкуляризации области трансплантации. В последнее десятилетие в литературе широко обсуждаются вопросы, связанные с применением различных методов снижения степени ишемического повреждения.

Gavish Z. и соавт. [15] проводили сравнительный анализ функции овариальной ткани овцы при трансплантации фрагментов обычной толщины (1-2 мм) и более тонких (0,5-0,9 мм). Свежие или криоконсервированные образцы были ксенотрансплантированы стерилизованным иммунодефицитным мышам (n=49). Трансплантаты всех групп наблюдения были извлечены через 7 дней для анализа. Установлено, что трансплантация как свежей, так и криоконсервированной ткани приводит к восстановлению гормональной секреции и фертильности. Однако «выгорание» фолликулов было более интенсивным в тонко подготовленных фрагментах ткани. В этом случае наблюдался обширный фиброз во всех исследуемых группах. Следовательно, уменьшение толщины трансплантата не вызвало положительного эффекта при ревазуляризации. Выдвинутое Ferreira M. и соавт. [13], Revel A. и соавт. [14] предположение, что уменьшение размера и толщины фрагмента ткани для трансплантации могло бы снизить степень ишемических повреждений вследствие ускорения васкуляризации, не получило экспериментальных доказательств. Полученный противоположный результат был интерпретирован как возможная потеря растущих фолликулов при механическом измельчении фрагментов овариальной ткани [15].

В работе Lee D.M. и соавт. [16] исследовали развитие трансплантатов овариальной ткани приматов в условиях гетеротопической трансплантации в различные сайты: под капсулу почки, подкожно и в брюшину. Эндокринная функция была отмечена во всех исследуемых случаях. Максимальное число развивающихся фолликулов наблюдалось в трансплантате, расположенном в брюшной полости. В этой эксперимен-

тальной группе было извлечено 23 фолликула, содержащих 8 жизнеспособных ооцитов. Шесть яйцеклеток были оплодотворены с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), после чего четыре эмбриона достигли 5-клеточной стадии. Два эмбриона после подсадки на стадии морулы привели к беременности и родам при суррогатном материнстве.

В современной литературе существуют предположения, что факторы роста, такие как фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста β , сосудистый эндотелиальный фактор (VEGF), а также уровень гонадотропинов в организме могут стимулировать ревазуляризацию трансплантата [17].

Schnorr J. и соавт. [18] исследовали функцию трансплантатов овариальной ткани приматов при введении VEGF для ускорения васкуляризации. В течение 120 дней был проведен анализ вагинальных мазков, гормональный анализ крови с измерением концентрации половых гормонов (эстрадиол, прогестерон) и гипофизарных (лютеинизирующий гормон ЛГ и фолликулостимулирующий гормон ФСГ). Показано, что применение VEGF приводило к уменьшению времени функционирования трансплантатов.

Таким образом, несмотря на приведенные выше успешные экспериментальные результаты трансплантации криоконсервированной овариальной ткани, восстановление детородной функции носит несистемный характер. Это связано с тем, что различные попытки увеличить пул жизнеспособных фолликулов за счет снижения ишемических повреждений на сегодняшний день оказались неэффективны. Следовательно, необходима дальнейшая оптимизация существующих протоколов криоконсервирования и трансплантации овариальной ткани для стандартизации данного метода.

Клиническое применение криоконсервированной овариальной ткани

Для клинического применения возможности трансплантации овариальной ткани рассматриваются учеными и врачами на протяжении многих лет. Однако только в начале XX столетия трансплантация репродуктивных органов получила широкое распространение в практике для восстановления эндокринной и репродуктивной функции у женщин.

Исследования, проведенные Novatta O. и соавт. в 1996 году, показали устойчивость овариальной ткани человека к низкотемпературному консервированию под защитой ДМСО или в сочетании 1,2-пропандиола (1,2-ПД) и саха-

Огляди

розы [19]. При этом структурная целостность фолликулов и компонентов стромы, а также неповрежденная архитектура ткани после замораживания-оттаивания дали основания авторам предполагать, что существует возможность ее дальнейшего использования для трансплантации. Устойчивость овариальной ткани к криоповреждениям, т.е. высокий уровень сохранности примордиальных фолликулов был подтвержден и другими исследователями [20, 21].

В современной репродуктивной медицине одним из возможных подходов к восстановлению эндокринной функции и фертильности у женщин с патологией яичников различного генеза может стать комплексное применение методов трансплантации криоконсервированной овариальной ткани (орто- или гетеротопической) в сочетании с вспомогательными репродуктивными технологиями (экстракорпоральное оплодотворение — ЭКО).

Ортотопическая трансплантация яичника или его фрагментов осуществляется лапароскопически в область малого таза. При этом фрагменты коркового слоя овариальной ткани трансплантируются на мозговое вещество яичника с наложением сосудистых анастомозов, либо же формируется перитонеальный карман на поверхности брюшины рядом с фимбриями и сосудистой сетью яичника.

Ортотопические сайты обеспечивают естественные факторы для оптимального развития фолликулов (температура, давление, паракринные факторы и кровоснабжение), что может привести к естественной беременности в случае проходимости маточных труб [22, 23].

Первая ортотопическая трансплантация овариальной ткани человека была выполнена Oktay K. и Karlikaya G. в 2000 году 29-летней пациентке с двусторонней овариоэктомией. Фрагменты криоконсервированной овариальной ткани трансплантировали лапароскопически в перитонеальный карман в области малого таза и на медиальную поверхность яичника. При этом отмечалось восстановление кровоснабжения трансплантата, формирование фолликула размером 17 мм и менструального цикла после гормональной стимуляции в течение 10 мес. [24].

Radford J.A. и соавт. проводили забор и криоконсервирование ткани яичника у 36-летней пациентки с лимфомой Ходжкина перед курсом высокодозовой химиотерапии. После наступления менопаузы пациентке была проведена ортотрансплантация двух фрагментов овариальной ткани на поверхность яичников. Через 8 месяцев

было отмечено повышение уровня половых гормонов и один менструальный цикл. По мнению авторов, это было связано с недостаточным количеством жизнеспособных фолликулов в трансплантируемой овариальной ткани [25].

В 2004 году Donnez J. и соавт. опубликовали данные о первой наступившей беременности и рождении ребенка после трансплантации криоконсервированных яичников. Замораживание яичника было выполнено в 1997 году перед курсом химиотерапии 25-летней пациентке с IV стадией лимфомы Ходжкина. В 2003 году провели аутоотрансплантацию одного большого и 35 маленьких фрагментов криоконсервированной ткани яичника в перитонеальный карман, расположенный очень близко к сосудам правого яичника и фимбриям фаллопиевой трубы. Анализ концентрации 17 β -эстрадиола, прогестерона и ФСГ продемонстрировал наличие овуляторного цикла с 5-го по 9-й месяц после имплантации. Через 11 месяцев пациентка забеременела и впоследствии родила здорового ребенка [26].

В 2005 году Meirou D. и соавт. сообщили об успешной ортотопической аутоотрансплантации криоконсервированной ткани яичника у пациентки после пересадки костного мозга и химиотерапии. В этом случае через восемь месяцев после трансплантации наблюдалась первая спонтанная менструация, а еще через месяц — вторая. После установления цикла был произведен забор зрелой яйцеклетки для дальнейшей процедуры ЭКО, в результате которой родился здоровый ребенок весом 3000 г [27].

