

iEJ[®]

International journal of endocrinology

p-ISSN 2224-0721
e-ISSN 2307-1427



ЗАСЛАВСКИЙ[®]
Издательский дом

www.mif-ua.com

МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ

5(77) • 2016

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

5(77) • 2016

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5

ІНСУЛІН ГЛАРГІН 300 ОД/МЛ ДОДАЮЧИ БАР'ЄРИ КОНТРОЛЮ³⁻⁸

БАЗАЛЬНИЙ ІНСУЛІН НОВОГО ПОКОЛІННЯ

ВІД ТВОРЦІВ ІНСУЛІНУ ЛАНТУС®

ІНСУЛІН ГЛАРГІН 100 ОД/МЛ



- В Україні зареєстрований як Тожео SoloStar (Тожео® SoloStar®).
** Лікування цукрового діабету у дорослих.
1. Тожео зареєстрований у США 25 лютого 2015. <http://www.fda.gov/>
2. Тожео зареєстрований в ЄС 28 квітня 2015. <http://www.ema.europa.eu/ema/>
3. Yli-Jarvinen H. et al. (Poster #946) presented at EASD, Vienna, September 15–19 2014.
Available from: <http://www.easdiivirtualmeeting.org/resources/19180>. Date accessed: April 2015.

Інформація про препарат Тожео SoloStar (Тожео® SoloStar®). Реєстраційне посвідчення в Україні № ІА/14720/01/01 (Тожео SoloStar), наказ МОЗ України № 724 від 08.11.2015. **Склад*****. Діюча речовина: Інсулін гларгін. 1 мл розчину містить інсуліну гларгін у 10.91 мг, що еквівалентно 300 ОД, інсуліну гларгін; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 ОД, інсуліну гларгін. **Лікарська форма**. Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група**. Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ А10АЕ04. **Фармакологічні властивості*****. Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, що має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинений у кислому середовищі (рН = 4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислотний розчин нейтралізується, що призводить до визначення презентації, з якого поступово вивільняється невелика кількість інсуліну гларгін. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгін, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знизують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами і жировою тканиною, а також гліколізу утворення глюкози у печінці.

4. Riddle M.C. et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dom.12472. epub 2015.
5. Bergenstal R. et al. (Poster #945) presented at EASD, Vienna, September 15–19 2014.
Available from: <http://www.easdiivirtualmeeting.org/resources/18574>. Date accessed: April 2015.
6. Yli-Jarvinen H. et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243.

Інсулін протієнтує ліпідів в ацидоцитах та протееолів, однократно покращуючи синтез білка. **Показання**. Лікування цукрового діабету у дорослих. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до діючої речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози*****. Препарат Тожео SoloStar є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожний день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу і час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео SoloStar в інтервалі до 3 годин до або після їх звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції*****. Поклімкми, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну перевищує потребу в ньому. Метаболічні та еліментарні розлади — дуже часто (> 1/10); гіпокліємія. Порухення з боку шлунка та підшкірної клітковини — часто (> 1/100 — < 1/10); аліопертрофія; нечасто (> 1/1000 — < 1/100); аліопетрофія. Порухення з боку серця та реакції у місці введення — часто (> 1/100 — < 1/10); реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко (> 1/1000 до < 1/1000); набряк.

Для людей, які живуть з цукровим діабетом**

Ультра сучасний ІНСУЛІН^{1,2}

Для впевненості
у майбутньому вже сьогодні³⁻⁵



Стабільний контроль глікемії
24 години на добу і довше⁷⁻⁸



Більш низький ризик гіпоглікемії
порівняно з інсуліном
гларгін 100 Од./мл^{6, 8, 9}



Впевненість у тривалій
кардіоваскулярній безпеці^{8, 9}

SAUA.UO.16.04.0177

7. Becker R.H. et al. Diabetes Care 2015; 38(4): 637-643.
8. Pitzel R. et al. (Poster #963) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014.
Available from: <http://www.easdiabetesmeeting.org/resources/18908>. Date accessed:
April 2015.
9. Gerstein H.C. et al. New Eng J Med 2012; 367: 319-328.

Упаковка***: № 1, № 3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручки у картонній коробці. Голки в упаковку не вкленені. Категорія відпуску: За рецептом.

*** Інформація подана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції з медичного застосування лікарського засобу, затвердженій наказом МОЗ України № 724 від 04.11.2015. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений тільки для фахівців охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією з медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Лавентіс Україна», Київ, 01033, вул. Живанська, 48-50а,
тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01, www.sanofi.ua



Тожео

інсулін гларгін 300 (2д/мл)

ДОЛАЮЧИ БАР'ЄРИ КОНТРОЛЮ⁷⁻⁹

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2015

МЕТФОРМІН... – ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ¹

Сіофор® – переможець конкурсу «Панацея» –
«Препарат року 2015»²

- Зменшує продукцію глюкози печінкою³
- Сповільнює всмоктування глюкози в кишечнику³
- Покращує утилізацію глюкози тканинами³
- Понижує рівень загального холестерину, ХС ЛПНЦ та тригліцеридів³
- Покращує активність усіх відомих транспортерів глюкози³



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформін гідрохлорид 500 мг, або 850 мг, або 1000 мг. **Лікарська форма:** Таблетка, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемічні препарати для вжиття всередину. Сіофор®. Код АТХ А10В А02.

Механізм дії: Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

- 1) зменшення продукції глюкози в печінці за рахунок пригнічення глікогеногенезу та гліколізу;
- 2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращення засвоєння глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
- 3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоміцеллярний синтез білка у м'язів за рахунок впливу на білоксинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).

Метформін належить до групи біогенів, що мають антигіперглікемічну активність та сприяють зменшенню рівня глюкози у крові як каша, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукцію інсуліну, тому не спричиняє гіперглікемію.

Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтої та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з інсуліном.

Показання для Сіофору® 1000: Цукровий діабет II типу при неефективності дієтої та фізичного навантаження, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;

- як монотерапію або комбіновану терапію спільно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, особливо з інсуліном для лікування дорослих;

- як монотерапію або комбіновану терапію з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтої та фізичного навантаження.

Протипоказання: Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини.

Діабетичний кетоацидоз, діабетична кома, ниркова недостатність помірного (стадія ІІВ) та тяжкого ступеня або порушення функцій нирок (кліренс креатиніну < 45 мл/хв/1,73 м²). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад дегідратація, тяжкі інфекційні захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоглікемію, наприклад декомпенсована серцева недостатність або дилатативна недостатність, наслідком перенесеної інфаркту міокарда, шок.

Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції: Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самостійно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподілити на 2–3 прийоми і застосовувати від час або після їди. Поглиблене вживання може покращити переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник: Сіофор® 1000 – Берлін Хемі АГ/Менаріні Фан Хейден ГмбХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: Гейсхард Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Тейсштрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник: Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: Гейсхард Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

За детальнішою інформацією зверніться до інструкції для медичного застосування препарату Сіофор, затвердженої наказом МОЗ України № 853 від 14.12.15, Р.Л. № 04/3734/01/03, Р.Л. № 04/3734/01/02, Р.Л. № 04/3734/01/01

1. Адгартсено Х. 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 if Diabetes Care, January 2015.

Vol. 38, S140–S149.

2. Переможець в номінації «Препарат року» в АТС класі А10В цукрового конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі «Панацея», редакція ІІ.

3. Інструкція для медичного застосування препарату.

Інформація про реалізацію лікарського засобу. Інформація для використання у професійній діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

UA_Sio_01_2016_V1_Print.

Дата затвердження до друку: 03.02.2016.

Представництво в Україні – Берлін Хемі АГ/Менаріні Україна ГмбХ-
Адреса: м. Київ, вул. Бериньківська, 20; тел: (044) 494-3358, факс: (044) 494-3359



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії¹⁻⁴
- Широкий вибір доз та форм¹⁻⁴
- Вироблено в Німеччині¹⁻⁴



Інформація про рецептурні лікарські засоби.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 300 ОРАЛЬ, БЕРЛІТІОН® 300 КАПСУЛИ, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ¹⁻⁴. Склад: діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містить етиленадіамінової солі тiоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тiоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етиленадіамінової солі тiоктової кислоти 756 мг, що відповідає 600 мг тiоктової кислоти; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить тiоктової кислоти 300 мг; 1 капсула препарату Берлітiон® 300 капсули містить 300 мг тiоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 600 капсули містить 600 мг тiоктової кислоти. Фармакотерапевтична група: Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. Клінічні характеристики. Показання. Парестезії при діабетичній полінейропатії. Побічні реакції. З боку центральної нервової системи: в окремих випадках спостерігалися зміна або порушення смакових відчуттів, головний біль, прилипи, підвищена пітливість, утруднене дихання, підвищення внутрішньочерепного тиску, загіморочення, судороги, порушення зору та двоїння в очах. У більшості випадків усі вказані прояви минають самостійно. З боку травного тракту: в окремих випадках, при швидкому внутрішньовенному введенні препарату, спостерігалися нудота, блювання, діарея, біль у животі, які минали самостійно. З боку системи кровообігання: в окремих випадках спостерігалися петехіальні кровоизливи у слизові оболонки/шкіру, порушення функції тромбоцитів, гіпокоагуляція, геморагічний висип (пурпура), тромбоцитопенія. Метаболічні порушення: внаслідок поліпшеного засвоєння глюкози в деяких випадках може зникнути рівень цукру в крові, через що можлива поява симптомів, подібних до гіпоглікемії, таких як загіморочення, підвищена пітливість, головний біль, роздуб зору. З боку імунної системи: у подібних випадках спостерігалися шкірні висипання, кропив'янка, свербіж, висипка, в також системні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку. З боку серцево-судинної системи: при швидкому внутрішньовенному введенні можуть спостерігатися біль у ділянці серця, палкірдія, що минають самостійно. Інші. У подібних випадках були повідомлення про реакції у місці введення та слабкість. Категорія відпуску. За рецептом. Виробники. Виробництво «in vivo», пакування, контроль та випуск серії: Ганкер Бер 125, 12489, Берлін, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкції для медичного застосування БЕРЛІТІОН® 300 ОД, РП № UA/6426/01/01 від 18.09.14, № 652, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, № UA/6426/01/02 від 29.03.13, № 254, БЕРЛІТІОН® 300 ОРАЛЬ, РП № UA/6426/03/01 від 12.03.2015 № 138, БЕРЛІТІОН® 300 КАПСУЛИ, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ, РП № UA/6426/02/01, UA/6426/02/02 від 10.10.14, № 715.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД.
2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД.
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу БЕРЛІТІОН® 300 ОРАЛЬ.
4. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 КАПСУЛИ, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ.



Представництво в Україні –
«Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Олтар®

Глімепірид

**Подвійна дія
для надійного
контролю глікемії¹**



UA_Olv_01-2016_V1_Рvnt
Дата затвердження до друку: 09.03.2016.

ОЛТАР® 1 МГ/ОЛТАР® 2 МГ/ОЛТАР® 3 МГ/ОЛТАР® 4 МГ/ОЛТАР® 6 МГ

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить глімепіриду 1 мг, або 2 мг, або 3 мг, або 4 мг, або 6 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікеміюючі препарати, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС А10В В12. **Показання.** Інсулінонезалежний цукровий діабет, якщо тільки дієти, фізичних навантажень і зниження ваги тіла недостатньо для підтримання рівня цукру в крові. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до глімепіриду, до інших препаратів сульфонілсечовини, сульфонамідів або до інших компонентів препарату, інсулінозалежний діабет, діабетична кома, кетозидоз, тяжкі порушення функції нирок або печінки. При тяжких порушеннях функції нирок або печінки хворого необхідно перейти на лікування інсуліном. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза становить 1 мг глімепіриду на добу. Якщо досягається хороший глікемічний контроль, то цю дозу застосовують як підтримуючу. Для різних дозових режимів наявні відповідні дозовані форми препарату. Якщо корекція рівня цукру в крові недостатня, то дозу поетапно підвищують до 2 мг, 3 мг або 4 мг глімепіриду на добу, з інтервалами в 1–2 тижні під контролем рівня цукру у крові. Рекомендована максимальна доза становить 6 мг глімепіриду на добу. Добову дозу препарату приймають одноразово безпосередньо до або під час сніданку або, якщо вона не була прийнята вранці, безпосередньо до або під час основного прийому їжі. Якщо прийом таблетки пропущений, не можна це компенсувати шляхом підвищення дози в наступний прийом. Таблетки ковтати цілими і запивати склянкою води. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, нудота, блювання, діарея, здуття живота, дискомфорт у травному тракті, болі у животі. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Достатніх даних щодо застосування глімепіриду вагітними немає, тому його не слід застосовувати протягом усього терміну. Під час застосування глімепіриду годування груддю треба припинити. **Діти.** Не слід застосовувати глімепірид для лікування дітей у зв'язку з недостатнім досвідом. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробники. Виробництво in bulk, кінцеве пакування, випуск серій: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження. Віа Каппо ді П'іне 67100 Л'Аква (АК), Італія. Контроль серій: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. Виробництво in bulk: УСВ Лімітед, Місцезнаходження. X-17/X-18, 0.1.Д.Ц., Махатма Ганді Удж Нагар, Дубай, Даман 396210, Індія.

Представництво в Україні — представництво «Берлі-Хемі/А.Менаріні Україна ГібХ». Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препаратів Олтар 1, 2, 3 мг та Олтар 4, 6 мг, затверджених наказами МОЗ України № 290 від 20.04.12 та № 159 від 05.03.14, Р. н. № UA/6108/01/01, UA/6108/01/02, UA/6108/01/03, UA/6108/01/04, UA/6108/01/05.

1. Svacina S. Глімепірид — більше чем препарат сульфонілсечовини // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2011. — №5 (37). — С. 32-33.

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний
журнал**

**Международный
эндокринологический
журнал**

**International
journal
of endocrinology**

N^o 5(77), 2016

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних CrossRef, Ulrichsweb Global Serials Directory, Directory of Research Journals Indexing (DRJI), WorldCat, PИHЦ (Science Index), Google Scholar, НБУ ім. В.І. Вернадського, «Джерело», Academic Resource Index (Research Bible), «КіберЛенінка».

Імпакт-фактор PИHЦ 0,064



Міжнародний
ендокринологічний
журнал

№ 5(77) • 2016

DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016
p-ISSN 2224-0721
e-ISSN 2307-1427

Передплатний індекс: 94553

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал
Specialized reviewed
practical-scientific journal of endocrinology



Співзасновники:
Буковинський державний медичний
університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (044) 223-27-42

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
golubnichayan@gmail.com

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних
робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата
наук. Наказ МОН України від 15.04.2014 р. № 455.

Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою Вищого державного навчального
закладу IV рівня акредитації «Буковинський державний
медичний університет» МОЗ України
(23 вересня 2016 р., протокол № 2).

Російською, українською та англійською мовами
Рестраційне посвідчення КВ № 19313-9113ПР.
Видано Державною реєстраційною
службою України 06.09.2012 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 13,49
Тираж 3 000 прим.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел./факс: +38(044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного ендокринологічного
журналу»)

www.mif-ua.com, http://iej.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Адреса реєстрації: пр. Ленінський, 25/126,
м. Донецьк, 83102

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «РІДЖИ»

Вул. Старокиївська, 26а, м. Київ, 04116
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 3790 від 26.05.2010

Головний редактор
Володимир Іванович ПАНЬКІВ

Науковий редактор
Тарас Миколайович БОЙЧУК

Редакційна колегія

Авраменко Т.В. (Київ)	Маньківський Б.М. (Київ)
Бобирьова Л.Є. (Полтава)	Мігченко О.І. (Київ)
Боднар П.М. (Київ)	Олійник В.А. (Київ)
Большова О.В. (Київ)	Пасечко Н.В. (Тернопіль)
Бондаренко В.О. (Харків)	Поворознюк В.В. (Київ)
Вернигородський В.С. (Вінниця)	Пашковська Н.В. (Чернівці)
Власенко М.В. (Вінниця)	Перцева Т.О. (Дніпро)
Генделека Г.Ф. (Одеса)	Полторак В.В. (Харків)
Гончарова О.А. (Харків)	Пристапук О.М. (Київ)
Зелінська Н.Б. (Київ)	Резніков О.Г. (Київ)
Іващук О.І. (Чернівці)	Сергієнко О.О. (Львів)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Сидорчук Л.П. (Чернівці)
Кирилюк М.Л. (Київ)	Сіренко Ю.М. (Київ)
Козаков О.В. (Харків)	Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)
Комісаренко Ю.І. (Київ)	Соколова Л.К. (Київ)
Корпачов В.В. (Київ)	Томашевський Я.І. (Львів)
Кравченко В.І. (Київ)	Тронько М.Д. (Київ)
Кравчун Н.О. (Харків)	Хижняк О.О. (Харків)
Ларін О.С. (Київ)	Черенько С.М. (Київ)
Лучицький Є.В. (Київ)	Юзвенко Т.Ю. (Київ)