К 2013 году было проведено 60 ортотопических трансплантаций криоконсервированной ткани яичников с использованием медленного режима замораживания-оттаивания в исследовательских центрах Европы. В 93% случаев было отмечено восстановление активности яичников. Из 60 женщин 11 забеременели, шестеро из них родили 12 здоровых детей [22]. Следует отметить, что беременность наступала у женщин моложе 30 лет [28], что, по-видимому, обусловлено большим фолликулярным пулом на момент криоконсервирования.

Однако несмотря на то, что ортотопическая трансплантация создает возможность восстановления фертильности в благоприятных естественных условиях, существует ряд недостатков этого метода. Во-первых, операция трансплантации в этом случае является инвазивной, а во-вторых, объем трансплантата ограничивается размерами яичника, что значительно снижает количество фолликулов, потенциально способных к

развитию и дальнейшему оплодотворению [3]. Более простой процедурой и экономически эффективной является гетеротопическая трансплантация, не связанная с ограничениями в количестве пересаживаемых фрагментов. Овариальная ткань имплантируется под кожу передней брюшной стенки либо в область предплечья, что дает возможность наблюдать за развитием фолликулов и производить их пункцию для дальнейшего ЭКО. Данная процедура является оптимальной для пациентов с наличием спаек в области малого таза и может быть при необходимости проведена повторно [22, 29, 30].

Lerporrier M. и соавт. показали восстановление менструального цикла у пациентки с лимфомой Ходжкина после курсов химиотерапии после гетеротопической трансплантации левого яичника под кожу предплечья с наложением сосудистого анастомоза [31].

Аналогичная подкожная трансплантация коркового слоя яичников на глубину 1 см в фасцию плечелучевой мышцы была осуществлена 35-летней пациентке с карциномой шейки матки [32]. В течение шести недель после операции уровень ФСГ и ЛГ оставался в пределах, характерных для постменопаузы. Через десять недель ультразвуковое исследование трансплантата показало наличие четырех антральных фолликулов и одного доминантного размером 15 мм. При этом наблюдался ежемесячный фолликулярный рост, хотя уровень прогестерона не достигал постовуляторного. На 120-227-й день после трансплантации, по завершении заместительной гормональной терапии, отмечалась низкая концентрация ФСГ и ЛГ в крови. Интересно, что в этом случае локтевой сосуд взял на себя роль вены яичников, о чем свидетельствует повышение уровня эстрадиола в 10 раз относительно данного показателя в периферической вене. Из трансплантата был получен фолликул размером 14 мм, содержащий ооцит на стадии деления метафаза-I. Однако после его созревания *in vitro* процедура ИКСИ не привела к оплодотворению [32].

Oktay K. и соавт. трансплантировали ткань яичника в медиальную зону предплечья 37-летней пациентке с двухсторонней овариоэктомией и плотными тазовыми спайками. Наряду с заместительной гормональной терапией через шесть месяцев после трансплантации УЗИ показало развитие фолликула размером до 7,5 мм. Отмена заместительной гормональной терапии не вызывала нарушений менструального цикла. Через десять месяцев после трансплантации была зарегистрирована спонтанная овуляция [33].

Описан случай гетеротопической трансплантации криоконсервированной овариальной ткани 36-летней пациентке со II стадией рака молочной железы, которой ранее была проведена двухсторонняя мастэктомия с рассечением лимфатического узла. При этом кортикальный слой ткани был имплантирован в область прямой фасции брюшины. В этом случае предплечье не могло служить сайтом трансплантации в связи с предыдущей обширной подмышечной лимфодиссекцией. В процессе развития трансплантата было извлечено 20 ооцитов, восемь из которых достигли оплодотворения с помощью процедуры ЭКО. Только один ооцит развился до 4-клеточной стадии эмбриона, однако беременность после имплантации не наступила. Oktay, K. и соавт. установили, что в случае гетеротопической трансплантации размеры зрелых фолликулов намного меньше, чем при ортотопической, и достигают диаметра 10-12 мм и 16-17 мм соответственно. Авторами было высказано предположение, что выявленная разница в размерах зрелых фолликулов является результатом пространственных ограничений, а не скорости созревания (средняя продолжительность фолликулогенеза была сопоставима с физиологической нормой) [34].

Первая успешная беременность после гетеротопической трансплантации была получена Stern C.J. и Gook D. в 2013 году. В 2001 г. пациентке в возрасте 21 год была проведена левосторонняя овариоэктомия на ранней стадии рака клеток гранулезы. Через 4 года после прохождения курса противораковой терапии был выполнен забор ткани правого яичника для криоконсервирования с использованием 1,2-ПД и сахарозы. В 2010 году пациентке трансплантировали 60 фрагментов криоконсервированной овариальной ткани в правую и левую латеральные стенки таза, переднюю брюшную стенку и в подбрюшинную область. Впервые через четыре с половиной месяца было обнаружено восстановление эндокринной функции. В данный период времени ученым удалось получить три зрелых ооцита для оплодотворения и сделать подсадку двух эмбрионов, однако беременность не наступила [35, 36]. Через 2 года при отсутствии клинических симптомов менопаузы этой пациентке повторно трансплантировали 30 фрагментов криоконсервированной ткани яичника в область предыдущих трансплантатов для увеличения пула зрелых ооцитов. Наряду с этим был проведен цикл стимуляции созревания ооцитов рекомбинантным ФСГ, ЛГ и антагонистом гонадолиберина, в результате чего в правой передней

Огляди

брюшной стенке начали развиваться два фолликула размером 16 мм и 18 мм. Их овуляция была инициирована на стадии МП рекомбинантным хорионическим гонадотропином. Оба ооцита прошли процедуру ИКСИ, в результате которой было получено два эмбриона 8- и 5-клеточной стадии развития. На 4-й неделе гестации был получен первоначальный положительный тест на беременность, наличие дихорионических диамниотических эмбрионов на трансвагинальном УЗИ было зарегистрировано на 6-й неделе [23].

Анализ приведенных выше литературных данных позволяет сделать заключение, что в настоящий момент не существует оптимального протокола криоконсервирования и трансплантации овариальной ткани. Несмотря на то, что после ортотопической трансплантации было достигнуто рождение детей, процент успешных операций остается довольно низким, поскольку в большинстве случаев происходит гибель основного пула фолликулов в результате посттрансплантационной ишемии. Сайты гетеротопической трансплантации обеспечивают ряд технических преимуществ для ускорения процесса восстановления кровоснабжения трансплантата. Однако в этом случае изменение температурного режима и отсутствие внутриовуляторных эндокринных и паракринных факторов приводит к развитию большего числа атретических фолликулов.

Таким образом, криоконсервирование и трансплантация овариальной ткани — интенсивно развивающаяся технология как в области экспериментальной биологии, так и в клинической медицине. На сегодняшний день по протоколу одного из крупнейших центров криоконсервирования (Криобанк Бонн) жизнеспособность фолликулов после замораживания-оттаивания составляет 77-93% [37], однако в строге отмечается уменьшение уровня потребления глюкозы, что указывает на сниженный метаболизм в ткани. Эти данные свидетельствуют о необходимости усовершенствования метода криоконсервирования овариальной ткани, поскольку для полноценного процесса фолликулогенеза необходимо сохранение всех структурных компонентов ткани яичника. Помимо этого, в результате ишемических посттрансплантационных повреждений из 500-1000 примордиальных фолликулов гибнет около 50%, что является критическим показателем для восстановления репродуктивной функции. Следовательно, эффективность данной технологии в настоящее время невелика, что обуславливает необходимость дальнейших исследований как для создания банков генофонда редких

видов животных, так и для увеличения процента успешных трансплантаций криоконсервированной овариальной ткани, приводящих к рождению здоровых детей в клинической практике.

Список использованной литературы

1. Porcu E., Fabbri R., Ciotti P.M. et al. Oocytes or embryo storage // *Fertil. Steril.* 2002, 78, № 1, 5-38.
2. Demeestere I., Simon P., Emiliani S. et al. Options to preserve fertility before oncological treatment: cryopreservation of ovarian tissue and its clinical application // *Acta. Clin. Belg.* 2006, 61, № 5, 259-263.
3. Demeestere I., Simon P., Emiliani S. et al. Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation // *Hum. Reprod. Update.* 2009, 15, № 6, 649-665.
4. Demeestere I., Simon P., Buxant F. et al. Ovarian function and spontaneous pregnancy after combined heterotopic and orthotopic cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient previously treated with bone marrow transplantation: case report // *Hum. Reprod.* 2006, 21, 2010-2014.
5. Gosden R.G., Baird D.T., Wade J.C. and Webb G. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196 °C // *Hum. Reprod.* 1994, 9, 597-603.
6. Cox S.L., Shaw J.M. and Jenkin G. Transplantation of cryopreserved fetal ovarian tissue to adult recipients in mice // *Reprod. Fertil.* 1996, 107, 315-322.
7. Gunasena K.T., Villines P. M., Critser E.S., Critser J.K. Livebirths after autologous transplant of cryopreserved mouse ovaries // *Hum. Reprod.* 1997, 12, 101-106.
8. Wang X., Huifang Ch., Hang Y. et al. Cryopreservation: fertility after intact ovary transplantation // *Nature.* 2002, 415, 385.
9. Baird D.T., Webb R., Campbell B.K. et al. Long term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196 °C // *Endocrinology.* 1999, 140, 462-471.
10. Candy C.J., Wood M.J. and Whittingham, D.G. Follicular development in cryopreserved marmoset ovarian tissue after transplantation // *Hum. Reprod.* 1995, 10, 2334-2338.
11. Gosden R.G. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2000, 163, 125-129.
12. Nugent D., Meirow D., Brook P.F. et al. Transplantation in reproductive medicine: previous experience, present knowledge and future prospects // *Hum. Reprod. Update.* 1997, 3, 267-280.
13. Ferreira M., Bos-Mikich A., Frantz N. et al. The effects of sample size on the outcome of ovarian tissue cryopreservation // *Reprod. Domest. Anim.* 2010, 45, 99-102.
14. Revel A., Laufer N., Ben Meir A. et al. Micro-organ ovarian transplantation enables pregnancy: a case report // *Hum Reprod.* 2011, 26, 1097-1103.
15. Gavish Z., Peer G., Hadassa R. et al. Follicle activation and «burn out» contribute to post-transplantation follicle loss in ovarian tissue grafts: the effect of graft thickness // *Human Reproduction Update.* 2014, 29, № 5, 989-996.
16. Lee D.M., Yeoman R.R., Battaglia D.E. et al. Live birth after ovarian tissue transplant // *Nature.* 2004, 428, 137-138.
17. Imthurn B., Cox S., Jenkin G. et al. Gonadotrophin administration can benefit ovarian tissue grafted to the body wall: implications for human ovarian grafting // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2000, 163, 141-146.
18. Schnorr J., Oehninger S., Torner J. et al. Functional studies of subcutaneous ovarian transplants in non-human primates: steroidogenesis, endometrial development, ovulation, menstrual patterns and gamete morphology // *Hum. Reprod.* 2002, 7, 612-619.
19. Hovatta O., Silye R., Krausz T. et al. Cryopreservation of human ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol-sucrose as cryoprotectants // *Hum. Reprod.* 1996, 11, 1268-1272.
20. Newton H., Aubard Y., Rutherford A. et al. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue // *Hum. Reprod.* 1996, 11, 1487-1491.
21. Boiso I., Veiga A., Tresserra F. et al. Ovarian tissue freezing, a promising method for fertility preservation // *Ref. Gynecol. Obstet.* 2001, 8, 448-452.

22. Donnez J., Dolmans M.M., Pellicer A. et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation // *Fertil. Steril.* 2013, 99, № 6, 1503-1513.
23. Stern C.J., Gook D., Hale L.G. et al. First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy // *Human Reproduction.* 2013, 28, № 11, 2996-2999.
24. Oktay K., Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue // *N Engl J Med.* 2000, 342, 1919.
25. Radford J.A., Lieberman B.A., Brison D. et al. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after highdose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma // *Lancet.* 2001, 357, 1172-1175.
26. Donnez J., Dolmans M.M., Demylle D. et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue // *Lancet.* 2004, 364, 1405-1410.
27. Meirow D., Levron J., Eldar-Geva T. et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy // *N Engl J Med.* 2005, 353, 318-321.
28. Donnez J., Silber S., Andersen C.Y. et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue a review of 13 live births // *Ann Med.* 2011, 43, 437-50.
29. Sonmezer M., Oktay K. Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2010, 24, № 1, 113-126.
30. Kim S.S. Assessment of long term endocrine function after transplantation of frozen-thawed human ovarian tissue to the heterotopic site: 10 year longitudinal follow-up study // *J Assist Reprod Genet.* 2012, 29, 489-493.
31. Leporrier M., Von Theobald P., Roffe J.L. and Muller G. A new technique to protect ovarian function before pelvic irradiation // *Cancer.* 1987, 60, 2201-2204.
32. Oktay K., Buyuk E., Rosenwaks Z., Rucinski J. A technique for transplantation of ovarian cortical strips to the forearm // *Fertil. Steril.* 2003, 80, № 1, 193-198.
33. Oktay K., Economos K., Rucinski J. et al. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips in the forearm // *JAMA.* 2001, 286, 1490-1493.
34. Oktay K., Buyuk E., Veeck L., Zaninovic N., Xu K., Takeuchi T. et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue // *Lancet.* 2004, 363, 837-40.
35. Gook D., Edgar D., Borg J. et al. Diagnostic assessment of the developmental potential of human cryopreserved ovarian tissue from multiple patients using xenografting // *Hum Reprod.* 2005, 20, 72-78.
36. Stern C., Toledo M., Hale L. et al. The first Australian experience of heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue: evidence of establishment of normal ovarian function // *ANZJOG.* 2011, 51, 268-271.
37. Bastings L., Liebenthron J., Westphal J.R. et al. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation in a major European center // *J Assist Reprod Genet.* 2014, 31, № 8, 1003-12.

(Надійшла до редакції 12.01.2015 р.)