Редакційна рада

Аметов О.С. (Москва, Російська Федерація)	Трошина К.А. (Москва, Російська Федерація)
Арістархов В.Г. (Рязань, Російська Федерація)	Шестакова М.В. (Москва, Російська Федерація)
Базарбекова Р.Б. (Алмати, Казахстан)	Prof. Dr. Agaçi F. (Тірана, Албанія)
Валєєва Ф.В. (Казань, Російська Федерація)	Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва)
Вербової А.Ф. (Самара, Російська Федерація)	Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Данилова Л.І. (Мінськ, Білорусь)	Prof. Ferrannini E. (Піза, Італія)
Дєдов І.І. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Holick M.F. (Бостон, США)
Зельцер М.Ю. (Алмати, Казахстан)	Prof. Mascarenhas M.R. (Лісабон, Португалія)
Ісмаїлов С.І. (Ташкент, Узбекистан)	Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Мамедов М.Н. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Nikberg I. (Мельбурн, Австралія)
Мельниченко Г.А. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Radzeviciene L. (Каунас, Литва)
Мірзазаде В. (Баку, Азербайджан)	Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Мохорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)	Prof. Szabolcs I. (Будапешт, Угорщина)
Романчишен А.П. (Санкт-Петербург, Російська Федерація)	Prof. Taton J. (Варшава, Польща)
Свириденко Н.Ю. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
	Prof. Zgliczynski S. (Варшава, Польща)

Відповідальний секретар Іван Іванович ПАВЛУНИК

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2016
© Заславський О.Ю., 2016

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Юбилей

- До ювілею засновника та видавця
«Міжнародного ендокринологічного журналу»
Олександра Юрійовича Заславського..... 7

Страничка редактора

- Звернення головного редактора 8

Оригинальные исследования

- Саенко Я.А., Зак К.П., Попова В.В., Семионова Т.А.*
Лейкоцитарный состав и иммунофенотип
лимфоцитов крови у женщин, больных
сахарным диабетом 2-го типа, с ожирением 13
- Поворозник В.В., Синенький О.В., Балацька Н.І.,
Синенька М.Ю.*
Дефіцит та недостатність вітаміну D серед
населення Львівської області 20
- Паньків В.І.*
Вплив комбінованої терапії метформіном
продовженої дії і глімепіридом
на вуглеводний і жировий обмін у хворих
на цукровий діабет 2-го типу..... 27
- Кияк Ю.Г., Кияк Г.Ю., Барнетт О.Ю.*
Специфічність діабетичної кардіоміопатії
за наявності коморбідних серцево-судинних
захворювань: клініко-ультраструктурні
дослідження 33
- Большова О.В., Ткачова Т.О., Вишневецька О.А.,
Малиновська Т.М.*
Рівні аполіпопротеїнів А1 і В у сироватці крові
та їх співвідношення у молодих дорослих
із соматотропною недостатністю в динаміці
терапії рекомбінантним гормоном росту..... 39
- Болгарська С.В., Пономаренко О.В.*
Нові методи лікування трофічних уражень
нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет 45
- Венцківська І.Б., Аксьонова А.В., Юзвенко Т.Ю.*
Роль показників ліпідограма протягом
вагітності в прогнозуванні ризику розвитку
пreeклампсії..... 51
- Луценко Л.А.*
Лабораторная диагностика и ведение
гестационного сахарного диабета
на современном этапе..... 57

Jubilee

- To the Jubilee of the Founder and Editor
of «International Journal of Endocrinology»
Oleksandr Yuriyovych Zaslavskyi 7

Editor's Page

- Appeal of Editor-in-Chief..... 8

Original Researches

- Saienko Ya.A., Zak K.P., Popova V.V., Semionova T.A.*
Leukocyte Composition and Immunophenotype
of the Blood Lymphocytes in Women
with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity..... 13
- Povoroznyuk V.V., Synenky O.V., Balatska N.I.,
Synenka M.Yu.*
Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Lviv
Region Residents 20
- Pankiv V.I.*
Effect of Combination Therapy with Extended-
Release Metformine and Glimepiride
on Carbohydrate and Lipid Metabolism in Patients
with Type 2 Diabetes Mellitus..... 27
- Kyyak Yu.H., Kyyak H.Yu., Barnett O.Yu.*
Specifics of Diabetic Cardiomyopathy
in the Cases of Concomitant Cardiovascular
Diseases: Clinical and Ultrastructural
Examinations 33
- Bolshova O.V., Tkachova T.O., Vyshnevskaya O.A.,
Malynovska T.M.*
The Levels of Apolipoproteins A1 and B in the
Blood Serum and Their Ratio in Young Adults
with Growth Hormone Deficiency in the Dynamics
of Recombinant Growth Hormone Therapy 39
- Bolgarska S.V., Ponomarenko O.V.*
New Methods of Treatment for Trophic Lesions of the
Lower Extremities in Patients with Diabetes Mellitus 45
- Ventskovskaya I.B., Aksionova A.V., Yuzvenko T.Y.*
The Role of Lipidogram Parameters during
Pregnancy in the Prediction of Preeclampsia
Development 51
- Lutsenko L.A.*
Laboratory Diagnosis
and Management of Gestational Diabetes
at the Present Stage 57

Мазур О.О., Плаксивий О.Г., Пашковська Н.В., Білоока І.О.

Стан мікробіоти порожнини товстого кишечника у хворих на цукровий діабет 1-го типу залежно від тяжкості клінічного перебігу 61

Клиническая диабетология

Мокрій В.Я., Зяблицев С.В., Кришталь М.В.

Особливості формування окисного стресу у хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від тривалості захворювання та статі 67

Вергун А.Р., Красний М.Р., Чуловський Я.Б., Вергун О.М., Мощинська О.М.

Пролежні м'яких тканин у хворих на цукровий діабет 2-го типу: клінічні стратегії, показники інсулінорезистентності та аспекти комплексного лікування 72

Клиническая тиреодология

Паньків І.В.

Вплив призначення вітаміну D на рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази у хворих на гіпотиреоз аутоімунного генезу 78

Вернигородський В.С., Власенко М.В., Фетісова Н.М., Вернигородська М.В., Костенко І.М., Мельничук Л.П.

Динаміка інвалідності хворих на гіпотиреоз у Вінницькій області за період 2013–2015 рр. 83

Опыт работы

Нікберг І.І.

Перебування хворого на діабет у лікарні з приводу супутнього захворювання (корекція інсулінотерапії та деякі інші питання) 88

Материалы конференции

Наталія Купріненко

Проблеми дефіциту та недостатності вітаміну D в українській та португальській популяціях: основні питання 90

Страницы истории

Резников А.Г.

Фредерик Бантинг и открытие инсулина (к 75-летию со дня трагической гибели) 99

Официальная информация

VIII Міжнародний медичний форум — вибір лідерів галузі охорони здоров'я 103

Рецензии

Монографія «Метаболічний синдром і гіпотиреоз: патогенетичні взаємозв'язки, діагностика, лікування» 106

Памяти ученого

Пам'яті Олександра Максимовича Приступюка 108

Вниманию авторов 110

Медицинская книга 112

Анкета читателя 116

Мазур О.О., Плаксыви О.Н., Пашковская Н.В., Білоока І.О.

State of the Large Intestine Microbiota in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Depending on the Severity of Clinical Course 61

Clinical Diabetology

Mokrii V. Ya., Zhablytsev S. V., Kryshchal M. V.

Features of Oxidative Stress Formation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Depending on the Disease Duration and Gender 67

Vergun A. R., Krasnyi M. R., Chulovsky Ya. B. I., Vergun O. M., Moshchynska O. M.

Decubitus Ulcers of Soft Tissues in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Strategies, Insulin Resistance Indicators, Comprehensive Treatment Aspects 72

Clinical Thyroidology

Pan'kiv I. V.

Impact of Vitamin D Supplementation on the Level of Thyroid Peroxidase Antibodies in Patients with Autoimmune Hypothyroidism 78

Vernigorodsky V. S., Vlasenko M. V., Fetisova N. M., Vernigorodskaya M. V., Kostenko I. M., Melnichuk L. P.

Dynamics of Disability of Patients with Hypothyroidism in Vinnytsia Region in 2013–2015 83

Operational Experience

Nickberg I. I.

Hospitalization of Diabetic Patient due to Comorbidity (Correction of Insulin Therapy and Other Issues) 88

Proceedings of the Conference

Nataliia Kuprinenko

Vitamin D deficiency and insufficiency in Ukrainian and Portuguese population: key highlights 90

Historical Page

Reznikov A. G.

Frederick Banting and Insulin Discovery (75th Anniversary of Tragic Death) 99

Official Information

VIII International Medical Forum is a Choice of the Leaders in Public Health 103

Reviews

Monograph «Metabolic Syndrome and Hypothyroidism: Pathogenic Relations, Diagnosis, Treatment» 106

In Memory of the Scientist

In Memory of Oleksandr Maksymovych Prystupiyuk 108

Information for Authors 110

Medical book 112

Reader's questionnaire 116

ДО ЮВІЛЕЮ ЗАСНОВНИКА ТА ВИДАВЦЯ «МІЖНАРОДНОГО ЕНДОКРИНОЛОГІЧНОГО ЖУРНАЛУ» ОЛЕКСАНДРА ЮРІЙОВИЧА ЗАСЛАВСЬКОГО



Редакційна рада і колектив редакції «Міжнародного ендокринологічного журналу» щиро вітають шановного Олександра Юрійовича Заславського з 50-літтям!

Завдяки його невтомній енергії в Україні створене й успішно працює видавництво професійної медичної літератури Видавничий дім «Заславський». Лікарі мають доступ до найновішої медичної інформації, а видання стають надійними помічниками в наданні допомоги хворим.

Хочеться сказати чимало теплих і хороших слів цій прекрасній, добрій людині, неординарній особистості. Талант, душевна щедрість ювіляра проявляються і в його стосунках з колегами та друзями. Разом з ним приємно подорожува-

ти, відкривати для себе незвідані й неповторні куточки України та світу. Наше спільне фото — з прекрасного, дивовижного високогірного озера Марічейка в Карпатах, звідусіль оточеного густим смерековим лісом.

Бажаємо Вам, Олександрє Юрійовичу, подальших творчих успіхів, нових ідей та їх реалізації, безперервного позитивного потоку подій, невичерпної наснаги для нових звершень, любові оточуючих, радості та всього найкращого!

*Від імені колективу редакції
«Міжнародного ендокринологічного журналу»
головний редактор,
професор В.І. Паньків ■*

ВІД РЕДАКТОРА



Розпочнемо з чергової обіцянки Міністерства охорони здоров'я України стосовно запровадження страхової медицини. 15 липня 2016 року на колегії МОЗ була заслухана Концепція побудови національної системи охорони здоров'я України. Замість того щоб провести давно обіцяну українцям реформу охорони здоров'я, МОЗ поки лише роздумує над її проектом. Кожен новий очільник відомства вважає за свій обов'язок переробити напрацювання попередників. Однак всі ці проекти за останні роки залишилися лише декларацією. Але й це не зупиняє чиновників від розробки нової концепції реформи. У ній МОЗ знову обіцяє українцям чимало покращань у системі охорони здоров'я, традиційно забуваючи про конкретику. Новий проект — Концепція побудови нової національної системи охорони здоров'я України — новизною ідеї не відрізняється. Вкотре йдеться про страхову медицину, реформу фінансування охорони здоров'я, визначення гарантованого пакета медичної допомоги, забезпечення автономії медичних установ, а також підвищення доступності ліків для населення за рахунок часткового відшкодування з держбюджету цін на ліки в аптеках. При цьому в концепції реформи МОЗ не згадано про конкретні терміни її реалізації. Єдина дата, вказана в документі, — 2020 рік. До цього моменту чиновники розраховують завершити реформу охорони здоров'я.

Але є в новій концепції ідеї, які до цього не пропонувалися. Так, для покращання ситуації в галузі плану-

ється направляти надходження від податків на цільове фінансування лікарень і поліклінік. Зокрема, до переліку підакцизних товарів разом з алкоголем і тютюном пропонується внести сіль (такий збір українці платили ще в XIX ст.). Крім того, МОЗ обіцяє оптимізувати мережу амбулаторій, районних лікарень і поліклінік, створивши госпітальні округи. На сьогодні в кожному районі області функціонує лікарня. Після реформи надавати спеціалізовану медичну допомогу людям відразу з декількох районів будуть лише у багатопрофільній лікарні інтенсивного лікування. Але при цьому районні лікарні ліквідовані не будуть, їх перепрофілюють на лікування нескладних захворювань. Для повноцінної роботи нової моделі буде створена ефективна система надання швидкої допомоги. Як і раніше, МОЗ обіцяє пропагувати здоровий спосіб життя, посилити профілактику захворювань і створити систему оперативного реагування на епідемії.

Усе це, на думку чиновників, призведе до істотного скорочення рівня смертності українців (після проведення реформи МОЗ розраховує, що дитяча смертність знизиться на 17 %, а число летальних випадків внаслідок серцево-судинних захворювань і травм — на 25–30 %). Джерел фінансування реформи буде декілька: державний і місцевий бюджети, а також кошти міжнародних фінансових організацій та іноземних донорів (однак у тексті концепції відсутні будь-які розрахунки витрат на реформу).

З приходом нового керівництва МОЗ, мабуть, слід очікувати на проект ще однієї концепції. Призначення американки на цю посаду стало для багатьох несподіванкою і не могло не викликати неоднозначної реакції в українському суспільстві (українські професіонали, яким можна було б довірити МОЗ, просто не хочуть очолювати це відомство, прекрасно усвідомлюючи, що на них там чекає, і не бажаючи бути ширмою).

Сьогодні в медицині як ніколи потрібна стабільна команда з чітким, зрозумілим планом дій. На думку в.о. міністра У. Супрун, зміни медичної системи України мають розпочатися з посилення ролі лікарів первинної допомоги, створення нової парамедичної служби, превентивної медицини, національного медичного страхування, покращення медичної освіти, ліцензування фахівців у галузі охорони здоров'я, визнаних на міжнародному рівні стандартів надання медичної допомоги та догляду, точного й повного збору інформації — створення національного реєстру пацієнтів та медичної інформації з електронними медичними записами. Загалом бачення У. Супрун щодо реформування системи охорони здоров'я не є новим. Подібні ідеї неодноразово було озвучено попередніми очільниками МОЗ, однак досі нікому з них не вдалося втілити їх у життя. Чи вдасться це новому керівництву МОЗ України, побачимо згодом. Не виключено, що на Україну очікує досить серйозна модернізація вітчизняної медицини. З огляду на її нинішній стан агонії — це буде вкрай вчасно.

З новин ендокринології відзначимо появу в серпні 2016 року нових рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації (АТА) «Діагностика і менеджмент гіпертиреозу та інших причин тиреотоксикозу». Нові рекомендації АТА на основі доказової медицини вказують на нові парадигми лікування хворих із синдромом гіпертиреозу загалом і під час вагітності, з чіткими показаннями до операції. Зазначено, що термін «тиреотоксикоз» стосується клінічного стану, зумовленого підвищеною дією тиреоїдних гормонів, а гіпертиреоз розглядається як форма тиреотоксикозу внаслідок підвищеного синтезу й секреції гормонів щитоподібною залозою (ЩЗ). У США гіпертиреоз спостерігається приблизно в 1,2 % популяції, його основною причиною є хвороба Грейвса. В Україні традиційно використовується термін «дифузний токсичний зоб» (ДТЗ), не позбавлений певних недоліків. По-перше, він характеризує лише макроскопічні (дифузний зоб) і функціональні (токсичний зоб) зміни щитоподібної залози, що не вважається обов'язковим для хвороби Грейвса. З одного боку, іноді збільшення ЩЗ відсутнє, з іншого — воно не завжди дифузне. Крім того, дифузне збільшення ЩЗ у поєднанні з тиреотоксикозом трапляється й при інших її захворюваннях. Використання ширшого терміна «хвороба», а не просто «токсичний зоб», більш виправдане, оскільки він більшою мірою підкреслює системність автоімунного процесу. До того ж майже в усьому світі використовується термін «хвороба Грейвса», а в німецькомовних країнах — «хвороба Базедова». Але повернемося до нових

американських рекомендацій. На початковому етапі слід встановити етіологію тиреотоксикозу на підставі гормонального дослідження, визначення рівня антитіл до рецептора тиреотропного гормону (ТТГ), оцінки тиреоїдного кровотоку шляхом ультразвукового дослідження залози (у відомих рекомендаціях 2011 року вказувалося лише на визначення поглинання радіоактивного йоду). Нові настанови підкреслюють необхідність більш широкого використання рівня антитіл до рецептора ТТГ як для діагностики, так і для визначення динаміки результатів терапії ДТЗ чи його ремісії, з рекомендацією контролювати рівень антитіл через 12 і 18 місяців відповідного лікування для визначення подальшої тактики.

У вагітних жінок нові настанови закликають до визначення рівня антитіл до рецептора ТТГ впродовж першого триместру незалежно від методу попереднього лікування тиреотоксикозу. При підвищеному титрі радять повторити аналіз у 18–22 тижні вагітності. За умов позитивного титру антитіл у третьому триместрі рекомендується обстеження новонародженого для виключення можливого гіпертиреозу. Документ 2011 року радив контролювати рівень антитіл до рецептора ТТГ лише один раз у другому триместрі.

У минулому у США рекомендувалося припинити тиреостатичну терапію в період від 12 до 18 місяців, і якщо в пацієнта не досягалася ремісія, проводили тиреоїдектомію або лікування радіоактивним йодом. Ця порада передусім ґрунтувалася на потенційній небезпеці виникнення серйозних побічних ефектів лікарських засобів, зокрема агранулоцитозу та уражень печінки. У той же час медикаментозна тиреостатична терапія в країнах Європи та Азії проводилася більш тривалий час. За останні роки встановлено, що зазначені ускладнення медикаментозної терапії ДТЗ здебільшого трапляються саме в перші 180 днів лікування. Віддалені ризики тиреостатичної терапії не підтверджуються результатами поточних досліджень. Крім того, в окремих дослідженнях встановлена безпека тривалого (до 10 років) використання тиреостатичних препаратів.

У нових рекомендаціях все ще пропонується радикальне лікування (тиреоїдектомія або використання радіоактивного йоду) як вибір для пацієнтів, які не досягли ремісії в період від 12 до 18 місяців. Однак і продовження медикаментозного тиреостатичного лікування відтепер також рекомендується на розгляд пацієнта. Якщо пацієнт надає перевагу медикаментозному лікуванню, його слід продовжувати за відсутності надійних контраргументів (це не стосується жінок репродуктивного віку). Навіть при вузловому токсичному зобі, при якому важко досягнути ремісії, нові рекомендації пропонують використання анти-тиреоїдних препаратів як вибір пацієнта. Цікаво, що 2011 року лише 41 % тиреоїдологів у США віддавали перевагу тривалому застосуванню тиреостатичних препаратів порівняно з 86 % у Європі. З іншого боку, 59 % спеціалістів у США вважали, що раннє радикальне лікування (тиреоїдектомія або радіоактивний йод)

є найкращим підходом для пацієнтів з ДТЗ порівняно з лише 14 % у Європі.

Менеджмент гіпертиреозу у вагітних жінок і при плануванні вагітності залишається клінічною загадкою. Інформація стосовно тератогенності як метимазолу, так і пропілтіоурацилу неоднозначна. Загалом нові настанови 2016 року радять застосовувати метимазол у більшості пацієнтів, які використовують медикаментозну тиреостатичну терапію ДТЗ, за винятком першого триместру вагітності, коли доцільніше призначення пропілтіоурацилу. Однак у 2011 році американська Food and Drug Administration вказала на ризик використання пропілтіоурацилу щодо виникнення печінкової недостатності. Нові дані з Данського реєстру здоров'я вказують, що використання пропілтіоурацилу в першому триместрі вагітності також супроводжувалося зростанням частоти природжених дефектів плода на 2,3 %. Зазначається, що в жінок на тлі прийому як пропілтіоурацилу, так і метимазолу впродовж вагітності спостерігалася більш висока частота природжених дефектів плода. Зважаючи на відсутність вірогідних даних менеджменту жінок з ДТЗ, які добре компенсовані на тлі прийому метимазолу й планують вагітність, експерти рекомендують чотири рівноцінні варіанти: радикальна терапія (тиреоедектомія, радіоактивний йод) до вагітності; переведення хворих на пропілтіоурацил перед плануванням вагітності; переведення на пропілтіоурацил з моменту діагностики вагітності; спробувати відмінити медикаментозне лікування вже з моменту настання вагітності, щотижнево контролюючи функціональний стан ЩЗ аж до повного завершення органогенезу плода.

Як бачимо, і в нових настановах залишаються проблемні питання. У цій ситуації можливі лише індивідуальний підхід до пацієнтки, співпраця й взаєморозуміння лікаря й пацієнтки, обґрунтований вибір методу лікування з урахуванням усіх переваг і ризиків. Одна можлива альтернатива згадується в нових настановах (але не пропонується як рекомендація через недостатню доказову базу). Ідеться про використання звичайного йодиду калію, який на початку ХХ століття застосовували для лікування ДТЗ. Лише в одному японському ретроспективному дослідженні за участю 283 вагітних встановлено, що хоча призначення йодиду калію не сприяло стабільному контролю функції ЩЗ, як при вживанні метимазолу, його використання в першому триместрі було асоційоване з вірогідно нижчою частотою природжених дефектів (1,53 проти 4,14 %). Однак це лише одне дослідження, що не дозволяє зробити остаточних висновків.

Інші вагомні зміни в американських рекомендаціях 2016 року стосуються необхідності визначення рівня кальцію та вітаміну D у сироватці крові перед проведенням тиреоедектомії з приводу ДТЗ. При встановленні недостатності чи дефіциту вітаміну D вперше рекомендується впродовж двох тижнів до оперативного втручання призначення препаратів кальцію і вітаміну D з метою профілактики післяопераційної гіпокальціємії.

Вітання читачам з німецького містечка Кохем на берегах ріки Мозель!

Що не дає людині стояти на місці й засмучуватися передчасно — це відчуття безмежного оптимізму, і добре, якщо воно у вас збереглося після подорожі німецькою землею Північний Рейн — Вестфалія. Тільки в такому випадку ніякого смутку з приводу візиту в Гельзенкірхен не виникне, хоча певний осад залишиться. Зрештою, тільки особистий досвід дозволяє сформулювати остаточне враження про будь-яке місце на земній кулі, нехай воно навіть зовсім не збігається з думками інших людей.

У подорожах не варто нічого порівнювати: ні ціни, ні чистоту, ні якість життя, ні транспорт. Слід лише знайомитися з життям інших і знаходити те, чого ти можеш у них навчитися. Подорож — завжди пригода. Відомий американський письменник і художник Генрі Міллер писав, що краще відкрити для себе незнайому церкву, про яку раніше ніхто не чув, ніж відправитися в Рим і почувати себе зобов'язаним відвідати Сикстинську капелу. Потрібно і туди зайти, але спочатку поблукати провулками, відчути свободу й знайти те, про що ти сам ще нічого не знаєш і що, можливо, змінить твоє життя.

Крім всесвітньо відомих курортів і популярних туристичних місць, у світі існують зовсім непомітні куточки, здатні зачарувати й залишити в мандрівників особливі враження. Одноденна подорож у Кохем і стала такою приємною несподіванкою.

Отже, Кохем, містечко зовсім невелике, але навіть його милозвучна назва ніби натякає, що в цьому мінімалізмі щось є. Що було відомо до поїздки: Кохем на Мозелі — улюблене місце відпочинку німців у вихідні. Мозель — не надто широка швидка ріка, що звивається навколо невеликих гір. На вершинах гір неодмінно можна побачити середньовічні замки, а залізниця раз у раз перекидається мостами з одного берега на інший, пронизуючи затишні й акуратні містечка. Це й притягує сюди численних шанувальників спокійного релаксу в чудовій атмосфері.

Кохем — це передусім його символ — імперський замок Райхсбург із тисячолітньою історією. Панорамний вид, що відкривається на північну частину долини Мозеля, ясно показує важливу стратегічну позицію замку, який велично височіє над містом. У Кохемі все в гармонії між собою: і вода, і пагорби, і зелень виноградників, і затишні будиночки. Долина ріки Мозель вважається наймальовничішим і найромантичнішим річковим пейзажем у світі.

З побажаннями читачам мріяти лише в правильному напрямку, адже мрії збуваються, і пам'ятати, що найкращий час — це той, у якому довелося жити. Найкращий — оскільки єдино можливий.

Головний редактор
професор Володимир Іванович Паньків ■



Якщо людський, то ІНСУМАН*

ІНСУМАН^{*}

ІНСУЛІН ЛЮДИНИ

3 гарантією якості Санофі¹

Локального виробництва¹

За доступною ціною²

3 оптимальними формами випуску³



Флакони по 5 мл



Картриджі по 3 мл



AllStar™ – шприц-ручка багаторазового використання від «Санофі»³

* В Україні зареєстровані лікарські форми: Інсуман Базал⁴, Інсуман Комб 25⁵ та Інсуман Репід⁶.

** Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

1. РП № UA/9529/01/01 (Інсуман Базал⁴), UA/9530/01/01 (Інсуман Комб 25⁵), UA/9531/01/01 (Інсуман Репід⁶). Наказ МОЗ України № 241 від 02.04.2014.

2. Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби МОЗ України станом на 25.12.2014. http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_prices_drugs/.

3. Інструкція із застосування AllStar™, шприц-ручка багаторазового використання.

Коротка інформація про препарат Інсуман Базал⁴.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9529/01/01 (Інсуман Базал⁴). Наказ МОЗ України № 241 від 02.04.2014.

Склад⁴**. Активна речовина: інсулін людини; 1 мл суспензії містить 100 МО інсуліну людини.

Фармакотерапевтична група. Протидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги середньої тривалості дії. Код А10AC01.

Показання. Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії.

Противопозакання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Інсуман Базал⁴ забороняється вводити внутрішньовенно, а також за допомогою інфузійних насосів. Гіпоглікемія.

Побічні реакції⁴**. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішим побічним ефектом, що спостерігається під час інсулінотерапії. Тяжкі напади гіпоглікемії, особливо якщо вони виникають неодноразово, можуть стати причиною ураження нервової системи. Тривала або тяжка гіпоглікемія може становити загрозу для життя хворого.

Коротка інформація про препарат Інсуман Комб 25⁵.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9530/01/01 (Інсуман Комб 25⁵). Наказ МОЗ України № 241 від 02.04.2014.

Склад⁵**. Активна речовина: інсулін людини; 1 мл суспензії містить 100 МО інсуліну людини.

Фармакотерапевтична група. Протидіабетичні засоби. Комбінація інсулінів короткої та середньої тривалості дії. Код А10AD01.

Показання. Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії.

Противопозакання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Інсуман Комб 25⁵ забороняється вводити внутрішньовенно, а також за допомогою інфузійних насосів. Гіпоглікемія.

Побічні реакції⁵**. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішим побічним ефектом, що спостерігається під час інсулінотерапії. Тяжкі напади гіпоглікемії, особливо якщо вони виникають неодноразово, можуть стати причиною ураження нервової системи. Тривала або тяжка гіпоглікемія може становити загрозу для життя хворого.

Коротка інформація про препарат Інсуман Репід⁶.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9531/01/01 (Інсуман Репід⁶). Наказ МОЗ України № 241 від 02.04.2014.

Склад⁶**. Активна речовина: інсулін людини; 1 мл розчину містить 100 МО інсуліну людини.

Фармакотерапевтична група. Протидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги короткої дії. Код А10AB01.

Показання. Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії, гіперглікемічна кома та кетоацидоз, стабілізація стану хворого на цукровий діабет перед, під час та після проведення хірургічного втручання.

Противопозакання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Інсуман Репід⁶ забороняється вводити за допомогою зовнішніх або імплантованих інсулінових насосів або перистальтичних насосів, що мають силіконової трубки. Гіпоглікемія.

Побічні реакції⁶**. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішим побічним ефектом, що спостерігається під час інсулінотерапії. Тяжкі напади гіпоглікемії, особливо якщо вони виникають неодноразово, можуть стати причиною ураження нервової системи. Тривала або тяжка гіпоглікемія може становити загрозу для життя хворого.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

SMU.H.UA.16.07.0064

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01, www.sanofi.ua.

ТОВ «Фарма Лайф». Львів, 79040, вул. Данила Апостола, 2, тел.: +380 (32) 297 16 88, факс: +380 (32) 297 16 29, www.phlife.com.ua

SANOFI

PharmaLife
FARMACEUTICALS ROMANIA

УДК 616.376-008.64:616-056.52:616:15

DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78748

САЕНКО Я.А., ЗАК К.П., ПОПОВА В.В., СЕМИОНОВА Т.А.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

ЛЕЙКОЦИТАРНЫЙ СОСТАВ И ИММУНОФЕНОТИП ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА, С ОЖИРЕНИЕМ

Резюме. Введение. Существует мнение, что изменения некоторых показателей естественного и адаптивного иммунитета у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с избыточной массой тела обусловлены сопровождаемым ожирением, так как жировая ткань является мощным секреторным органом, который продуцирует многие цитокины, особенно адипокины, оказывающие ключевую роль в различных иммунных реакциях. Известно, что уровень главных адипокинов, регулирующих жировую ткань, в периферической крови (ПК) человека определяется с учетом полового диморфизма. **Цель исследования** — выяснение вопроса о том, в какой мере наблюдаемые изменения лейкоцитарного состава и иммунофенотипа лимфоцитов крови при СД 2-го типа у женщин обусловлены ожирением ввиду значительного полового различия в секреции ряда адипокинов, участвующих в контроле функции иммунной системы. **Материалы и методы.** Обследованы 24 женщины с впервые выявленным СД 2-го типа в возрасте от 40 до 65 лет, которые были разделены на две подгруппы: первую — с индексом массы тела (ИМТ) < 25 кг/м² и вторую — с ИМТ ≥ 30 кг/м². Общее число лейкоцитов в ПК подсчитывали с помощью гематологического анализатора. Лейкоцитарную формулу определяли в мазках ПК на 200 клеток, окрашенных по Паппенгейму. Поверхностные антигены лимфоцитов против мембранных антигенов: CD3, CD4, CD8, CD20 и CD56 — метили моноклональными антителами, маркированными флуоресцеин-изотиоцианатом или фикоэритрином. **Результаты.** Повышение общего количества лейкоцитов в ПК пациентов с ожирением более значительно, чем у больных с нормальным ИМТ, т.е. 23,1 % против 14,5 % ($p < 0,05$). Самый высокий лейкоцитоз наблюдался у больных СД 2-го типа с ожирением и в среднем достигал $7,61 \times 10^9$ /л. В подгруппе здоровых и больных женщин с нормальной массой тела абсолютное количество сегментоядерных нейтрофилов в ПК у пациенток с СД 2-го типа по отношению к таковому у нормогликемических женщин было увеличено в среднем на 20,3 %, а у тучных женщин такое соотношение составляло 29,1 % ($p < 0,05$). Абсолютное количество моноцитов в ПК у этих подгрупп было еще более увеличенным: соответственно в среднем на 59,2 % у худых ($p < 0,05$) и на 64 % у тучных женщин ($p < 0,05$). У большинства женщин с впервые выявленным СД 2-го типа и нормальными показателями величины массы тела отмечается только незначительное и статистически недостоверное повышение абсолютного количества CD4+ и CD8+ Т-клеток. У большинства больных СД 2-го типа с ожирением отмечалось статистически достоверное повышение абсолютного количества естественных клеток-киллеров (CD56+-клетки) в ПК. **Выводы.** У женщин, больных СД 2-го типа, с ожирением отмечается более значительное изменение лейкоцитарного состава (увеличение числа нейтрофилов и моноцитов) и иммунофенотипа лимфоцитов крови (увеличение числа CD4+ Т-клеток и CD56+-клеток), чем у женщин, страдающих СД 2-го типа с нормальным ИМТ, что указывает на более выраженное у них хроническое низкоградиентное воспаление и объясняет причину более тяжелого течения заболевания СД 2-го типа при ожирении. Полученные результаты сопоставимы с последними данными о том, что эффективность некоторых пероральных сахароснижающих средств, в частности метформина, во многом обусловлена их противовоспалительным действием.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, иммунитет, лейкоцитарный состав крови, иммунофенотип лимфоцитов.

Адрес для переписки с авторами:

Саенко Яна Андреевна

E-mail: y.saenko1981@gmail.com

© Саенко Я.А., Зак К.П., Попова В.В., Семионова Т.А., 2016

© «Международный эндокринологический журнал», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

Работа выполнена в рамках НИР «Изучение прогностического значения динамики клинико-иммунологических показателей у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа, на ранних стадиях развития заболевания».

Введение

Согласно современным представлениям, сахарный диабет (СД) 2-го типа является хроническим, полисистемным гетерогенным заболеванием воспалительной природы [15, 16]. Этиология и патогенез СД 2-го типа весьма сложны и еще недостаточно изучены. Считают, что факторы риска СД 2-го типа включают в себя ассоциацию генетической предрасположенности, инсулиновой резистентности, дисфункции бета-клеток и воздействия внешней среды (снижение физической активности, стиль жизни, избыточное и нездоровое питание, ожирение, стресс) [6, 20]. Особое внимание уделяется таким факторам риска, как наличие избыточной массы тела или ожирение у человека, которые рассматриваются сейчас как один из видов воспаления, иногда обозначаемого как низкоградиентное (low grade) [21]. Недавно рядом патологов при исследовании поджелудочной железы человека было обнаружено, что у больных СД 2-го типа наблюдается выраженное воспаление преимущественно в панкреатических островках Лангерганса [24].

Информация о роли иммунной системы в патогенезе СД 2-го типа, особенно сопровождаемого избыточной массой тела или ожирением, пока весьма незначительна и неоднозначна. Высказывается мнение, что описываемые изменения некоторых показателей естественного и адаптивного иммунитета у больных СД 2-го типа с избыточной массой тела обусловлены во многом не столь самим заболеванием сахарным диабетом, сколько сопровождаемым ожирением, так как в настоящее время твердо установлено, что жировая ткань (ЖТ) является мощным секреторным органом, который продуцирует многие цитокины, особенно адипокины (лептин, адипонектины и др.), играющие ключевую роль в различных иммунных реакциях [19, 32].

Вместе с тем показано, что уровень главных адипокинов, регулирующих ЖТ (лептина и адипонектина), в периферической крови (ПК) человека определяют с учетом полового диморфизма, т.е. более высокая их концентрация у женщин, чем у мужчин [4, 5, 7, 22]. В то же время имеющиеся исследования, посвященные выяснению роли ожирения при СД 2-го типа, единичны, противоречивы и выполнены преимущественно на лицах обоих полов [6].

Цель настоящей работы — целенаправленное выяснение вопроса о том, в какой мере наблюдаемые изменения ряда показателей иммунитета (лейкоцитарный состав и иммунофенотип лимфоцитов крови) при СД 2-го типа у женщин обусловлены ожирением ввиду значительного полового различия в секреции ряда адипокинов, участвующих в контроле функции иммунной системы.