Ефективність застосування кріоконсервованої оваріальної тканини в експериментальній біології та клінічній медицині

**І.А. Трутаєва, В.В. Кірошка, Ю.О. Божкова,
Т.П. Бондаренко**

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України

Резюме. В огляді наведено дані літератури стосовно застосування методу трансплантації кріоконсервованої оваріальної тканини в експериментальній біології та репродуктивній медицині. Описано успішні результати з відновлення ендокринної функції та фертильності оваріоектомованих тварин-реципієнтів, а також дані клінічної практики стосовно народження здорових дітей у пацієнток після курсів протиракової терапії. Обговорюються проблеми даної технології, пов'язані з пошкодженням фолікулярного пулу в процесі кріоконсервування та трансплантації, розглядаються можливі шляхи підвищення життєздатності фолікулів за рахунок оптимізації протоколу.

Ключові слова: оваріальна тканина, репродуктивна функція, трансплантація, кріоконсервування.

Efficiency of cryopreserved ovarian tissue in experimental biology and clinical medicine

**I.A. Trutaieva, V.V. Kiroshka, Yu.O. Bozhkova,
T.P. Bondarenko**

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine

Summary. This review is devoted to up-to-date literature on the application of the method of cryopreserved ovarian tissue transplantation in experimental biology and reproductive medicine. Successful results of endocrine function and fertility restoration in ovariectomized animals-recipients are described. Clinical data proved female patients to deliver healthy children after courses of cancer therapy. The problems of technology associated with damage of the follicular pool during cryopreservation and transplantation, as well as possible ways of improving the viability of follicles by optimizing the protocol, are discussed in this article.

Keywords: ovarian tissue, reproductive function, transplantation, cryopreservation.

С.И. Рыбаков

Великая певица, операция на щитовидной железе, верхний гортанный нерв, крушение карьеры — сомнительная легенда или реальное событие (историческая миниатюра)

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

Всем, кто оперирует на щитовидной железе, очевидно, известна трогательная и печальная история великой итальянской певицы Амелиты Галли-Курчи (Amelita Galli-Curci), у которой после операции на щитовидной железе по поводу узлового зоба пострадал голос и разрушилась карьера. На эту тему опубликованы многочисленные статьи в научных журналах и популярных изданиях. Эту историю, склонившись над операционным столом, доверительно рассказывают молодым коллегам более пожилые хирурги, предостерегая их от неосторожных действий. Редкая монография или статья, посвященная осложнениям тиреоидной хирургии, обходится без упоминания «случая Галли Курчи». Резонанс этого события таков, что оно обсуждается уже на

протяжении 80 лет, а маленькая, тонкая и важная нервная веточка в человеческом организме получила название «нерв Галли-Курчи». Основным предметом дискуссии вокруг этого события является возможное повреждение наружной ветви верхнего гортанного нерва во время резекции щитовидной железы по поводу узлового зоба — было оно или не было? О происхождении подобного осложнения и превратностях судьбы великой Певицы существуют многочисленные мнения, сущность которых можно свести к двум основным, противоположным точкам зрения. Согласно одной, нарушение голоса у нее явилось следствием травмирования по вине оперирующего хирурга наружной ветви верхнего гортанного нерва. Другая группа специалистов считает, что снижение вокальных данных певицы явилось следствием ряда возрастных физиологических процессов, нередко наблюдаемых у обладательниц голоса именно такого вокального

* 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

диапазона — колоратурного сопрано. Соответственно, влияние операции и вина хирурга могут быть исключены. В восьмидесятую годовщину этой операции представляется целесообразным еще раз обсудить некоторые ее аспекты и попытаться приблизиться к пониманию связанных с ней событий и действий участников.

Чтобы разобраться в сложившейся ситуации, можно сослаться лишь на несколько публикаций из необозримого моря работ, посвященных анатомии, функции верхнего гортанного нерва и возможным последствиям его травмирования [1-7]. Верхний гортанный нерв является ветвью блуждающего нерва, отделившись от основного ствола которого, он спускается вдоль глотки и, в свою очередь, делится на внутреннюю и наружную ветви. Внутренняя ветвь обеспечивает чувствительную иннервацию надгортанника и преддверия (входа) гортани. Наружная ветвь управляет движением перстневидно-щитовидной мышцы. Эта мышца регулирует натяжение голосовых связок, особенно при фонации на частотах свыше 150 Гц. Помимо этого, наружная ветвь отдает волокна в глоточное сплетение и верхнюю часть нижнего констриктора глотки. Травма наружной ветви верхнего гортанного нерва, в отличие от нижнего возвратного нерва, часто остается недиагностированной из-за скудности клинической симптоматики и обнаруживается лишь при ларингоскопии, стробоскопии, электромиографии [3, 8, 9]. Признаками повреждения этого нерва могут быть быстрая утомляемость голоса, «сбивчивое» (неравномерное) дыхание, осиплость, частое покашливание, ограничение возможности громкой фонации и «взятия» верхних нот. В большинстве случаев эти нарушения постепенно компенсируются и не доставляют больным существенных неудобств. Однако они могут иметь серьезные неблагоприятные последствия для лиц, у которых голос является профессиональным инструментом, — певцов, преподавателей, лекторов, адвокатов, дикторов, общественных деятелей. Наиболее часто повреждение наружной ветви верхнего гортанного нерва происходит при операциях на щитовидной железе, особенно если зоб достигает значительных размеров. Нерв травмируется обычно при мобилизации верхнего полюса и верхнего контура железы, где он проходит совместно с верхней щитовидной артерией [2, 5, 7, 10].

Кто же были главными действующими лицами событий, которые обсуждаются десятки

лет хирургами, отоларингологами, патофизиологами, певцами, любителями музыки. В 1882 г. в семье итальянского коммерсанта Энрико Галли и Энрикетты Белизони родилась девочка, названная Амелитой, которой было суждено стать одной из великих Певиц наступающего XX столетия [11-14]. Правда, в зрелом возрасте она по причине извечного женского кокетства утверждала, что родилась в 1889 г. Музыкальные способности у девочки, возможно наследственные, проявились с раннего возраста. Дед по линии матери был оперным дирижером, а бабушка — певицей (сопрано). Амелита получила хорошее воспитание и образование, владела пятью языками. Обучаясь в Миланской консерватории по классу фортепиано, она достигла значительных успехов и была награждена золотой медалью. Однако в жизнь девушки вторгся случай, изменивший ее судьбу. Она не занималась направленно вокалом, но «пела для себя», выступая иногда в домашних концертах. На одном из них, где она под собственный аккомпанемент исполняла отрывки из оперы Беллини «Пуритане», ее услышал известный композитор, друг семьи Пьетро Масканьи (Pietro Mascagni). Впечатление композитора было настолько сильным, что он решительно рекомендовал девушке заняться профессиональным пением. Он сказал: «...Вы обладаете голосом необыкновенной красоты и тембра. Существует много талантливых пианистов, но мало певцов. Я рекомендую вам заняться оперным пением». Мать Амелиты не одобряла это начинание. К тому же пошатнулось финансовое положение семьи, и Амелите пришлось обучаться пению практически самостоятельно.

Дебют Амелиты Галли состоялся в 1906 г. в Тренто, провинциальном городке Южной Италии, в театре Коммунале, где она исполнила партию Джильды в опере Верди «Риголетто». Успех превзошел все ожидания, и уже в 1908 г. она пела в Риме в театре Констанци. В этом же году она вышла замуж за маркиза Луиджи Курчи ди Симеми (Luigi Curci di Simemi) и, добавив фамилию мужа к своей, стала Амелитой Галли-Курчи, чье имя вошло в историю мирового оперного искусства. Затем последовали годы возрастающего успеха на оперных сценах многих стран. Правда, на первых порах приходилось довольствоваться второстепенными ролями или изредка заменять выбывших из строя основных исполнительниц. Она трижды совершает турне по Италии, Испании, Египту, Южной Америке. В 1914 г. гастролирует в России, где ее партнером был великий



Фото 1. Амелита Галли-Курчи.

русский певец Леонид Витальевич Собинов. В 1915 г. в Буэнос-Айресе она пела в опере Доницетти «Лючия ди Ламмермур» с Энрико Карузо. Природа одарила певицу выдающимся голосом, который характеризовался красотой тембра, большим диапазоном, высокой колоратурной техникой. С этим сочетались виртуозность и живость исполнения, высокий артистизм. Критики называли ее голос «неземным, божественным».

В 1916 г. Амелита проездом оказалась в США, где она, к слову, была малоизвестна. Директор и главный дирижер Чикагской оперы Клефонте Кампанини (Cleofonte Campanini) предложил ей ангажемент на два спектакля с гонораром по 300 \$. Первое же выступление Амелиты Галли-Курчи в роли Джильды в опере Верди «Риголетто» имело сокрушительный успех. Пресса захлебывалась от восторга, превознося талант певицы, актерское и вокальное мастерство. Спустя два года она в Нью-Йорке с триумфом исполняет партию Диноры в опере Мейрбера «Динора». Восхищенные зрители вызывали ее 24 раза. 14 ноября 1921 г. состоялся дебют А. Галли-Курчи в роли Виолетты в опере Верди «Травиата» на сцене Метрополитен-опера. В последующие годы она с неизменным успехом поет на сценах Чикагской и Нью-Йоркской опер, но со временем отдаёт предпочтение последней. Ее гонорары в каждом из театров равнялись 2000 \$ и 2500 \$ за выступление и были выше, чем у прославленного Энрико Карузо.

Одна из ведущих звукозаписывающих компаний заключает с ней договор и выпускает 10 000 пластинок с записью арии Джильды из «Риголетто», которые разошлись почти мгновенно. Для певицы-женщины это было высшим достижением для того времени. В последующем выступления Амелиты Галли-Курчи записывали многочисленные звукозаписывающие компании, обеспечив себе высокие прибыли, а любителям музыки — возможность наслаждаться голосом великой певицы еще многие десятилетия. Рекордным явилось выступление Амелиты Галли-Курчи в Голливудском амфитеатре в Лос-Анджелесе 5 июня 1924 г., собравшее 21 873 зрителя, а ее гонорар составил 15 000 \$. С неизменным успехом она поет на оперных сценах до 1930 г., а затем в течение нескольких лет выступает только с сольными концертами в Европе, Австралии, Индии, на Дальнем Востоке.

С конца 20-х годов прошлого столетия многие исполнители и музыкальные критики начали отмечать снижение ее вокальных возможностей (данных): голос становился менее выразительным, сузился диапазон, исчезла неповторимая легкость и мастерство в исполнении особенно сложных пассажей. В этот же период она отмечала увеличение существовавшего в течение почти 15 лет правостороннего узлового зоба, который начал вызывать чувство давления, затруднения дыхания [12, 13, 15]. В 1930 г. А. Галли-Курчи оставляет оперную сцену, но продолжает выступать с сольными концертами, совершая многочисленные успешные туры по разным странам. В начале 1935 г., будучи в Индии, она почувствовала усиление вышеописанных нарушений, что отнесла на счет пыльного и сухого воздуха. Сопровождавший ее второй муж и аккомпаниатор Гомер Самуэлс (Homer Samuels) случайно узнал, что в соседнем городе находится американский хирург Арнольд Кегель (Arnold Kegel), специалист по заболеваниям щитовидной железы. Его пригласили осмотреть певицу, что он и выполнил на следующий день, совершив 200-мильное путешествие. Хирург подтвердил диагноз узлового зоба и при непрямой ларингоскопии обнаружил значительное сдавление трахеи. В последующие несколько месяцев он сопровождал ее во время гастролей. При более детальном обследовании в Японии совместно с профессором М. Накадзуми (M. Nakadzumi) было выявлено смещение гортани влево на 3,75 см и сужение просвета трахеи на 50%. Пациентке было рекомендовано оперативное лечение [12].

Здесь будет уместно познакомиться со вторым участником описываемых событий — хирургом Арнольдом Кегелем [13]. А. Кегель родился в 1894 г. в штате Айова. В 1916 г. закончил Университет в Иллинойсе, в 1917-1921 гг. проходил хирургическую подготовку в клинике Мэйо. Затем переехал в Чикаго, где занимался хирургической практикой, часто оперировал на щитовидной железе под местной анестезией. В 1928-1932 гг. по просьбе мэра Чикаго он занимался вопросами организации общественного здравоохранения и почти отошел от хирургии. Переехав в 1935 г. в Лос-Анджелес, он возвращается к практической деятельности, в том числе тиреоидной хирургии. Однако начиная с 50-х гг. постепенно переключается на изучение гинекологических проблем, сексуальных дисфункций, недержания мочи, где достиг определенных успехов [16-18]. Умер А. Кегель в 1981 г. от разрыва аневризмы аорты.

Вернувшись в США, А. Галли-Курчи встретила с доктором А. Кегелем, который госпитализировал ее в Polyclinic/Henrotin Hospital в Чикаго, т.к. тогда он еще не имел хирургической калифорнийской лицензии. 11 августа 1935 г. он совместно с доктором Г. Данлеви (G. Dunleavy) оперировал больную под местной анестезией. Операция длилась 70 минут. По ходу операции хирурги проверяли голос пациентки, чтобы убедиться, что возвратный нерв не поврежден. Был удален правосторонний аденоматозный зоб весом 185 г, оттеснявший трахею на 4,5 см влево. В конце она исполнила фрагмент арии Розины из оперы «Севильский цирюльник». Несколько присутствующих в операционной музыкальных критиков подтвердили чистоту звучания голоса [13, 15]. К сожалению, протоколы операции не сохранились, и поэтому нет возможности судить о деталях и объеме вмешательства. Отсутствуют также данные о послеоперационном обследовании состояния голосовых связок, в связи с чем и высказываются противоречивые мнения о травме гортанных нервов.

По возвращению из операционной в палату голос больной был несколько хриплый, хотя медицинская сестра уверяла, что звучит он восхитительно. Амелита скептически ответила, что звук голоса напоминает «скрежет пилы, которой пилят ржавый гвоздь», но это длилось недолго. Послеоперационный период протекал без осложнений. 18 августа она была выписана из госпиталя и вернулась в Лос-Анджелес в сопровождении доктора А. Кегеля. В последующие месяцы Аме-



Фото 2. Арнольд Кегель.