Материалы и методы

Обследованы 24 женщины с впервые выявленным СД 2-го типа в возрасте от 40 до 65 лет, которые были распределены на две подгруппы: первую — с нормальной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) < 25 кг/м²) и вторую — с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²). Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин с нормогликемией такого же возраста, которые были также разделены на две подгруппы: худые — с нормальным ИМТ (< 25 кг/м²) и тучные — с ИМТ $> 29,9$ кг/м². В исследование не включали пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, инсультом, а также со злокачественными новообразованиями, острыми и хроническими респираторными заболеваниями.

Диагноз СД 2-го типа устанавливали согласно рекомендациям экспертов ADA (2006 г.). При антропометрическом исследовании у пациенток определяли рост и массу тела с последующим вычислением ИМТ путем деления массы тела в кг на квадрат роста в метрах. При ИМТ ниже 18,5 кг/м² считали, что у пациентов имелся недостаток ЖТ тела, при ИМТ между 18,5 и 24,9 кг/м² — нормальный вес, от 25,9 до 29,9 кг/м² — избыточный, при 30,0–35,0 кг/м² — признак ожирения, а еще при более высоких показателях ($> 35,0$ кг/м²) — патологическое ожирение.

Общее число лейкоцитов в ПК подсчитывали с помощью гематологического анализатора. Лейкоцитарную формулу определяли в мазках ПК на 200 клеток, окрашенных по Паппенгейму, при использовании какодилатного буфера (рН 6,85).

Содержание лимфоцитов различных иммунологических фенотипов определяли методом проточной цитометрии с использованием лазерного цитофлуориметра FAC Star Plus фирмы Becton Dickenson (США). Мононуклеары из гепаринизированной ПК выделяли методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности фикола-уротраста с последующим их инкубированием в пластиковых чашках в СО₂-инкубаторе в течение 1 ч для устранения моноцитов. Поверхностные антигены лимфоцитов против мембранных антигенов: CD3 (все Т-лимфоциты), CD4 (Т-индукторы/-хелперы), CD8 (Т-супрессоры/-киллеры), CD20 (В-лимфоциты) и CD56 (ЕК-клетки) — метили моноклональными антителами, маркированными флуоресцеин-изотиоцианатом или фикоэритрином фирм Becton Dickenson (США), Dako Cytomation (Дания) и отечественными.

Результаты

Проведенными нами исследованиями, как видно из табл. 1 и рис. 1, установлено, что при избыточной массе тела как у практически здоровых нормогликемических женщин, так и особенно у женщин, больных СД 2-го типа, наблюдается статистически достоверное изменение общего количества лейкоцитов, лейкоцитарного состава и некоторых видов иммунофенотипа лимфоцитов ПК. Так, при сравнении средних данных, полученных при гематологическом обследовании двух

подгрупп женщин (худых и тучных), больных СД 2-го типа, было обнаружено, что повышение общего количества лейкоцитов в ПК пациентов с ожирением более значительно, чем у больных с нормальным ИМТ, т.е. 23,1 % против 14,5 % ($p < 0,05$).

Кроме того, общее количество лейкоцитов в ПК у нормогликемических худых женщин против полных составляло 25,1 % ($p < 0,05$), а у больных СД 2-го типа с ожирением против тучных нормогликемических женщин — 37,5 % ($p < 0,05$). Самый высокий лейкоцитоз наблюдался у больных СД 2-го типа с ожирением, т.е. в среднем достигал $7,61 \times 10^9/\text{л}$.

В подгруппе здоровых и больных женщин с нормальной массой тела ($\text{ИМТ} < 25 \text{ кг}/\text{м}^2$) абсолютное количество сегментоядерных нейтрофилов (без сдвига влево) в ПК у пациентов с СД 2-го типа по отношению к таковому у нормогликемических женщин было увеличенным в среднем на 20,3 %, а у тучных женщин такое соотношение составляло 29,1 % ($p < 0,05$). Абсолютное количество моноцитов в ПК у этих подгрупп обследуемых было еще более увеличенным соответственно в среднем на 59,2 % ($p < 0,05$) у худых и на 64 % у тучных ($p < 0,05$). Особенно значительные изменения наблюдались со стороны количества моноцитов — в виде моноцитоза. Причем относительное количество моноцитов в ПК больных СД 2-го типа с наиболее высоким уровнем ИМТ достигало 15–17 %, а абсолютное их количество — $1,1\text{--}1,3 \times 10^9/\text{л}$ клеток. Полученные нами данные согласуются с единичными сообщениями других авторов.

При цитологическом исследовании моноцитов в мазках ПК, окрашенных по Паппенгейму, эти клетки у таких больных выглядели увеличенными в размере с повышенным числом вакуолей, что согласуется

с предыдущими нашими исследованиями моноцитов под электронным микроскопом [1, 6].

Хорошо известна важная функциональная роль этих двух видов лейкоцитов (нейтрофилы и моноциты), принадлежащих к естественному иммунитету, в организме здорового и больного человека, в том числе и при СД 2-го типа. Нейтрофилы, с одной стороны, благодаря фагоцитозу и нетозу являются главными защитниками организма от патогенов, а с другой стороны, при изменении иммунологической толерантности могут участвовать в деструкции и дисфункции бета-клеток путем апоптоза и нетоза [3]. Как известно, моноциты/макрофаги, в большом количестве мигрирующие и заселяющие ЖТ при ожирении [17], являются главными клетками, секретирующими целый спектр провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и хемокинов с адипоцитами, в том числе интерлейкин-1 β , -6 и фактор некроза опухоли α в ЖТ, образуя функциональные комплексы, и, таким образом, играют кардинальную роль в патогенезе как СД 2-го типа, так и в отношениях между собой [2, 13, 30]. Интересно отметить, что недавно было показано значительное увеличение числа инфильтрирующих моноцитов/макрофагов в островках Лангерганса больных СД 2-го типа по сравнению со здоровыми лицами [24]. Проведенные нами исследования также подтверждают существующее сейчас мнение, что клетки естественного иммунитета играют важнейшую роль в патогенезе СД 2-го типа и ожирения [15].

Так как почти для 80 % больных СД 2-го типа характерно ожирение [8, 28], а само ожирение, являющееся также воспалительным заболеванием [20], сопровождается лейкоцитозом [9, 31], то, естественно, возникает вопрос: в какой мере повышение количест-

Таблица 1. Общее количество лейкоцитов, лейкоцитарный состав и иммунофенотип лимфоцитов ПК здоровых женщин, больных СД 2-го типа (худых ($\text{ИМТ} < 25 \text{ кг}/\text{м}^2$) и полных ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг}/\text{м}^2$)), и больных с впервые выявленным СД 2-го типа (худых ($\text{ИМТ} < 25 \text{ кг}/\text{м}^2$) и с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$))

Вид клеток	Здоровые худые	Больные худые	Здоровые полные	Больные полные
	Абс. ч.	Абс. ч.	Абс. ч.	Абс. ч.
Лейкоциты	$4,80 \pm 0,32$	$5,52 \pm 0,32^*$	$6,18 \pm 0,32$	$7,81 \pm 0,35^*$
Палочкоядерные нейтрофилы	$0,16 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,04^*$
Сегментоядерные нейтрофилы	$3,00 \pm 0,21$	$3,61 \pm 0,23^*$	$3,55 \pm 0,23$	$4,58 \pm 0,23^*$
Базофилы	$0,0100 \pm 0,0001$	$0,03 \pm 0,01$	$0,020 \pm 0,001$	$0,05 \pm 0,02$
Эозинофилы	$0,16 \pm 0,03$	$0,05 \pm 0,02^*$	$0,14 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,02$
Моноциты	$0,27 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,05^*$	$0,50 \pm 0,05$	$0,82 \pm 0,06^*$
Лимфоциты	$1,77 \pm 2,14$	$1,70 \pm 0,12$	$1,70 \pm 0,12$	$2,12 \pm 0,23$
CD3+-лимфоциты	$0,87 \pm 0,12$	$0,87 \pm 0,06$	$0,91 \pm 0,11$	$1,23 \pm 0,12$
CD4+-лимфоциты	$0,52 \pm 0,07$	$0,58 \pm 0,04$	$0,61 \pm 0,05$	$0,92 \pm 0,09^*$
CD8+-лимфоциты	$0,37 \pm 0,05$	$0,42 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,05$	$0,52 \pm 0,049^*$
CD20+-лимфоциты	$0,16 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,03$
CD56+-лимфоциты	$0,14 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,03^*$

Примечание: * — $p < 0,05$ — отношение худых здоровых женщин к худым больным СД 2-го типа и полных здоровых женщин к больным СД 2-го типа с ожирением.

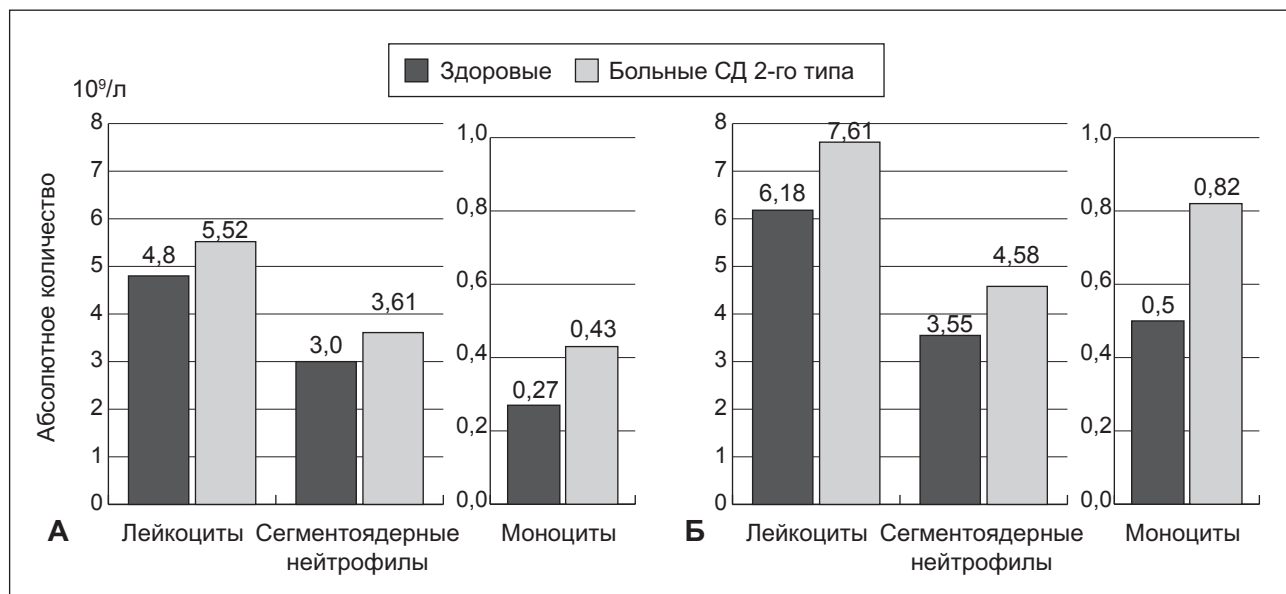


Рисунок 1. Общее количество лейкоцитов, абсолютное число нейтрофилов и моноцитов в ПК: А) у худых здоровых и худых больных СД 2-го типа женщин; Б) у полных здоровых и больных СД 2-го типа женщин с ожирением

ва лейкоцитов за счет нейтрофилов и моноцитов в ПК у многих больных при СД 2-го типа обусловлено самим заболеванием, а в какой мере — сопутствующим повышением массы тела?

Согласно полученным нами данным, повышение числа лейкоцитов у больных с впервые выявленным СД 2-го типа во многом обусловлено наличием ожирения, особенно выраженным у женщин. Вместе с тем оно служит подтверждением существующей гипотезы, что СД 2-го типа является воспалительным заболеванием [20], так как нейтрофилез и моноцитоз являются главными маркерами низкоградиентного воспаления [21].

У большинства женщин с впервые выявленным СД 2-го типа и нормальными показателями величины массы тела (ИМТ < 25 кг/м²), как видно из табл. 1 и рис. 2, имеется только незначительное и статистически недостоверное повышение абсолютного количества CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, что согласуется с публикациями других авторов, касающимися проведенных исследований на общей популяции без учета пола больных [12, 29].

В то же время, как видно из табл. 1 и рис. 2Б, у женщин, болеющих СД 2-го типа, с отягощенным ожирением были обнаружены более выраженные статистически достоверные изменения абсолютного количества различных субпопуляций Т-лимфоцитов в ПК по сравнению с таковыми у подгруппы нормогликемических тучных женщин, т.е. более высокое абсолютное количество CD3⁺ Т-клеток (в среднем на 35,1 %, $p < 0,05$), CD4⁺ Т-клеток (в среднем на 50,8 %, $p < 0,05$) и CD8⁺ Т-клеток (в среднем на 40 %, $p > 0,05$). Недостоверность данных о CD8⁺ Т-клеток, по-видимому, связана с большими колебаниями показателей в пределах ряда. Полученные нами результаты близки к данным других авторов, показав-

шим значительное увеличение абсолютного количества CD4⁺ Т-клеток у здоровых нормогликемических женщин с очень высоким патологическим ИМТ [10, 25, 27]. Некоторые расхождения полученных нами результатов с данными приведенных выше авторов, по-видимому, объясняются тем, что обследуемые этими авторами больные имели более высокую степень ожирения (ИМТ в среднем $\geq 35,0$ кг/м²), чем обследуемые нами (в среднем < 29,9 кг/м²).

У некоторых больных СД 2-го типа с ожирением по сравнению со здоровыми полными женщинами имелось также повышенное содержание абсолютного количества CD8⁺ Т-клеток в ПК, но при обработке средних данных оно оказалось недостаточным.

У большинства больных СД 2-го типа с ожирением отмечалось статистически достоверное повышение абсолютного количества естественных клеток-киллеров (CD56⁺-клетки) в ПК, что подтверждается и другими авторами, обнаружившими повышение их цитотоксической функции [6, 11, 26]. Этот вопрос требует дальнейших специальных исследований.

Обсуждение

Количество имеющихся публикаций других авторов, касающихся вопроса содержания лейкоцитов ПК у больных СД 2-го типа, небольшое и неоднозначное. При этом такие исследования проводились преимущественно на общей популяции больных СД 2-го типа без учета их пола и степени ожирения [2].

В этих работах прежде всего следует все же отметить данные, полученные при выполнении в течение двадцати лет проспективной программы National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiology, включающей 8352 пациента, из которых у 878 человек был диагностирован СД 2-го типа. В группе участников, у которых развился СД 2-го типа, отмечался

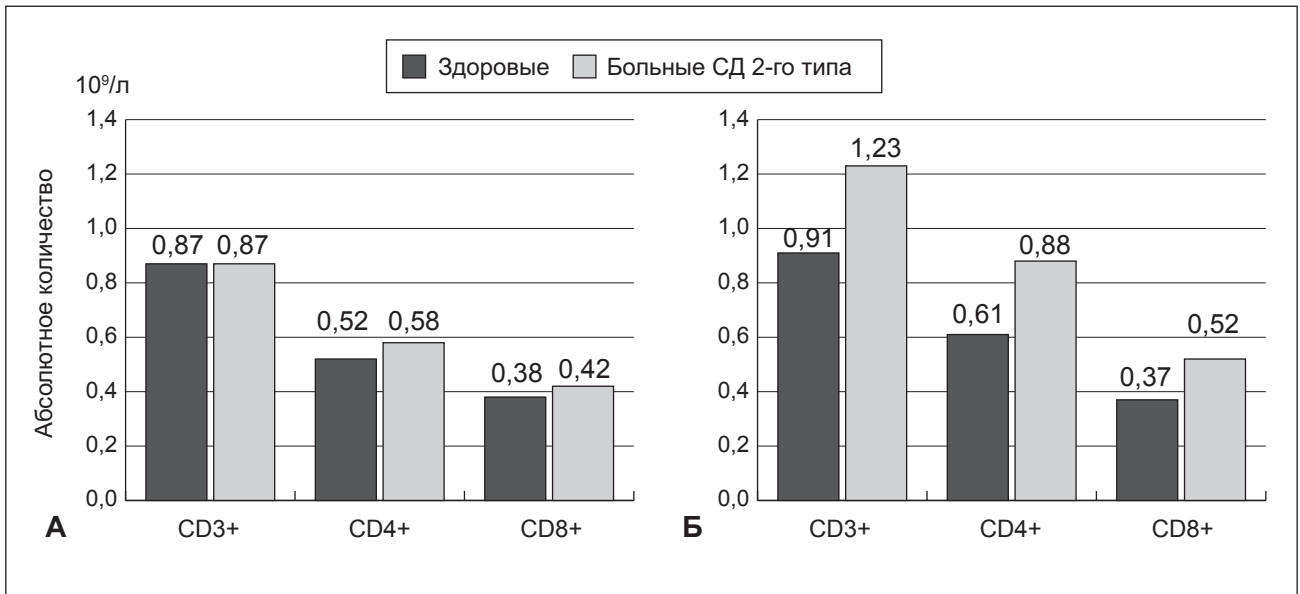


Рисунок 2. Абсолютное количество CD3+-, CD4+- и CD8+ T-лимфоцитов в ПК: А) у здоровых худых женщин и худых женщин, больных СД 2-го типа; Б) у полных здоровых женщин и женщин, больных СД 2-го типа, с ожирением

статистически достоверный ($p < 0,001$) лейкоцитоз, по сравнению с группой лиц, у которых это заболевание не развилось. По мнению автора публикации [18], полученные данные подтверждают гипотезу о том, что воспаление является одним из важных факторов этиологии и патогенеза СД 2-го типа.