лита Галли-Курчи была оптимистически настроена, т.к. быстро сказались положительные результаты операции. В многочисленных интервью она отмечала улучшение дыхания и указывала, что исчезло давление и «ощущение картошки в горле», а голос стал свободным — таким, как в молодости [19, 20]. Вскоре она приступила к интенсивным репетициям под руководством своего преподавателя Э. Либлинг (E. Liebling).

16 ноября 1936 г., через 6 лет после приостановления оперной карьеры и 16 месяцев после операции, Амелита Галли-Курчи исполнила на сцене Чикагской оперы партию Мими в опере Пуччини «Богема». Пела она как драматическое сопрано, хотя раньше выступала как колоратурное сопрано. Публика восторженно встречала певицу, как в прежние времена. Однако музыкальные критики были сдержаны и даже суровы в своих оценках, отмечая недостатки в интерпретации роли, «отсутствие верхних нот, признаки нехватки воздуха, невозможность управлять голосом». После этого Галли-Курчи оставила оперную сцену и в течение еще двух лет, до 1938 г., выступала с концертными программами, после чего удалилась на покой. Оценки ее мастерства в этот период были довольно сдержанными, а количество публикаций сокращалось. До 1945 г. она жила в Вествуде, в Калифорнии, и поддерживала дружеские контакты с доктором А. Кегелем. После завершения карьеры она вела уединенный образ жизни и прожила еще 25 лет в маленьком городке Ла Жолла в Калифорнии, где скончалась 26 ноября 1963 г. Ее уход остался в тени, т.к. в эти дни внимание всего мира было приковано к событиям, связанным с убийством американского президента Дж.Ф. Кеннеди.

Далее предстоит ответить, что же явилось причиной/причинами, которые пагубно повлияли на голос и карьеру великой Певицы. К сожалению, как указано выше, не сохрани-

Клінічна лекція

лись медицинские документы с данными об операции, и был ликвидирован сам госпиталь, где она производилась. Отсутствуют также сведения о том, были ли известны хирургу А. Кегелю детали анатомии, топографии гортанных нервов и какие меры он предпринимал по их защите, за исключением контроля голоса во время операции. И, наконец, какие факты были *pro et contra*, которые позволили бы утверждать, что нарушение голоса у Амелиты Галли-Курчи явилось следствием операции на щитовидной железе или было обусловлено какими-то другими моментами.

В пользу связи нарушений голоса с операцией свидетельствует кратковременная осиплость голоса певицы сразу по возвращении в палату и снижение его тональности. Сама А. Галли-Курчи в интервью журналу «Time» отмечала: «...операция привела к некоторому ослаблению моего голоса, и я планирую вернуться в оперу как лирическое сопрано, а не колоратурное» [19]. Транзиторная послеоперационная осиплость могла быть следствием повреждения наружной ветви верхнего гортанного нерва, что привело к сужению диапазона, особенно верхнего голосового регистра. Однако это явление могло быть следствием и незначительной травмы возвратного нерва (растяжение, сдавление отеками тканями). Некоторые специалисты считают, что нарушения голоса после операций на щитовидной железе возможны при сохранении нервов. Причины усматривают в изменениях со стороны экстраларингеального аппарата: травма или пересечение передних мышц, сращения, ограничение вертикального смещения трахеи [21, 22]. Вызывает удивление отсутствие результатов ее специального отоларингологического обследования после операции. Ни в одном из более чем 30 изученных источников эти сведения не обнаружены.

Некоторые квалифицированные отоларингологи, особенно работавшие с вокалистами, склонны выдвигать ряд причин, повлиявших на голос А. Галли-Курчи, помимо операции. Они отмечают, что нередко ограничения голосовых возможностей у певцов становятся заметными в первую очередь им самим задолго до того, как это обнаруживают окружающие. В связи с этим сомнительно, чтобы А. Галли-Курчи не почувствовала этого, что подтверждается высказанной ею возможностью смены амплуа колоратурного сопрано на лирическое.

Заслуживает внимания еще один момент. А. Галли-Курчи поддерживала дружеские отношения с доктором А. Кегелем на протяжении многих лет и не склонна была обвинять его в неудачных последствиях операции. Правда, в одном интервью за год до смерти она заявила, что конец ее карьеры связан именно с операцией на щитовидной железе. Это утверждение находится в противоречии с ее эмоциональными воспоминаниями впечатлениями от эффекта операции, высказываемыми в первые годы. В тот период, скорее всего, за счет восстановления просвета трахеи, устранения ее девиации, чувства давления в области шеи произошло улучшение дыхания, что позволило «удерживать голос» на соответствующем уровне. Показательным было проведенное специалистами сравнение ее голосовых характеристик по данным записей, выполненных в 1917 и 1930 (за 5 лет до операции) годах. Несмотря на высокую технику исполнения, зафиксированную в последних записях, специалисты с уверенностью отмечают изменения голоса великой Певицы типа вышеописанных [13].

Клинически наблюдаемые у А. Галли-Курчи изменения голоса не вполне соответствовали таковым при травме наружной ветви верхнего гортанного нерва. К числу последних относятся утомляемость голоса, его поверхностный характер, придыхание. Обычно в течение 5-6 месяцев они ликвидируются спонтанно или путем компенсации за счет другой связки. Она же пела с достаточным мастерством, но голос становился менее выразительным, суживался диапазон, отмечались некоторые другие погрешности, оценка которых была доступна квалифицированным знатокам. Постепенное снижение вокальных характеристик, происходящее у многих выдающихся певиц на пике карьеры, обычно после 40 лет, может быть обусловлено гормональной перестройкой и менопаузальными морфологическими изменениями связочного аппарата. Описан специфический менопаузальный голосовой синдром, в значительной степени напоминающий клинику повреждения наружной ветви верхнего гортанного нерва [23-25]. Заслуживает внимания еще один момент. Неизвестно, были ли у Певицы явления послеоперационного гипотиреоза и получала ли она заместительную терапию, хотя в течение первого года после операции она поправилась на 6,8 кг. Влияние гипотиреоза на голосовые данные является общеизвестным фактом. Приблизительно подобный случай произошел с бродвейской звездой, певицей Джулией

Эндрюс (J. Andrews), которую в 1997 г. оперировали по поводу узлового зоба. После операции она утратила способность брать высокие ноты, однако проблемы с голосом отмечала еще с начала 90-х годов [26].

Большинство оперных певиц, обладающих колоратурным сопрано, к пятидесяти годам предпочитают отказываться от партий, которые требуют этих голосовых характеристик и более соответствуют исполнительницам младшего возраста. Немногие великие певицы с подобным голосом, такие как Монтсерат Кабалье, Мария Каллас, Аделина Патти, рисковали продолжать выступления на оперной сцене после 50 лет. В свете изложенного можно попытаться объяснить ее повторный менее удачный дебют на оперной сцене в 1936 г. после 6-летнего перерыва. Несмотря на славу, завоеванную в предшествующие годы, на сцену выходила волнуемая, полная, стареющая, 54-летняя женщина, которая в опере Д. Пуччини «Богема» должна была перевоплотиться в юную, влюбленную девушку, умирающую от туберкулеза. Восторженный прием неискушенной публики и прохладная реакция знатоков и музыкальных критиков были вполне объяснимы на фоне происходящих процессов изменений голоса. В подобной ситуации возможным реальным объяснением неудачи могли явиться последствия перенесенной операции на щитовидной железе. К сожалению, объективные клинико-инструментальные данные, которые подтверждали бы повреждение наружной ветви верхнего гортанного нерва, отсутствуют. В то же время данные об его отсутствии базируются преимущественно на ряде патофизиологических предпосылок и даже эмоциональных впечатлениях участников событий.