В то же время только S.G. Wannamethee et al. (2012), анализируя данные, полученные при обследовании 7529 человек обоих полов, обнаружили, что у лиц с СД 2-го типа по сравнению с лицами без диабета отчетливый лейкоцитоз имелся как у мужчин, так и у женщин, но был более выраженным у женщин, что сопоставимо с нашими результатами [14].

К сожалению, в большинстве публикаций, в которых сообщается о лейкоцитозе у больных СД 2-го типа, не приводятся сведения о лейкоцитарной формуле, т.е. за счет какого именно вида лейкоцитов он происходит. Приводимые нами выше данные (рис. 1 а и б), безусловно, показывают, что лейкоцитоз у больных женщин с впервые выявленным СД 2-го типа, как у худых, так и у полных, обусловлен главным образом увеличением абсолютных чисел нейтрофилов и моноцитов.

Следовательно, полученные данные наводят на мысль, что ожирение играет особую роль в патогенезе и естественном течении СД 2-го типа, которое опосредуется различными цитокинами, секретируемыми моноцитами/макрофагами ЖТ. Особенность лейкоцитарного состава ПК у женщин, болеющих СД 2-го типа, с отягощенным ожирением объясняется, по-видимому, тем, что у женщин по сравнению с мужчинами отмечается более высокая продукция провоспалительных цитокинов, и прежде всего адипокинов — лептина и адипонектина [6, 23]. Полученные нами данные дают основание считать, что наблюдаемое изменение лейкоцитарного состава ПК у больных СД 2-го типа является следствием синер-

гизма, т.е., по-видимому, одновременно следствием двух факторов — самого заболевания и избыточной массы тела. Этот чрезвычайно важный вопрос требует специального изучения.

Выводы

У женщин, больных СД 2-го типа, осложненным ожирением, имеются более выраженные нарушения лейкоцитарного состава ПК и иммунофенотипа лимфоцитов по сравнению с женщинами, больными СД 2-го типа, без ожирения, что наводит на мысль о наличии у них более выраженного хронического системного и низкоградиентного воспаления и объясняет причину более тяжелого течения СД 2-го типа при ожирении.

Некоторое отличие ряда показателей иммунитета у женщин, больных СД 2-го типа, по сравнению с мужчинами, по-видимому, обусловлено половым различием в секреции адипокинов ЖТ.

Полученные данные дают основание предполагать, что эффективность используемых в настоящее время пероральных сахароснижающих средств во многом обусловлена их противовоспалительным действием.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при подготовке статьи.

Список литературы

1. *Вміст, ультраструктура та функція моноцитів крові у хворих на цукровий діабет 2 типу і метаболічний синдром* // В.В. Афанасьєва, К.П. Зак, І.М. Кондрацька, Т.А. Семіонова // *Ендокринологія*. — 2009. — Т. 14, № 2. — С. 201-208.
2. *Зак К.П. Имунная интервенция в терапии сахарного диабета (аналитический обзор)* / К.П. Зак, В.В. Попова // *Диабет. Ожирение. Метаболический синдром*. — 2015. — № 6(IV). — С. 31-44.

3. Зак К.П. Роль нейтрофильных лейкоцитов в патогенезе сахарного диабета 1-го типа у человека (аналитический обзор с включением собственных данных) / К.П. Зак // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2016. — № 2(74). — С. 130-139.
4. Иммуитет у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующим метаболическим синдромом/ожирением. Сообщение 1. Лейкоцитарный состав крови, иммунофенотип лимфоцитов и ультраструктура нейтрофилов / К.П. Зак, Б.Н. Маньковский, И.Н. Кондрацкая [и др.] // *Эндокринология*. — 2013. — Т. 18, № 1. — С. 27-36.
5. Иммуитет у больных сахарным диабетом 2 типа с сопутствующим метаболическим синдромом. Сообщение 2. Роль адипонектина (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа, лептина и адипонектина) / К.П. Зак, Б.Н. Маньковский, И.Н. Кондрацкая [и др.] // *Эндокринология*. — 2013. — Т. 18, № 2. — С. 26-32.
6. Сахарный диабет. Иммуитет. Цитокины / К.П. Зак, М.Д. Тронько, В.В. Попова, А.К. Бутенко. — К.: Книга-плюс, 2015. — 488 с.
7. Уровень циркулирующего лептина в крови у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа / И.Н. Кондрацкая, К.П. Зак, Б.Н. Маньковский [и др.] // *Український кардіологічний журнал*. — 2009. — № 2. — С. 30-33.
8. Abdominal obesity in type 1 and type 2 diabetes patients / R. Lichiardopol, L.D. Popescu, I. Ionescu [et al.] // *Diabetologia*. — 2008. — Vol. 51, Suppl. 1. — P. S335.
9. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men / S.G. Wannamethee, G.D.O. Lowe, A. Rumbley [et al.] // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30, № 5. — P. 1200-1205.
10. Alterations in peripheral blood lymphocyte cytokine expression in obesity / R.W. O'Rourke, T. Kay, E.A. Lyle [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2006. — Vol. 146, № 1. — P. 39-46.
11. Altered natural killer (NK) cell frequency and phenotype in Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) prior to insulin deficiency / C. Åkesson, K. Uvebrant, C. Oderup [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2010. — Vol. 161, № 1. — P. 48-56.
12. Chang F.Y. Decreased cell-mediated immunity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / F.Y. Chang, M.F. Shaio // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1995. — Vol. 28, № 2. — P. 137-146.
13. Dinarello C.A. Role of IL-1beta in type 2 diabetes / C.A. Dinarello, M.Y. Donath, T. Mandrup-Poulsen // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* — 2010. — Vol. 17, № 4. — P. 314-321.
14. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study / S.G. Wannamethee, O. Papacosta, D.A. Lawlor [et al.] // *Diabetologia*. — 2012. — Vol. 55, № 1. — P. 80-87.
15. Donath M.Y. Multiple benefits of targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes / M.Y. Donath // *Diabetologia*. — 2016. — Vol. 59, № 4. — P. 679-682.
16. Donath M.Y. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start / M.Y. Donath // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2014. — Vol. 13. — P. 465-476.
17. Fernández-Real J.M. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes / J.M. Fernández-Real, J.C. Pickup // *Diabetologia*. — 2012. — Vol. 55, № 2. — P. 273-278.
18. Ford E.S. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national samples of US adults / E.S. Ford // *Am. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 155, № 1. — P. 57-64.
19. Harwood H.J. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis / H.J. Harwood // *Neuropharmacology*. — 2012. — Vol. 63, № 1. — P. 57-75.
20. Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity / M.Y. Donath, É. Dalmas, N.S. Sauter, M. Böni-Schnetzler // *Cell. Metab.* — 2013. — Vol. 17, № 6. — P. 860-872.
21. Kolb H. An immune origin of type 2 diabetes? / H. Kolb, T. Mandrup-Poulsen // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48, № 6. — P. 1038-1050.
22. Kondratska I. Plasma levels of leptin and adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with and without metabolic syndrome (MS) / I. Kondratska, K. Zak, B. Mankovsky // *J. Diabetes*. — 2009. — Vol. 1, Suppl. 1. — A-172.
23. Leptin independently predicts diabetes in Swedish men / M. Lilja, O. Rolandsson, M. Norberg [et al.] // *Diabetologia*. — 2010. — Vol. 53, Suppl. 1. — A-394.
24. Marchetti P. Islet inflammation in type 2 diabetes / P. Marchetti // *Diabetologia*. — 2016. — Vol. 59, № 4. — P. 668-672.
25. Morbidly obese human subjects have increased peripheral blood CD4+ T cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype / K. Van der Weerd, W.A. Dik, B. Schrijver [et al.] // *Diabetes*. — 2012. — Vol. 61, № 2. — P. 401-408.
26. Natural killer cells from children with type 1 diabetes have defects in NKG2D-dependent function and signaling / H. Qin, I.-F. Lee, C. Panagiotopoulos [et al.] // *Diabetes*. — 2011. — Vol. 60, № 3. — P. 857-866.
27. Obesity and immune cell counts in women / J. Womack, P.C. Tien, J. Feldman [et al.] // *Metabolism*. — 2007. — Vol. 56, № 7. — P. 998-1004.
28. Obesity is associated with poorer clinical outcomes following insulin initiation for patients with type 2 diabetes / S. Kumar, B. Wilson, L. Watson, J. Alsop // *Diabetologia*. — 2009. — Vol. 52, Suppl. 1.
29. Pro-atherogenic alterations in T-lymphocyte subpopulations related to acute hyperglycaemia in type 2 diabetic patients / M. Dworacka, H. Winiarska, M. Borowska [et al.] // *Circ. J.* — 2007. — Vol. 71, № 6. — P. 962-967.
30. The ghrelin O-acyltransferase-ghrelin system reduces TNF- α -induced apoptosis and autophagy in human visceral adipocytes / A. Rodríguez, J. Gómez-Ambrosi, V. Catalán [et al.] // *Diabetologia*. — 2012. — Vol. 55, № 11. — P. 3038-3050.
31. The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study / D.B. Panagiotakos, C. Pitsavos, M. Yannakoulia [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2005. — Vol. 183, № 2. — P. 308-315.
32. Turer A.T. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications / A.T. Turer, P.E. Scherer // *Diabetologia*. — 2012. — Vol. 55, № 9. — P. 2319-2326.

Отримано 15.07.16 ■

Саєнко Я.А., Зак К.П., Попова В.В., Семіонова Т.А.

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

ЛЕЙКОЦИТАРНИЙ СКЛАД ТА ІМУНОФЕНОТИП ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ В ЖІНОК, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ, З ОЖИРІННЯМ

Резюме. Вступ. Існує думка, що зміни деяких показників природного та адаптивного імунітету у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу з надмірною масою тіла зумовлені ожирінням, що його супроводжує. Жирова тканина є потужним секреторним органом, що продукує чимало цитокінів, особливо адипокінів, що відіграють ключову роль у різних імунних реакціях. Відомо, що рівень головних адипокінів, що регулюють жирову тканину, у периферичній крові (ПК) людини визначається з урахуванням статевго диморфізму. **Мета дослідження** — з'ясування питання про те, якою мірою зміни лейкоцитарного складу та імунофенотипу лімфоцитів крові, що спостерігаються при ЦД 2-го типу в жінок, обумовлені ожирінням, з огляду на значні статеві відмінності в секретії низки адипокінів, які беруть участь у контролі функції імунної системи. **Матеріали та методи.** Обстежено 24 жінки з вперше виявленим ЦД 2-го типу віком від 40 до 65 років, які були розподілені на дві підгрупи: першу — з індексом маси тіла (ІМТ) < 25 кг/м² і другу — з ІМТ ≥ 30 кг/м². Загальну кількість лейкоцитів у ПК підраховували за допомогою гематологічного аналізатора. Лейкоцитарну формулу визначали в мазках ПК на 200 клітин, що забарвлені за Папенгеймом. Поверхневі антигени лімфоцитів проти мембранних антигенів: CD3, CD4, CD8, CD20 і CD56 — мітили моноклональними антитілами, маркованими флуоресцеїн-ізотіоціанатом або фікоєритрином. **Результати.** Підвищення загальної кількості лейкоцитів у ПК пацієнтів з ожирінням було значнішим, ніж у хворих із нормальним ІМТ, тобто 23,1 % проти 14,5 % (p < 0,05). Найвищий лейкоцитоз спостерігався у хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням і у середньому до-

сягав $7,61 \times 10^9$ /л. У підгрупі здорових і хворих жінок із нормальною масою тіла абсолютна кількість сегментоядерних нейтрофілів у ПК у пацієток із ЦД 2-го типу відповідно до такої в нормоглікемічних жінок була збільшена в середньому на 20,3 %, а в огрядних жінок таке співвідношення становило 29,1 % (p < 0,05). У більшості жінок із вперше виявленим ЦД 2-го типу та нормальними показниками величини маси тіла спостерігалось тільки незначне та статистично невірорідне підвищення абсолютної кількості CD4+ та CD8+ Т-клітин. Абсолютна кількість моноцитів у ПК у цих підгрупах була ще більш збільшеною відповідно в середньому на 59,2 % у худих (p < 0,05) і на 64 % в огрядних жінок (p < 0,05). У більшості хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням відмічалось статистично вірорідне підвищення абсолютної кількості природних клітин-кілерів (CD56+-клітини) у ПК. **Висновок.** У жінок, хворих на ЦД 2-го типу, з ожирінням спостерігаються більш значні зміни в лейкоцитарному складі (збільшення числа нейтрофілів і моноцитів) та імунофенотипі лімфоцитів (збільшення числа CD4+ Т-клітин і CD56+-клітин) крові, ніж у жінок, які страждають від ЦД 2-го типу, із нормальним ІМТ, що вказує на більш виражене у них хронічне низькоградієнтне запалення і пояснює причину більш тяжкого перебігу ЦД 2-го типу при ожирінні. Отримані результати співпадають з останніми даними про те, що ефективність деяких пероральних цукрознижувальних засобів, зокрема метформіну, багато в чому зумовлена їх проти-запальною дією.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, імунітет, лейкоцитарний склад крові, імунофенотип лімфоцитів.

Saienko Ya.A., Zak K.P., Popova V.V., Semionova T.A.

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

LEUKOCYTE COMPOSITION AND IMMUNOPHENOTYPE OF THE BLOOD LYMPHOCYTES IN WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY

Summary. Background. There is an opinion that changes in some indicators of natural and adaptive immunity in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and overweight are caused by concomitant obesity, as the adipose tissue is the potent secretory organ that produces many cytokines, particularly adipokines playing a key role in various immune responses. It is known that the level of the main adipokines, which regulate the adipose tissue, in the human peripheral blood (PB) is determined on the basis of human sexual dimorphism. Purpose of the study — to elucidate the question of the extent, to which the observed changes in the leukocyte composition and lymphocyte immunophenotype in type 2 DM in women are determined by obesity, due to the significant sex differences in the secretion of some adipokines involved in controlling the function of the immune system. **Materials and methods.** The study included 24 women aged 40 to 65 years with newly diagnosed type 2 DM, who were divided into 2 subgroups: the first one — with a body mass index (BMI) < 25 kg/m² and the second one — with BMI ≥ 30 kg/m². The total number of leukocytes in the PB was counted using hematology analyzer. Leucocyte composition was determined in smears of the PB per 200 cells stained by Pappenheim. Surface antigens of lymphocytes against membrane antigens: CD3, CD4, CD8, CD20 and CD56 — were labelled by monoclonal antibodies marked with fluorescein isothiocyanate or phycoerythrin. **Results.** The increase in the total number of leukocytes in the PB of obese patients was more significant than in patients with a normal BMI, i.e. 23.1 versus 14.5 % (p < 0.05). The highest leukocytosis was

observed in patients with DM type 2 and obesity, reached 7.61×10^9 /L on the average. In the subgroup of healthy women and female patients with normal body mass, the absolute number of segmented neutrophils in the PB of patients with DM type 2 in relation to that of normoglycemic women had increased on average by 20.3 %, while in obese women this ratio was 29.1 % (p < 0.05). The absolute number of monocytes in the PB in these subgroups was increased by an average of 59.2 % in lean (p < 0.05) and 64 % in obese (p < 0.05). The majority of women with newly diagnosed DM type 2 and normal values of body weight have only a slight and statistically non-significant increase in the absolute number of CD4+T- and CD8+T-cells. The majority of patients with type 2 DM and obesity showed a statistically significant increase in the absolute number of natural killer cells (CD56+-cells) in the PB. **Conclusions.** In female patients with DM type 2 and obesity, there is a more significant change in the composition of leukocytes (increased number of neutrophils and monocytes) and immunophenotype of blood lymphocytes (increasing the number of CD4+T- and CD56+-cells) than in women with DM 2 type and a normal BMI, which indicates a more significant low-grade chronic inflammation in them and explains the cause of a more severe course of DM type 2 in obesity. The findings are consistent with the recent data where efficiency of some oral hypoglycemic drugs, such as metformin, is largely due to their anti-inflammatory action.

Key words: type 2 diabetes mellitus, obesity, immunity, leukocyte composition of the blood, lymphocyte immunophenotype.

УДК 616.71-073(477.62)

DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78749

ПОВОРОЗНЮК В.В.¹, СИНЕНЬКИЙ О.В.², БАЛАЦЬКА Н.І.¹, СИНЕНЬКА М.Ю.²¹ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна²Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

ДЕФІЦИТ ТА НЕДОСТАТНІСТЬ ВІТАМІНУ D СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Резюме. Вітамін D є одним з важливих метаболітів організму людини, що має широкий спектр дії та є ко-регулятором багатьох важливих фізіологічних процесів. **Метою** дослідження було вивчити частоту дефіциту та недостатності вітаміну D серед населення Львівської області та встановити чинники, що на них впливають.