Таким образом, хотя со времени описываемых событий прошло 80 лет, вопрос остается открытым — было или не было повреждения наружной ветви верхнего гортанного нерва у Амелиты Галли-Курчи, и он вряд ли будет окончательно решен в будущем. Тем не менее, несмотря на свою сомнительную достоверность, эта история должна послужить серьезным уроком и предупреждением для всех, кто оперирует на щитовидной железе: насколько важными и влияющими на судьбу больного являются мероприятия по тщательному сохранению целостности гортанных нервов во время операции. А краткие сведения о великой Певице Амелите Галли-Курчи позволяют еще раз прикоснуться к волшебному и бессмертному миру искусства, но это уже совсем другая история.

Список использованной литературы

1. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve / C. Cernea, A. Ferraz, S. Nishio [et al.] // *Head Neck*. — 1992. — Vol. 14. — P. 380-383.
2. Thirty-eightyear evaluation of a surgical technique to protect the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy / J. Lore, S. Kokocharov, S. Kaufman [et al.] // *Ann. Otol. Rhino Laryngol.* — 1998. — Vol. 107. — P. 1015-1022.
3. External laryngeal nerve in thyroid surgery: recognition and surgical implication / E. Aina, A. Hishman // *ANZ J. Surg.* — 2001. — Vol. 71. — P. 212-214.
4. Post-thyroidectomy superior laryngeal nerve injury / P. Aluffi, M. Policarpo, C. Cherovae [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* — 2001. — Vol. 258. — P. 451-454.
5. Superior laryngeal nerve identification and preservation in thyroidectomy / M. Friedman, P. LoSavio, H. Ibrahim [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2002. — Vol. 128. — P. 296-303.
6. Morton R. Anatomical and surgical consideration of the external branch of the superior laryngeal nerve: a systemic review / R. Morton, P. Whitfield, S. Al-Ali // *Clin. Otolaryngol.* — 2006. — Vol. 31. — P. 368-374.
7. Thyroid surgery: Preventing and managing complications / P. Miccoli, D. Terris, M. Minuto [et al.]. — Seybt. John Wiley and Sons, 2012. — 336 p.
8. Videostroboscopic finding in unilateral superior laryngeal nerve paralysis and paresis / V. Tsai, A. Gelmer, G. Berke [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2007. — Vol. 136. — P. 660-662.
9. Simpson C. Vocal fold paresis: clinical and electrophysiologic features in a tertiary laryngology practice / C. Simpson, E. Cheung, C. Jackson // *J. Voice*. — 2009. — Vol. 23. — P. 396-398.
10. Gough I. Importance of the external laryngeal nerve in thyroid surgery / I. Gough // *ANZ J. Surg.* — 2002. — Vol. 72. — P. 237-238.
11. Brower H., Cooke J. Great Singers on the Art of Singing / New-York: Dover Mineola Publications Inc., 1996. — 154 p.
12. Le Massena C. Galli-Curci's life of song: a biography / Palm Spring CA: Monitor Book Co., 1977. — 280 p.
13. Crookes P. Injury to the superior laryngeal branch of the vagus nerve during thyroidectomy. — In: *The Supreme Triumph of the Surgeon's Art* / Zeiger M., Shen W., Felger E. (eds.): San Francisco, Univ. CA Medical Humanities Press, 2013. — P. 104-116.
14. Amero R. Amelita Galli-Curci: a San Diego Nightingale // [www. Balboapark-history.net/glimpses/curci.htm](http://www.Balboapark-history.net/glimpses/curci.htm).
15. Gulec S. Fable on the superior laryngeal nerve / S. Gulec, J. O'Leary // *Am. Surg.* — 1999. — Vol. 65. — P. 490-492.
16. Kegel A. The health of the school child / A. Kegel // *Can. J. Med. Sur.* — 1931. — Vol. 69. — P. 69-72.
17. Kegel A. The nonsurgical treatment of genital relaxation: use of peritoneometer as an aid in restoring anatomic and functional structure / A. Kegel // *Ann. West Med. Surg.* — 1948. — Vol. 2. — P. 213-216.
18. Kegel A. Stress incontinence of urine: physiologic treatment / A. Kegel // *J. Int. Coll. Surg.* — 1956. — Vol. 25. — P. 487-499.
19. Galli-Curci A. Lets talk about my operation / A. Galli-Curci // *New York Time J.* — 1935. — Sept. 14.
20. Surgeon's knife ... as a baton. Galli-Curci's story of the operation that restored her voice // *Australian Women's Weekly*. — 1935. — Oct. 26.
21. Hong K. Phonatory characteristics of patients undergoing thyroidectomy without laryngeal nerve injury / K. Hong, Y. Kim // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1997. — Vol. 117. — P. 399-404.
22. The functional impact on voice of sternothyroid muscle division during thyroidectomy / L. Henry, N. Solomon, R. Howard [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2008. — Vol. 15. — P. 2027-2033.
23. Abibol J. Sex hormones and female voice / J. Abibol, P. Abibol, B. Abibol // *J. Voice*. — 1999. — Vol. 13. — P. 424-446.
24. The menopause and the female larynx, clinical aspect and therapeutic options: a literature review / E. D'haeseleer, H. Depypere, S. Claeys [et al.] // *Maturitas*. — 2009. — Vol. 64. — P. 27-32.
25. A study of voice changes in various phases of menstrual cycle and in postmenopausal women / A. Raj, B. Gupta, A. Chowdhury [et al.] // *J. Voice*. — 2010. — Vol. 24. — P. 363-368.
26. Tamariz F. Superior laryngeal nerve: identification — preservation / F. Tamariz, A. Rafig, R. Merrell // *Chirurgia*. — 2005. — Vol. 100. — P. 609-612.

(Надійшло до редакції 12.11.2015 р.)

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:

- Конітету 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:

- Национальна академія медичних наук України
- НМАПО імені П. Л. Шуплика
- LMT Компанія LMT

Генеральний партнер: **TOSHIBA** Leading Innovation

КРАЇН

ЕКСПОНЕНТІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

20

350

10 000

WWW.MEDFORUM.IN.UA

50

700

100

НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ДОПОВІДАЧІВ

ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

+ MEDICA EXPO

Міжнародна виставка охорони здоров'я

+ PHARMA EXPO

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

- Терапія
- Акушерство і гінекологія та неонатологія
- Офтальмологія
- Отоларингологія
- Урологія
- Організація і управління фармацією

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Генеральний стратегічний партнер: **ЗАСЛАНСКИЙ**

Генеральний інформаційний партнер: **МЕДИЧНИЙ**

Генеральний інформаційний партнер: **МЕДИЧНИЙ**

Генеральний інформаційний партнер: **Аптека**

Генеральний інформаційний партнер: **medicall sports network**

Генеральний інформаційний партнер: **medicall sports network**

Генеральний інформаційний партнер: **medicall sports network**

3 питань участі у Форумі:

3 питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-16

+380 (44) 206-10-99

@ med@lmt.kiev.ua

@ congress@medforum.in.ua



ТІОГАМА®

меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти

- ★ Оптимальна добова доза 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти у флаконі та таблетці^{1,2}
- ★ Входить у стандарти лікування діабетичної полінейропатії³
- ★ Зменшує оксидантний стрес^{1,2}



Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® таблетки.