Матеріали і методи. Було обстежено 227 практично здорових осіб віком 20–85 років. Середній вік чоловіків — $52,79 \pm 14,44$ року, а жінок — $51,12 \pm 13,72$ року ($p > 0,05$). Дослідження проходили в червні протягом 2009–2011 років. Спостереження проводилися в трьох географічних зонах Львівської області: лісовій, передгірній та гірській. Рівень $25(\text{OH})\text{D}_{\text{total}}$ у сироватці крові визначали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу на аналізаторі Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) тест-системами cobas. **Результати.** У Львівській області дефіцит вітаміну D реєструється у 50,7 % жителів, а недостатність — у 33,0 %. В обстежених віком 70–79 років реєструються вірогідно нижчі показники $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові ($14,31 \pm 7,81$ нг/мл) порівняно з віковою групою 20–29 років ($21,72 \pm 12,63$ нг/мл, $p < 0,05$), 30–39 років ($22,49 \pm 10,39$ нг/мл, $p < 0,001$), 50–59 років ($22,02 \pm 8,73$ нг/мл, $p < 0,0001$) та 60–69 років ($19,84 \pm 10,00$ нг/мл, $p < 0,05$). Встановлено, що вік має вірогідний негативний слабкий вплив на рівень $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові ($r = -0,17$, $p = 0,01$). **Висновки.** Проведені дослідження не виявили впливу статі, індексу маси тіла та географічного положення району проживання на середній рівень $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові у жителів Львівської області.

Ключові слова: дефіцит та недостатність вітаміну D, фактори ризику.

Робота виконана в рамках науково-дослідних робіт «Дефіцит вітаміну D та захворювання кістково-м'язової системи (остеопороз, остеоартроз) у людей різного віку» (номер державної реєстрації 0109U0011721) і «Розробка комплексної програми діагностики, профілактики та лікування дефіциту й недостатності вітаміну D у хворих старших вікових груп з патологією кістково-м'язової системи» (номер державної реєстрації 0112U000526)

Вступ

Геологічна будова Львівської області дуже складна, що зумовлено її положенням на межі трьох великих тектонічних структур (Східноєвропейської платформи, Західноєвропейської платформи і Карпатської складчастої системи). Виділяють три географічні зони: лісову, передгірну й гірську. Клімат Львівської області помірно континентальний. Він формується в основному під впливом Атлантичного океану (значна кількість опадів, швидка зміна погоди тощо), а також континентальних повітряних мас. Зима відносно тепла, з частими відлигами, літо тепле, але не спекотне, іноді прохолодне (особливо в Карпатах), з великою кількістю хмарних і дощових днів [2–4]. Усі вищеперераховані чинники можуть впливати на рівень 25-гідроксивіта-

міну D ($25(\text{OH})\text{D}$) у сироватці крові жителів Львівської області.

Метою дослідження було вивчити частоту дефіциту (ДВД) та недостатності (НВД) вітаміну D серед населення Львівської області та встановити чинники, що на них впливають.

Матеріали та методи

Було проведено комплексне обстеження 227 практично здорових жителів Львівської області віком 20–85 років. Дослідження проводилися в червні протягом 2009–2011 років. Переважну більшість становили жінки (83,2 %). Середній вік чоловіків — $52,79 \pm 14,44$ року, а жінок — $51,12 \pm 13,72$ року ($p > 0,05$). Спостереження проводилися в трьох районах Львівської області: Буському, Яворівському та Старосамбірському, що відповідають лісовій, передгірній та гірській зоні.

Адреса для листування з авторами:

Балацька Наталія Іванівна

E-mail: balatska@ukr.net

© Поворознюк В.В., Синенький О.В., Балацька Н.І., Синенька М.Ю., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Слід зауважити, що жителі Яворівського району були вірогідно молодшими порівняно з обстеженими з Буського району, а мешканці Старосамбірського району мали найменший індекс маси тіла (ІМТ) (табл. 1).

Рівень 25(OH)D_{total} у сироватці крові визначали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу на аналізаторі Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) тест-системами cobas. Даний метод на сьогодні є найбільш чутливим та дозволяє вимірювати концентрацію досліджуваної речовини в широкому діапазоні з високою точністю (міжсерійний коефіцієнт варіації становив 6,5 %).

Для верифікації статусу вітаміну D використовували останню класифікацію, прийняту Міжнародним інститутом медицини й Комітетом ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики, а також методичні рекомендації з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи, відповідно до яких ДВД діагностують при рівні 25(OH)D у сироватці крові нижче від 20 нг/мл, НВД — від 20 до 29 нг/мл, оптимальним рівнем вітаміну D вважають показник 25(OH)D у сироватці крові вище від 30 нг/мл [8, 9].

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета програм Statistica 6.0. Отримані результати подано у вигляді середнього значення й середньостатистичного відхилення (M ± SD). Для перевірки гіпотези про рівність середніх значень двох груп змінної використовували критерій Стьюдента (t). Для дослідження впливу декількох чинників на величину досліджуваного показника застосовували багатофакторний дисперсійний аналіз ANOVA та кореляційний аналіз Пірсона. Нульова гіпотеза відкидалася при рівні p ≤ 0,05 для кожного з використаних тестів.

Результати дослідження

Проведені дослідження виявили гіповітаміноз D у 83,7 % жителів Львівської області, а тяжкий ДВД діагностовано у 20,3 % обстежених (рис. 1). Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові становив 19,96 ± 9,89 нг/мл.

Аналіз середнього рівня 25(OH)D у сироватці крові в жителів Львівської області залежно від віку подано на рис. 2. Встановлено, що в осіб віком 70–79 років спостерігаються вірогідно нижчі показники 25(OH)D

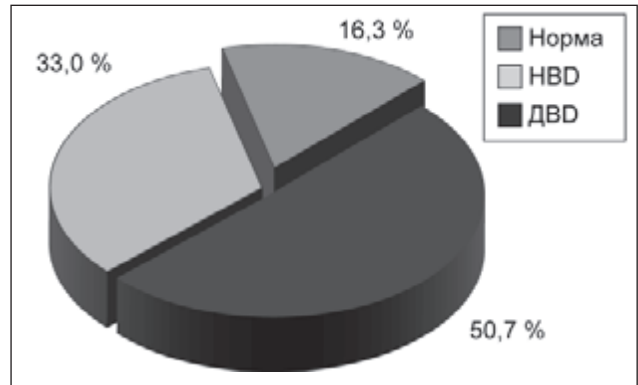


Рисунок 1. Частота дефіциту та недостатності вітаміну D серед жителів Львівської області

у сироватці крові (14,31 ± 7,81 нг/мл) порівняно із віковою групою 20–29 років (21,72 ± 12,63 нг/мл, p < 0,05), 30–39 років (22,49 ± 10,39 нг/мл, p < 0,001), 50–59 років (22,02 ± 8,73 нг/мл, p < 0,0001) та 60–69 років (19,84 ± 10,00 нг/мл, p < 0,05). Було проведено кореляційний аналіз, за результатами якого встановлено, що вік має вірогідний негативний слабкий вплив на рівень 25(OH)D у сироватці крові (r = -0,17, p = 0,01).

Наступним етапом дослідження було вивчення впливу статі на середні показники 25(OH)D у сироватці крові. Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові в жінок становив 19,40 ± 9,61, а в чоловіків — 22,77 ± 10,92 нг/мл, різниця показників була невірогідною (рис. 3). Частота ДВД у жінок становила 53,4 %, а тяжкого дефіциту — 21,7 %, у чоловіків — 36,8 % (p = 0,07) та 13,2 % (p = 0,17) відповідно. НВД реєструвалася в 31,7 % жінок та у 39,5 % чоловіків (p = 0,40), а рівень 25(OH)D у сироватці крові в межах норми був у 14,8 % жінок та 23,7 % чоловіків (p = 0,17).

Було проведено аналіз впливу ІМТ на рівень 25(OH)D у сироватці крові в жителів Львівської області. Дослідження показали, що в осіб з ІМТ у межах норми середній рівень 25(OH)D у сироватці крові був 20,77 ± 10,75 нг/мл, в обстежених з підвищеною масою тіла — 18,64 ± 10,86 нг/мл, у жителів з помірним ожирінням — 20,56 ± 7,35 нг/мл, а в осіб із вираженим ожирінням — 19,95 ± 9,68 нг/мл (F = 0,67, p = 0,57) (рис. 4). Не було встановлено впливу ІМТ на рівень 25(OH)D у сироватці крові в жителів Львівської області.

Таблиця 1. Характеристика обстежених залежно від району проживання, M ± SD

Показник	Район проживання		
	Буський (n = 115)	Старосамбірський (n = 64)	Яворівський (n = 48)
Вік, роки	51,3 ± 13,2	51,3 ± 14,6	45,5 ± 12,6*
Ріст, см	163,0 ± 7,2	162,2 ± 7,0	167,1 ± 7,4*.*
Маса тіла, кг	76,5 ± 14,6	69,5 ± 12,6*	75,9 ± 13,5
ІМТ, кг/м ²	28,7 ± 5,2	26,4 ± 4,5*	27,1 ± 4,2

Примітки: * — наявність статистично вірогідної відмінності порівняно з даними жителів Буського району (p < 0,01); *.* — наявність статистично вірогідної відмінності порівняно з даними жителів Старосамбірського району (p < 0,01).

ті як у загальній групі ($r = -0,02$, $p = 0,76$), так і в групі обстежених чоловіків ($r = -0,03$, $p = 0,86$) та жінок ($r = -0,04$, $p = 0,58$).

Частота ДВД та НВД вірогідно не відрізнялася в обстежених із різним ІМТ, проте частка жителів із рівнем 25(OH)D у межах норми серед осіб з помірним ожирінням була вірогідно нижчою порівняно з обстеженими з підвищеною масою тіла (8,3 проти 20,0 % відповідно, $p < 0,05$).

При аналізі середнього рівня 25(OH)D у сироватці крові залежно від району проживання було встановлено, що в обстежених Яворівського району середній показник вітаміну D був вірогідно вищим ($23,7 \pm 8,9$ нг/мл) порівняно з жителями Буського ($18,8 \pm 9,2$ нг/мл, $p < 0,05$) та значуще не відрізнявся від показника обстежених Старосамбірського району ($19,2 \pm 11,1$) (рис. 5). Слід зауважити, що група обстежених з Яворівського

району була вірогідно молодшою порівняно з жителями інших районів, зазначений чинник, ймовірно, й обумовлює вірогідність різниці показників.

Обговорення

Порівнявши отримані результати з показниками першого епідеміологічного спостереження в Україні, встановили, що частота ДВД у жителів Львівської області є набагато нижчою порівняно із загальноукраїнськими даними (50,7 проти 81,8 % відповідно) [5, 6]. Така різниця зумовлена методикою дослідження, оскільки в епідеміологічному спостереженні ДВД діагностували за рівнем 25(OH)D₃, а в Львівській області — за 25(OH)D_{total}. Остання методика є найбільш чутливою (міжсерійний коефіцієнт варіації становив 6,5 %) та визначає обидва метаболіти вітаміну D — 25(OH)D₂ та 25(OH)D₃.

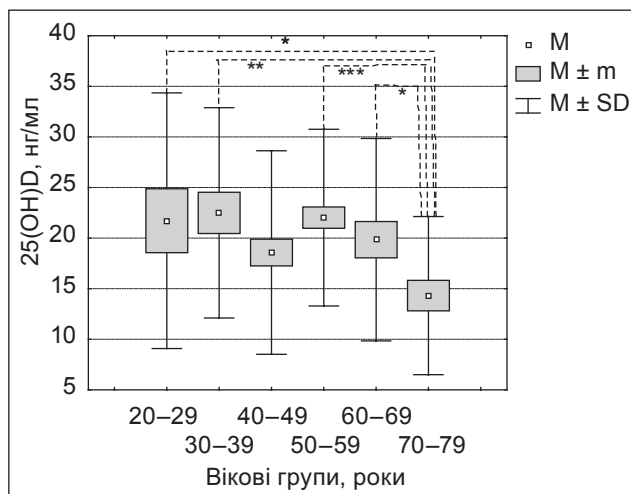


Рисунок 2. Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові в жителів Львівської області залежно від віку обстежених, $M \pm SD$

Примітка: вірогідна різниця показника порівняно з обстеженими віком 70–79 років: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$.

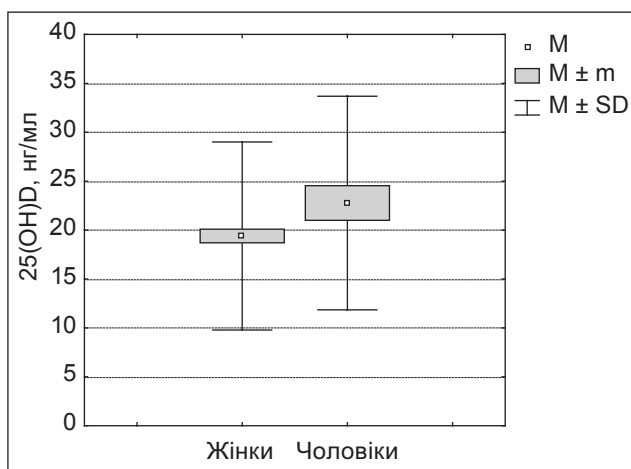


Рисунок 3. Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові в жителів Львівської області залежно від статі, $M \pm SD$

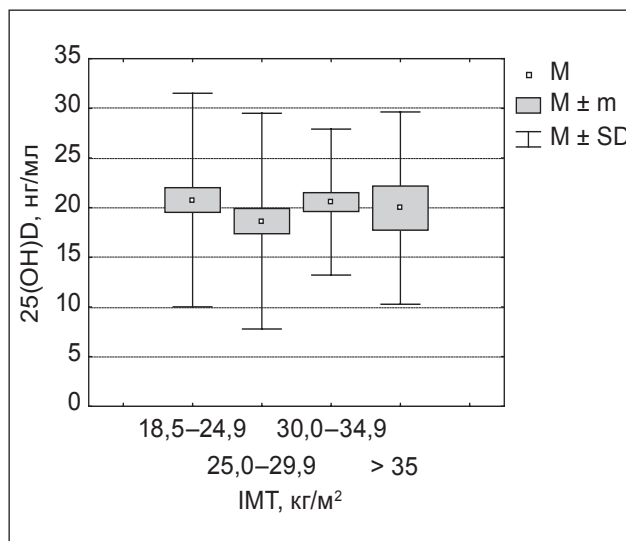


Рисунок 4. Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові у жителів Львівської області залежно від ІМТ

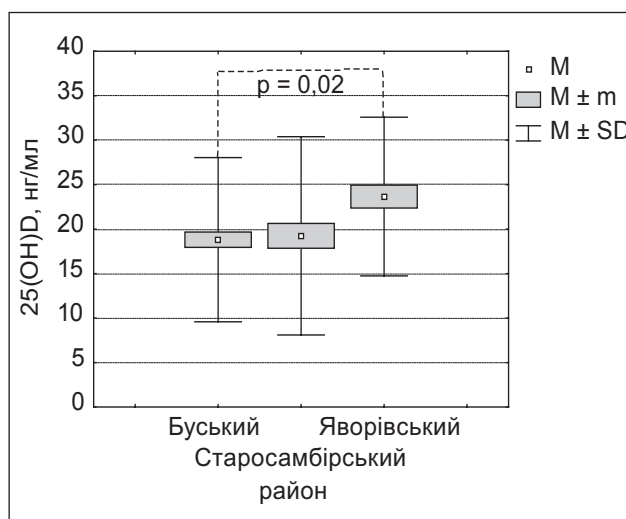


Рисунок 5. Середній рівень 25(OH)D у сироватці крові у жителів Львівської області залежно від району проживання

Спостереження, проведені в Івано-Франківській та Чернівецькій областях, виявили ДВД від 30,8 % (Косів) до 51,0 % (Вижниця), що практично збігається з результатами, отриманими у Львівській області. Автори відповідної публікації зазначають, що в жителів обстежених гірських районів (Косів та Верховина) були вірогідно вищі показники 25(ОН)D у сироватці крові порівняно з жителями Вижниці та Коломиї. Дослідження, проведені у Львівській області, не виявили впливу географічного положення району проживання на рівень 25(ОН)D у сироватці крові.

У дослідженні PORMETS було встановлено, що середній рівень 25(ОН)D у сироватці крові населення Португалії становив $14,1 \pm 5,8$ нг/мл, ДВД та НВД — 37,7 та 47,9 % відповідно [10]. При порівнянні з результатами, отриманими у Львівській області, виявлено, що середній рівень 25(ОН)D у Львівській області є значно вищим, притому що Португалія знаходиться на 38° , а Львівська область — на 48° північної широти.

Було проведено аналіз середніх показників 25(ОН)D у сироватці крові та частоти ДВД у сусідніх щодо України країнах, при дослідженні яких використовували електрохемілюмінесцентний метод. Було встановлено, що в жителів Білорусії частота ДВД сягає 50 % і вище залежно від періоду спостереження [11, 12]. У Чеській Республіці середній рівень 25(ОН)D у сироватці крові становив 25 ± 4 нг/мл, а в Угорщині медіана показника відповідала 29 (25–40) нг/мл, у вагітних жінок Польщі — 23 (17–57) нг/мл [11]. Отже, отримані результати спостережень у Львівській області є подібними до показників Польщі, Білорусії та є значно нижчими порівняно з Угорщиною та Чеською Республікою.

Серед чинників, що впливають на середній рівень 25(ОН)D у сироватці крові жителів Львівської області, можна виділити лише вік. Аналізуючи дані інших авторів, виділяють ще сезонний фактор, вік, стать та ожиріння [5, 8, 11].

Висновки

1. У жителів Львівської області середній рівень 25(ОН)D у сироватці крові становить $19,96 \pm 9,89$ нг/мл. Дефіцит вітаміну D реєструється в 50,7 %, а недостатність — у 33,0 % обстежених.

2. На рівень 25(ОН)D у сироватці крові впливає вік оглянутих ($r = -0,17$, $p = 0,01$). Встановлено, що в осіб віком 70–79 років середній рівень 25(ОН)D знаходиться в межах $14,31 \pm 7,81$ нг/мл, що є вірогідно нижчим порівняно з іншими віковими групами.

3. Проведені дослідження не виявили впливу статі, індексу маси тіла та району проживання на рівень 25(ОН)D у сироватці крові.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Вікіпедія [електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org>
2. Генсірук С.А., Нижник М.С. Географія лісових ресурсів України / За ред. С.А. Генсірук (ред.). — Львів, 1995. — 123 с.
3. Географіка: Географічний портал [електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://geografica.net.ua/index/0-2>
4. Геренчук К.І. Природа Львівської області / К.І. Геренчук. — Львів: Вища школа, 1981. — 156 с.
5. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / За ред. проф. В.В. Поворознюка, проф. П. Плудовські. — Донецьк: Видавництво Заславський О.Ю., 2014. — 256 с.
6. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів України / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька, В.Я. Муц та ін. // Біль. Сустави. Позвоночник. — 2011. — № 4. — С. 5–13.
7. Поворознюк В.В. Статус вітаміну D у населення Буковини і Прикарпаття залежно від місця проживання над рівнем моря / В.В. Поворознюк, І.В. Паньків // Біль. Суглоби. Хребет. — 2016. — № 2(22). — С. 7–10. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1507.2.22.2016.75755>
8. Holick M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96, № 7. — P. 191–193.
9. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Pludowski, E. Karczmarewicz, M. Bayer et al. // Endokrynol. Pol. — 2013. — № 64. — P. 319–327.
10. The prevalence of hypovitaminosis D in Portugal — the PORMETS study / L. Raposo, J.T. Guimaraes, S. Martins // X Congresso Portues de Osteoporose, Jun 21–22, 2016, Lisbon, Portugal // Rev. Port. Endocrinol. Diabetes Metab. — 2016. — Vol. 11, Supl. 1. — P. 11.
11. Vitamin D Status in Central Europe [електронний ресурс] / P. Pludowski, W.B. Grant, H.P. Bhattoa et al. // Int. J. Endocrinol. — 2014. — Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/589587doi:10.1155/2014/589587>
12. Vitamin D status in residents of Belarus: analysis of the three-years data / E. Rudenka, A. Rudenka, O. Kastryskaya // Standardy medyczne. Peditria. — 2015. — Vol. 5(12). — P. 859–864.

Отримано 27.08.16 ■

Поворознюк В.В.¹, Синенький А.В.², Балацька Н.І.¹, Синенькая М.Ю.²

¹ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина

²Львовская областная клиническая больница, г. Львов, Украина

ДЕФИЦИТ И НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Резюме. Витамин D является одним из важных метаболитов организма человека, который обладает широким спектром действий и является корегулятором многих важных физиологиче-

ских процессов. **Целью** исследования было изучить частоту дефицита и недостаточности витамина D среди населения Львовской области и установить факторы, которые на них влияют.

Материалы и методы. Было обследовано 227 практически здоровых лиц в возрасте 20–85 лет. Средний возраст мужчин составил $52,79 \pm 14,44$ года, а женщин — $51,12 \pm 13,72$ года ($p > 0,05$). Исследования проводили в июне в течение 2009–2011 годов. Наблюдения проводились в трех зонах Львовской области: лесной, предгорной и горной. Уровень $25(\text{OH})\text{D}_{\text{total}}$ в сыворотке крови определяли с помощью электрохемилюминесцентного метода на анализаторе Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Германия) тест-системами cobas. **Результаты.** В Львовской области дефицит витамина D регистрируется у 50,7 % жителей, а недостаточность — у 33,0 %. У обследованных в возрасте 70–79 лет отмечаются достоверно низкие показатели $25(\text{OH})\text{D}$ в сыво-

ротке крови ($14,31 \pm 7,81$ нг/мл) по сравнению с возрастной группой 20–29 лет ($21,72 \pm 12,63$ нг/мл, $p < 0,05$), 30–39 лет ($22,49 \pm 10,39$ нг/мл, $p < 0,001$), 50–59 лет ($22,02 \pm 8,73$ нг/мл, $p < 0,0001$) и 60–69 лет ($19,84 \pm 10,00$ нг/мл, $p < 0,05$). Установлено, что возраст имеет достоверное отрицательное слабое влияние на уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови ($r = -0,17$, $p = 0,01$). **Выводы.** Исследования не выявили влияния пола, индекса массы тела и географического положения района проживания на средний уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови у жителей Львовской области.

Ключевые слова: дефицит и недостаточность витамина D, факторы риска.

Povoroznyuk V.V.¹, Synenky O.V.², Balatska N.I.¹, Synenka M.Yu.²

¹State Institution «Institute of Gerontology named after D.F. Chebotariov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

VITAMIN D DEFICIENCY AND INSUFFICIENCY IN LVIV REGION RESIDENTS

Summary. Vitamin D is one of the important metabolites of the human body, which has a wide spectrum of effects and is a co-regulator of many important physiological processes. **The aim** of the study was to evaluate the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Lviv region residents and to identify the factors influencing it. **Materials and methods.** The study involved 227 apparently healthy subjects aged 20–85 years. The average age of men — 52.79 ± 14.44 years, and women — 51.12 ± 13.72 years ($p > 0.05$). The study was performed in June during 2009–2011. The observations involved three geographical zones of Lviv region: forest, foothill and mountain. Serum $25(\text{OH})\text{D}_{\text{total}}$ level was determined by electrochemiluminescence method on Elecsys 2010 analyzer (RocheDiagnostics, Germany) using cobas test systems.

Results. Vitamin D deficiency is being registered in 50.7 % of Lviv region residents, and insufficiency — in 33.0 %. Patients aged 70–79 years had significantly lower levels of $25(\text{OH})\text{D}$ in the blood serum (14.31 ± 7.81 ng/ml) compared to the age group of 20–29 years (21.72 ± 12.63 ng/ml, $p < 0.05$), 30–39 years (22.49 ± 10.39 ng/ml, $p < 0.001$), 50–59 years (22.02 ± 8.73 ng/mL, $p < 0.0001$) and 60–69 years (19.84 ± 10.00 ng/ml, $p < 0.05$). It was found that age has a likely weak negative influence on the serum level of $25(\text{OH})\text{D}$ ($r = -0.17$, $p = 0.01$). **Conclusions.** The studies found no impact of the gender, body mass index and geographic position of the residence on the average level of $25(\text{OH})\text{D}$ in the blood serum of Lviv region residents.

Key words: vitamin D deficiency and insufficiency, risk factors.

МЕТАМІН® SR

Метформіну гідрохлорид 500 мг
Таблетки пролонгованої дії



Сучасний підхід до лікування цукрового діабету II типу



- Поліпшений контроль рівня глюкози крові протягом доби
- Поліпшена безпека
- Поліпшена зручність застосування для пацієнта



Kusum

Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
м. Суми
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusumpharm.com


Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

МЕТАМІН® SR. Реєстраційне посвідчення № UA/11506/01/01 від 18.05.11 р. № 287. Склад: 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби. Бігуаніди. Код АТС A10B A02. **Показання.** Цукровий діабет II типу (інсулінонезалежний) у дорослих при неефективності дієтотерапії (особливо у хворих, які страждають від ожиріння) як монотерапії або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами або сумісно з інсуліном. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Діабетичний кетозидоз, діабетична кома, порушення функції нирок (хроніч. креатинін < 60 мл/хв), гострі захворювання, що перебігають з ризиком розвитку порушень функції нирок, дегідратація (при діарії, блюванні), пропасниця, тяжкі інфекційні захворювання, стані гіпоксії (шок, сепсис, ниркова інфекція), бронхолегеневі захворювання, значні клінічні прояви гострих і хронічних захворювань, що можуть призводити до розвитку тканинної гіпоксії (серцева або дихальна недостатність, гострий інфаркт міокарда тощо), тяжкі хірургічні операції і травми (коли доцільне проведення інсулінотерапії), порушення функції печінки, хронічний алкоголізм, гостре отруєння алкоголем, лактат-ацидоз (у тому числі в анамнезі), застосування не менше 2 днів до і протягом 2 днів після проведення радіоізотопних або рентгенологічних досліджень із введенням йодованої контрастної речовини, дотримання гіпокалорійної дієти (менше 1000 кал/добу). Не рекомендується застосовувати препарат особам старше 60 років, які виконують важку фізичну роботу, що пов'язано з підвищеним ризиком розвитку лактат-ацидозу. **Побічні реакції.** З боку травного тракту: нудота, блювання, відсутність апетиту, метеоризм, діарея, біль у животі, металевий присмак у роті. З боку обміну речовин при тривалому лікуванні – гіповітаміноз B₁₂. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Дуглимакс® – зручна інновація!



 Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
м. Суми
тел.: 0 (44) 495 82 88
www.kusumpharm.com

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
ДУГЛИМАКС®. Реєстраційне посвідчення № UA/12474/01/01, UA/12474/01/02. Склад: діючі речовини: metformin hydrochloride, glibepride; 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду (пролонгованої дії) 500 мг та глімепіриду 1 мг або метформіну гідрохлориду (пролонгованої дії) 500 мг та глімепіриду 2 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТС А10В D02. **Показання.** Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет II типу: якщо монотерапія препаратами сульфонілсечовини або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю; при заміні комбінованої терапії препаратами сульфонілсечовини та метформіном. **Протипоказання.** Інсулінозалежний цукровий діабет I типу (наприклад, діабет із кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз. Підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу цього препарату, сульфонілсечовини, сульфаніламідів або бігуаніду. **Побічні реакції.** Виходячи з досвіду застосування препарату Дуглимакс® та даних про інші похідні сульфонілсечовини, необхідно враховувати можливість виникнення таких побічних дій препарату: молочнокислий ацидоз; див. розділ «Особливості застосування»; пілоплекія; див. розділ «Особливості застосування». Порушення з боку органів зору: під час лікування (особливо на його початку) можуть спостерігатися транзиторні порушення зору, зумовлені зміною рівня цукру в крові. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

УДК 616.379-008.64

DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78750

ПАНЬКІВ В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ МЕТФОРМІНОМ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ І ГЛІМЕПІРИДОМ НА ВУГЛЕВОДНИЙ І ЖИРОВИЙ ОБМІН У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

Резюме. *Мета дослідження* — вивчення ефективності та безпеки терапії метформіном пролонгованої дії у поєднанні з глімепіридом у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 35 хворих на ЦД 2-го типу. До включення в дослідження пацієнти отримували метформін без досягнення цільових рівнів глікемії, а з моменту спостереження було додатково призначено комбіновану цукрознижувальну терапію глімепіридом і метформіном пролонгованої дії (препарат Дуглімакс, «Кусум Фарм», Україна) у поєднанні з метформіном (препарат Метамін SR, «Кусум Фарм», Україна). Лікування тривало впродовж 12 тижнів. До і після лікування оцінювали показники вуглеводного, ліпідного обміну, ступінь інсулінорезистентності та масу тіла. **Результати.** У проведеному дослідженні встановлений позитивний вплив комбінованої терапії метформіном і глімепіридом на вуглеводний та ліпідний обмін і загалом на показники чинників ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (дисліпідемію, інсулінорезистентність, гіперінсулінемію). Рівень глікованого гемоглобіну порівняно з початковими значеннями знизився на 1,5 % ($p < 0,05$), глікемії натще — на 32,1 % ($p < 0,05$), постпрандіальної глікемії — на 43,7 % ($p < 0,05$). Крім того, на тлі терапії спостерігалось покращення ліпідного обміну: зниження загального холестерину на 16,6 % ($p < 0,05$), холестерину ліпопротеїнів низької щільності — на 29,7 % ($p < 0,05$), тригліцеридів — на 42,7 % ($p < 0,001$). Спостерігалось зниження рівня лептину в плазмі крові з $17,84 \pm 2,3$ нг/мл до $14,83 \pm 2,42$ нг/мл ($p > 0,05$). Зміни антропометричних показників (індексу маси тіла, окружності талії і стегон) були статистично незначущими ($p > 0,05$). На тлі комбінованого лікування не відзначалось гіпоглікемічних реакцій і побічних явищ. **Висновки.** Комбінована цукрознижувальна терапія метформіном пролонгованої дії і глімепіридом упродовж 12 тижнів призвела до статистично значущого покращення показників вуглеводного та ліпідного обміну.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, метформін, глімепірид.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) посідає третє місце серед причин смерті після серцево-судинних та онкологічних захворювань. Згідно з сучасними прогнозами, епідемія ЦД не зупинена, і захворюваність зростає в геометричній прогресії [1]. ЦД 2-го типу — прогресуюче гетерогенне захворювання, при якому одночасно діють два основні патогенетичні механізми: резистентність до інсуліну і дисфункція β -клітин підшлункової залози [2]. Впродовж тривалого часу інсулінорезистентність (ІР) компенсується надмірною продукцією інсуліну β -клітинами підшлункової залози (гіперінсулінемією), що підтримує вуглеводний обмін у нормі. Найчастіше, попри виражену компенсаторну гіперінсулінемію, гіперглікемія продовжує наростати,

справляючи свою токсичну дію як на β -клітини підшлункової залози, так і на клітини інсулінозалежних тканин-мішеней, посилюючи ІР. Однак прогресування ІР призводить до того, що підшлункова залоза не справляється з посиленим навантаженням глюкозою і поступово знижує продукцію інсуліну [3].

Подальший природний перебіг ЦД 2-го типу призводить до прогресивного зменшення β -клітин, зре-

Адреса для листування з автором:

Паньків Володимир Іванович

E-mail: endocr@i.ua

© Паньків В.І., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

штою вони заміщаються амілоїдом, а секреція інсуліну знижується, його не вистачає для пригнічення продукції глюкози в печінці, розвивається дефіцит інсуліну після їди, формується хронічна гіперглікемія, результатом якої є розвиток мікро- і макросудинних ускладнень. Для запобігання пізнім судинним ускладненням та їх відстрочення потрібне досягнення стабільної, задовільної компенсації вуглеводного обміну.

У новому алгоритмі терапії ЦД 2-го типу Американської діабетичної асоціації зразка 2016 року цукрознижувальним препаратом першої лінії для більшості пацієнтів із ЦД 2-го типу, як і в попередніх редакціях цього алгоритму, є метформін [4]. Він пригнічує глюконеогенез у печінці, уповільнює кишкову абсорбцію глюкози, знижує або стабілізує масу тіла, нормалізує ліпідний обмін, посилює процеси фібринолізу. На тлі прийому препарату не виникають гіпоглікемічні реакції, тому він може застосовуватися вже на стадії порушеної толерантності до глюкози.

Відомо, що потреба в комбінованій терапії з часом виникає у більшості пацієнтів, оскільки ЦД є прогресуючим захворюванням. Поєднання препаратів, що діють на різні ланки патогенезу ЦД, дозволяє забезпечити кращий глікемічний контроль [5]. Найчастіше використовується комбінація метформіну з похідними сульфонілсечовини в силу її доведеної ефективності, доступності, безпеки й економічності. Тому при необхідності поєднаної терапії вибір здійснюється на користь тривалодіючих препаратів. Їх застосування дає можливість розв'язати відразу декілька проблем. Зменшення кратності прийому дозволяє знизити ймовірність побічних ефектів і підвищити виконання пацієнтом лікарських рекомендацій, а багатофакторна дія сприяє кращому глікемічному контролю. У зв'язку з цим становить інтерес комбінація гліметіриду — найновішого препарату сульфонілсечовини, який ефективно знижує рівень глікемії, має екстрапанкреатичну (інсулінозберігаючу) дію, а також безпечний при призначенні особам із серцево-судинними захворюваннями, у поєднанні з метформіном [6]. Підвищення прихильності хворого до лікування — одна з найскладніших проблем для лікаря. Саме тому важливим етапом на шляху вдосконалення стратегії фармакотерапії, у тому числі і ЦД 2-го типу, стало створення фіксованих комбінацій препаратів, що значно покращують прихильність пацієнтів до терапії, що зрештою призводить до ще більшої ефективності лікування захворювання [7, 8]. Серед фіксованих комбінацій на особливу увагу заслуговує препарат Дуглимакс виробництва «Кусум Фарм» (Україна). В арсеналі ендокринологів наявні дві його лікарські форми, що містять в одній таблетці метформін SR і гліметірид у дозах відповідно 500/2 мг або 500/1 мг. При застосуванні препарату Дуглимакс реалізується основний сенс комбінованої терапії ЦД 2-го типу: посилення цукрознижувальної активності досягається за рахунок дії компонентами препарату на різні ланки патогенезу захворювання, що значно підвищує результативність лікування.

Застосування метформіну і гліметіриду у фіксованій комбінації сприяє зменшенню ризику розвитку небажаних явищ і кращій переносимості лікування хворими на ЦД 2-го типу. При цьому фармакокінетика метформіну не змінюється, але пік концентрації гліметіриду настає швидше, що є важливою перевагою Дуглимаксу.