Ресстраційне посвідчення № UA/1523/02/01 від 02.09.2013

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТХ A16A X01 **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; 1 таблетка містить α-ліпоєвої кислоти 600 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α-ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бічного ланцюга та кон'югування. Період напіввиведення Тіогами® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** 600 мг α-ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування – 1–4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами® Турбо для інфузій. Надалі слід продовжити прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одночасний прийом їжі не є перешкодою для всмоктування препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази, при мальабсорбції, тобто порушення всмоктування глюкози та галактози. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. Метаболічні порушення: зниження рівня цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме – запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, утруднене дихання. Інші: екзема. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо

Ресстраційне посвідчення № UA/1555/01/01 від 29.07.2014

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ A16A X01. **Діюча речовина:** α-ліпоєва кислота; 50 мл розчину містять 1,2 % меглюмінової сіль α-ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α-ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакологічні властивості.** α-ліпоєва кислота зазнає значних змін при первинному проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α-ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бокового ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® Турбо із сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язку з тим, що α-ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакони слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогами® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування – 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів тіолової кислоти у дозі 600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α-ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату, серцева та дихальна недостатність, гостра фаза інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, дегідратація, хронічний алкоголізм та інші стани, які можуть призводити до лактоацидозу. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. Шавловська О.А. Тіолова кислота: антиоксидантна терапія неврологічних захворювань. РМЖ. Ендокринологія. 2014

2. Галієва О.Р. і співавт. Лікування діабетичної нейропатії. РМЖ. 2005

3. Міщенко Т.С., Романова І.Л. Основні принципи лікування діабетичної полінейропатії. Здоров'я України. 2010

Інформація про лікарський засіб.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко. КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62,

e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua

www.woerwagpharma.kiev.ua



СКОРО В УКРАИНЕ

Для людей, живущих с сахарным диабетом**

Ультра современный инсулин^{1,2}

Для уверенности
в будущем уже сегодня³⁻⁵



БАЗАЛЬНЫЙ ИНСУЛИН
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

ОТ СОЗДАТЕЛЕЙ
ИНСУЛИНА ЛАНТУС®

инсулин гларгин 100 Ед/мл



Стабильный контроль гликемии
24 часа в сутки и дольше⁷⁻⁸



Более низкий риск гипогликемии
в сравнении с инсулином
гларгин 100 Ед/мл^{6, 8, 9}



Уверенность в длительной
кардиоваскулярной безопасности^{8, 9}

* В Украине зарегистрирован как Toujeo SoloStar (Toujeo® SoloStar®).

** Лечение сахарного диабета у взрослых.

1. Toujeo® EU Summary of Product Characteristics, 2015.

2. Toujeo® US Summary of Product Characteristics, 2015.

3. Vi-Jarvinen H, et al. (Poster #946) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

Available from: <http://www.easdiabetesmeeting.org/abstracts/19140>. Date accessed: April 2015.

4. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dom.12472. epub 2015.

5. Bergenstal R, et al. (Poster #249) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

Available from: <http://www.easdiabetesmeeting.org/abstracts/18514>. Date accessed: April 2015.

6. Vi-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3255-3263.

7. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015;38(4): 637-643.

8. Ritzel R, et al. (Poster #963) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.

Available from: <http://www.easdiabetesmeeting.org/abstracts/19058>. Date accessed: April 2015.

9. Gostein HC, et al. New Eng J Med 2012; 367: 319-328.

Информация о препарате Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®). Перестраховочное свидетельство в Украине № UA/14720/01/01 (Тожео СолоСтар), приказ МЗ Украины № 724 от 04.11.2015. Состав***. Действующее вещество: инсулин гларгин: 1 мл раствора содержит инсулина гларгина 10,91 мг, что эквивалентно 300 Ед. инсулина гларгина; 1 шприц-ручка содержит 1,5 мл раствора для инъекций, что эквивалентно 450 Ед. инсулина гларгина. Лекарственная форма. Раствор для инъекций. Фармакотерапевтическая группа. Противодиабетические препараты. Инсулины и аналоги длительного действия для инъекций. Код АТХ A10A E04. Фармакологические свойства***. Инсулин гларгин разработан как аналог инсулина человека, имеющего низкую растворимость в нейтральной среде. Инсулин гларгин полностью растворим в кислой среде (pH = 4) раствора препарата. После введения в подкожные ткани кислый раствор нейтрализуется, что приводит к возникновению преципитата, из которого постоянно высвобождается небольшое количество инсулина гларгина. Самым важным действием инсулина, в том числе инсулина гларгина, является регуляция метаболизма глюкозы. Инсулин и его аналоги снижают уровень глюкозы в крови за счет стимуляции его потребления периферическими тканями, в частности скелетными мышцами и жировой тканью, а также угнетения образования глюкозы в печени. Инсулин подавляет липолиз в адипоцитах и протеолиз, одновременно усиливая синтез белка. Показания. Лечение сахарного диабета у взрослых. Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата. Способ применения и дозы***. Препарат Тожео СолоСтар является базальным препаратом инсулина для введения один раз в сутки, но желательно каждый день в одно и то же время. Схему введения препарата (дозу и время введения) следует подбирать в соответствии с индивидуальным ответом больного на лечение. При необходимости пациенты могут вводить препарат Тожео СолоСтар в интервале до 3 часов до или после их обычного времени введения препарата. Побочное действие***. Гипогликемия, как правило, является наиболее частой побочной реакцией, которая наблюдается при инсулинотерапии. Она возникает, когда доза введенного инсулина превышает потребность в нем. Метаболические и алиментарные расстройства — очень часто (1/10); гипогликемия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей — часто (1/100 — <1/10); липодистрофия: нечасто (1/1000 — <1/100); липодистрофия. Нарушения общего состояния и реакции в месте введения — часто (1/100 — <1/10); реакции в месте инъекционного введения препарата: редко (1/10 000 до <1/1000); отек. Упаковка***. № 1. № 3: по 1,5 мл в картридже, встроеном в одноразовую шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручки в картонной коробке. Иглы в упаковку не включены. Категория отпуска. По рецепту.

*** Информация подана сокращенно. С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению препарата, утвержденной приказом МЗ Украины № 724 от 04.11.2015. Информация для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений, врачей и фармацевтических работников, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Материал предназначен исключительно для специалистов здравоохранения. Перед использованием препарата обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ООО «Санофи-Авентис Украина», Киев, 01033, ул. Жилинская, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01, www.sanofi.ua



Тожео

инсулин гларгин 300 Ед/мл

ПРЕОДОЛЕВАЯ БАРЬЕРЫ КОНТРОЛЯ³⁻⁸