Метою дослідження стало вивчення ефективності та безпеки терапії метформіном пролонгованої дії у поєднанні з гліметіридом у хворих на цукровий діабет 2-го типу, а також її вплив на показники вуглеводного і ліпідного обміну.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 35 пацієнтів із ЦД 2-го типу (24 жінки, 11 чоловіків) віком $57,36 \pm 1,69$ року із середньою тривалістю захворювання $5,94 \pm 1,87$ року, які перебували на амбулаторному та/або стаціонарному лікуванні у відділі профілактики, лікування ЦД та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Критеріями включення в дослідження були: наявність підписаної інформованої згоди на участь у клінічному дослідженні, вік понад 18 років, встановлений діагноз ЦД 2-го типу, наявність показань до цукрознижувальної терапії з використанням метформіну та гліметіриду. Критеріями виключення з дослідження були: підвищена чутливість до гліметіриду, метформіну або компонентів препаратів Дуглимакс і/або Метамін, підвищена чутливість до інших похідних сульфонілсечовини, наявність ЦД 1-го типу, вагітність, лактація, діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома або кома, гострий чи хронічний метаболічний ацидоз, молочнокислий ацидоз, тяжкі порушення функції нирок, печінки, гострі захворювання, що перебігають із ризиком розвитку порушення функції нирок, дегідратація, лихоманка, серцева чи дихальна недостатність, гострий або недавно перенесений інфаркт міокарда, інші стани чи хвороби, які, на думку дослідника, можуть вплинути на результати дослідження.

Індекс маси тіла (ІМТ) досліджуваних пацієнтів становив $31,02 \pm 1,06$ кг/м². Визначали показники окружності талії й стегон (ОТ і ОС). Показник ОТ/ОС у чоловіків становив $0,93 \pm 1,2$; у жінок — $0,87 \pm 1,3$. Від артеріальної гіпертензії страждали 26 пацієнтів (74,3 %). Рівень артеріального тиску (АТ) у середньому становив: систолічного (САТ) — $137,9 \pm 12,8$ мм рт.ст., діастолічного (ДАТ) — $86,53 \pm 6,86$ мм рт.ст. Іншою поширеною супутньою патологією була ішемічна хвороба серця, від якої страждало 54,3 % (n = 19) осіб. Нормальні показники ліпідограми відзначалися лише в 11,4 % (n = 4) хворих, в інших випадках спостерігали порушення ліпідного обміну.

Всім 35 пацієнтам, які до моменту включення в дослідження отримували метформін у дозі 2000 мг/добу на тлі декомпенсації ЦД, було призначено Дуглимакс

(1/500) («Кусум Фарм», Україна) зранку і Метамін SR (1000 мг) («Кусум Фарм», Україна) увечері впродовж 12 тижнів. У період підбору дози цукрознижувально-го препарату здійснювалося спостереження за пацієнтами через 2, 4, 8 і 12 тижнів. Дози отримуваних пацієнтами препаратів змінювались під час візитів з метою досягнення цільових значень глікемії натще й через 2 години після їжі, а також у разі виникнення гіпоглікемічних станів. Крім того, всі пацієнти отримували статини у середньотерапевтичних дозах.

Контроль антропометричних параметрів і показників вуглеводного обміну здійснювали щомісяця, інші методи додаткового обстеження проводилися на початку і через 12 тижнів терапії. Стан вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глікемії в капілярній крові натще і через 2 години після їди (постпрандіально) і рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c). Ступінь IP оцінювали за допомогою математичної моделі НОМА-IR. Визначення індексу НОМА-IR проводили за формулою: інсулін (мкОД/мл) × глюкоза крові (ммоль/л)/22,5. Нормальним вважали показник індексу НОМА < 2,77. Ліпідний спектр оцінювали за показниками загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Концентрацію ХС ЛПДНЩ і ЛПНЩ визначали за формулою Фридвальда: ХС ЛПДНЩ = ТГ/2,2 (ммоль/л); ХС ЛПНЩ = ЗХС – ХС ЛПВЩ – ХС ЛПДНЩ. Показники ліпідограми вважали за нормальні при ЗХС < 5,2 ммоль/л; тригліцеридів (ТГ) < 2 ммоль/л; ЛПВЩ > 0,9 ммоль/л. Біохімічні показники й ліпідни крові визначалися на біохімічному аналізаторі Sapphire-400, Tokio Boek L.T.D. за допомогою реактиву Elitech diagnostics виробництва Serpin S.A.S. (Франція). HbA1c визначали хроматографічним методом на апараті D-10 фірми BIORAD (США) за допомогою реактиву D-10 Hemoglobin Testing System, Dual Program Recorder Pack (Франція). Рівень лептину та імунореактивного інсуліну в плазмі крові визначався за допомогою реактивів для імунферментного аналізу фірми DRG (Німеччина).

Згідно з нормативами використаної в роботі методики, концентрацію ІРІ натще вважали нормальною, якщо вона не перевищувала 25,0 мкОД/мл. Для оцінки безпеки застосування препарату визначали такі лабораторні показники: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (креатинін, сечовина, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ)). Обробку даних проводили методом варіаційної статистики, використовуючи персональний комп'ютер із пакетом програм для автоматизації статистичних досліджень SPSS9.0. Кількісні результати порівнювали із застосуванням критерію Стюдента і поправки Бонфероні, точного критерію Фішера. Відмінності вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Дослідження проводилося з дотриманням усіх вимог Гельсінської декларації, а також Державного експертного центру України для клінічних випробовувань.

Результати дослідження

У всіх обстежених хворих ($n = 35$) на початку дослідження спостерігалися клінічні ознаки гіперглікемії, підтверджені лабораторними даними. При дослідженні вуглеводного обміну був виявлений незадовільний контроль глікемії: у пацієнтів, які отримували монотерапію метформіном, глікемія натще становила $10,32 \pm 0,62$ ммоль/л; постпрандіально — $12,47 \pm 1,68$ ммоль/л при показнику HbA1c $8,91 \pm 0,14$ %. Індекс НОМА-IR дорівнював $4,9 \pm 1,37$. Тому з огляду на сучасний алгоритм лікування ЦД 2-го типу хворим була призначена комбінована терапію Дуглимаксом і Метаміном SR.

У процесі дослідження був виявлений позитивний вплив комбінованої терапії на показники, що характеризують вуглеводний обмін. Так, було відзначено статистично значуще зниження рівня HbA1c до $7,42 \pm 0,11$ % (на 1,5 %; $p < 0,05$), глікемії натще — до $7,81 \pm 0,34$ ммоль/л (на 32,1 %; $p < 0,05$), а також постпрандіальної глікемії — до $8,68 \pm 1,17$ ммоль/л (на 43,7 %; $p < 0,05$) (табл. 1). Крім того, в обстежених хворих спостерігалася тенденція до зниження маси тіла: ІМТ знизився від $31,02 \pm 1,06$ кг/м² до $30,43 \pm 0,71$ кг/м². На тлі комбінованого лікування не відзначалося гіпоглікемічних реакцій.

Рівень ІРІ зменшився до $15,64 \pm 2,16$ мкОД/мл (початковий показник — $17,23 \pm 2,72$ мкОД/мл). Також спостерігалася тенденція до зниження показників ІР, що можна оцінювати як позитивну динаміку. При оцінці взаємозв'язків лабораторних показників, що характеризують ІР і вуглеводний обмін, нами були отримані такі дані: найбільш виражена кореляційна залежність відзначалася між показниками ІРІ натще і НОМА-IR ($r = 0,93$). Рівень ІРІ натще слабо корелював із глікемією натще ($r = 0,068$). Виявлений кореляційний зв'язок між рівнем НОМА-IR і глікемією натще ($r = 0,34$).

Таблиця 1. Динаміка показників вуглеводного обміну, чутливості до інсуліну в процесі комбінованої терапії (M ± SE)

Параметри	До лікування	Після лікування	p
Глікемія, натще, ммоль/л	$10,32 \pm 0,62$	$7,81 \pm 0,34$	< 0,05
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	$12,47 \pm 1,68$	$8,68 \pm 1,17$	< 0,05
HbA1c, %	$8,91 \pm 0,14$	$7,42 \pm 0,11$	< 0,05
С-пептид, нг/мл	$3,02 \pm 0,14$	$3,09 \pm 0,16$	> 0,05
ІРІ, мкОД/мл	$18,37 \pm 2,34$	$15,62 \pm 2,19$	> 0,05
Індекс НОМА-IP	$4,90 \pm 1,37$	$4,60 \pm 0,92$	> 0,05

Таблиця 2. Динаміка показників ліпідного обміну, лептину на тлі проведеного комбінованого лікування ($M \pm SE$)

Параметри	До лікування	Після лікування	p
ЗХС, ммоль/л	6,03 ± 0,29	5,17 ± 0,18	< 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,67 ± 0,26	2,83 ± 0,18	< 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,28 ± 0,06	1,29 ± 0,09	> 0,05
ТГ, ммоль/л	2,34 ± 0,36	1,64 ± 0,14	< 0,05
Лептин, нг/мл	17,84 ± 2,57	14,83 ± 2,42	> 0,05

Отримані нами дані свідчать про те, що зниження глікемії натше відбувається головним чином за рахунок зменшення ІР. Отже, можна говорити про вплив гліметіриду на периферичному рівні та поліпшення чутливості периферичних тканин до дії власного інсуліну.

При дослідженні ліпідогрामी сироватки крові нами було виявлено підвищення рівня атерогенних фракцій ліпідів. Впродовж трьох місяців лікування в групах режим харчування хворих не змінювався, всі хворі отримували гіполіпідемічну терапію згідно з чинними протоколами лікування. Спостерігалось вірогідне зниження підвищених атерогенних фракцій ліпідів, що може оцінюватися як позитивна динаміка (табл. 2).

У завдання нашого дослідження також входило вивчення динаміки секреції лептину жировою тканиною в досліджуваній групі пацієнтів. Наприкінці дослідження спостерігалась тенденція до зменшення рівня лептину в плазмі крові з 17,84 ± 2,57 нг/мл до 14,83 ± 2,42 нг/мл ($p > 0,05$) (табл. 2).

При аналізі антропометричних показників (маса тіла, ІМТ, ОТ і ОС) було виявлено, що в нашому дослідженні комбінована терапія метформіном і гліметіридом не справляла статистично значущого впливу на ці показники (табл. 3).

Через 3 місяці комбінованої терапії встановлено зниження значень САТ і ДАТ порівняно з початковими показниками на 5–10 мм рт.ст., здебільшого у пацієнтів з істотним зниженням маси тіла і поліпшенням глікемічного контролю. При порівняльній оцінці показників АТ вірогідних відмінностей не було знайдено.

Таблиця 3. Динаміка антропометричних показників на тлі комбінованої терапії ($M \pm SE$)

Параметри	До лікування	Після лікування	p
Маса тіла, кг	87,8 ± 2,9	87,1 ± 2,8	> 0,05
ІМТ, кг/м ²	31,07 ± 0,83	30,43 ± 0,71	> 0,05
ОТ/ОС, чоловіки	0,97 ± 0,02	0,97 ± 0,01	> 0,05
ОТ/ОС, жінки	0,89 ± 0,02	0,89 ± 0,02	> 0,05

Аналіз безпеки визначали за показниками печінкових проб. Дослідження креатиніну, сечовини, АСТ і АЛТ показало відсутність токсичного впливу комбінованої терапії у всіх хворих. Рівень креатиніну у групі гліметіриду і метформіну становив 73,14 ± 14,62 мкмоль (норма 44–88 мкмоль/л), сечовина — 5,76 ± 1,3 ммоль/л (норма 2,5–8,3 ммоль/л). Вміст АСТ в обстежених пацієнтів становив 19,93 ± 4,71 МО (норма 2–25 МО), АЛТ — 26,26 ± 5,14 МО. Отже, побічних ефектів від прийому гліметіриду і метформіну не спостерігали. Пропусків у прийомі препарату не було, що підтверджує зручність прийому пролонгованої форми.

Обговорення результатів

Поширеність ЦД у сучасному світі характеризується геометричною прогресією. Найнебезпечнішими наслідками цієї глобальної епідемії є системні ураження мікро- і макросудинного русла, що стають головною причиною інвалідизації і смертності пацієнтів із ЦД. Знизити ризик прогресування ускладнень можливо за допомогою адекватного глікемічного контролю, який потребує персоналізованого підходу з метою уникнення розвитку гіпоглікемічних станів і збільшення маси тіла. Зважаючи на це, застосування ефективних цукрознижувальних засобів із низьким ризиком гіпоглікемії і нейтральним впливом на масу тіла є найбільш перспективним на сучасному етапі.

У результаті поєднання метформіну і гліметіриду досягнутий глікемічний контроль із цільовим рівнем HbA1c ≤ 7 % у 77,1 % ($n = 27$) спостережень, з рівнем HbA1c 7,1–7,5 % — у 20 % ($n = 7$) спостережень, ще в одного хворого (2,9 %) показник HbA1c становив 7,8 %.

Упродовж періоду спостереження вдалося знизити індекс НОМА-ІР на 6,5 %. Нормалізація рівня HbA1c також супроводжувалась стабілізацією показників АТ. При вивченні динаміки ліпідогрामी відзначалась позитивна тенденція, ці зміни в сукупності свідчать про позитивний вплив корекції ІР на атерогенні зміни ліпідного профілю у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Наприкінці дослідження встановлено, що компенсації вуглеводного обміну досягали різним дозуванням гліметіриду: 1 мг — у 46,7 %, 2 мг — у 53,3 %.

Загалом терапія комбінацією гліметіриду й метформіну SR (препарати Дуглимакс і Метамін SR) добре переносилась. Усі пацієнти повністю завершили дослідження. Пацієнтів, які б відмовилися від терапії досліджуваними препаратами, не було. Аналіз рівня активності печінкових ферментів (АСТ і АЛТ) показав відсутність клінічно значущих змін на тлі лікування.

Таким чином, комбінована цукрознижувальна терапія гліметіридом і метформіном SR справляє комплексний і безпечний вплив на клініко-метаболичні показники у хворих на ЦД 2-го типу, спрямований на компенсацію вуглеводного й ліпідного обміну.

Висновки

Комбінована цукрознижувальна терапія метформіном SR і глімепіридом та метформіном SR упродовж 12 тижнів сприяла досягненню компенсації ЦД (зниження рівня HbA1c, глюкози плазми крові натще й постпрандіальної глікемії), покращенню ліпідного обміну (зниження рівня в плазмі крові ЗХС, ЛПНЩ і ТГ) без істотного впливу на антропометричні показники. Відзначається добра переносимість і високий ступінь безпечності препаратів Дуглимакс і Метамін SR упродовж періоду спостереження.

Рекомендований спектр клінічного застосування Дуглимаксу: уперше виявлений ЦД 2-го типу при рівні HbA1c 7,6–9,0 %, коли виникає необхідність швидкого та надійного зниження глікемії (початкова доза — одна таблетка препарату Дуглимакс 2/500 мг або 1/500 мг 1 раз на добу). Для досягнення цільових показників глікемії дозу препарату поступово підвищують кожні 3–4 тижні. При неефективності монотерапії метформіном в оптимальній добовій дозі 2000–2500 мг Дуглимакс призначають у дозі 1/500 мг по 1 або 2 таблетки на добу.

Список літератури

1. Kharroubi A.T., Darwish H.M. *Diabetes mellitus: The epidemic of the century // World J. Diabetes.* — 2015. — Vol. 25(6). — P. 850-867. doi:10.4239/wjd.v6.i6.850.
2. Wilkin T.J. *The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes // Int. J. Obes. (Lond.).* — 2009. — Vol. 33. — P. 716-726. doi: 10.1038/ijo.2009.97.
3. Simmons R.K., Echouffo-Tcheugui J.B., Sharp S.J. et al. *Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10*

years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial // The Lancet. — 2012. — Vol. 380(9855). — P. 1741-1748. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61422-6.

4. *Standards of Medical Care in Diabetes 2016 // Diabetes Care.* — 2016. — Vol. 39 (Suppl. 1). — S1–S112. http://diabetesjournals.org/content/39/Supplement_1.toc. DOI: 10.2337/diaclin.34.1.00

5. Pareek A., Chandurkar N.B., Salkar H.R. et al. *Evaluation of efficacy and tolerability of glimepiride and metformin combination: a multicentric study in patients with type 2 diabetes mellitus, uncontrolled on monotherapy with sulfonylurea or metformin // Am. J. Ther.* — 2013. — Vol. 20(1). — P. 41-47. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181ff7c63.

6. Kim H., Kim D., Cha B. et al. *Efficacy of glimepiride/metformin fixed-dose combination vs metformin uptitration in type 2 diabetic patients inadequately controlled on low-dose metformin monotherapy: A randomized, open label, parallel group, multicenter study in Korea // J. Diabetes Investig.* — 2014. — Vol. 5(6). — P. 701-708. doi: 10.1111/jdi.12201.

7. Kim B.H., Shin K.H., Kim J. et al. *Pharmacokinetic comparison of a new glimepiride 1-mg + metformin 500-mg combination tablet formulation and a glimepiride 2-mg + metformin 500-mg combination tablet formulation: a single-dose, randomized, open-label, two-period, two-way crossover study in healthy, fasting Korean male volunteers // Clin. Ther.* — 2009. — Vol. 31(11). — P. 2755-2764. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.11.001.

8. Zhu H., Zhu S., Zhang X. et al. *Comparative efficacy of glimepiride and metformin in monotherapy of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized controlled trials // Diabetology and Metabolic Syndrome.* — 2013. — Vol. 5. — P. 70. doi: 10.1186/1758-5996-5-70.

Отримано 31.08.16 ■

Паньків В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ И ГЛИМЕПИРИДОМ НА УГЛЕВОДНЫЙ И ЖИРОВОЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Резюме. *Цель исследования* — изучение эффективности и безопасности терапии метформинем пролонгированного действия в сочетании с глимепиридом у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. *Материалы и методы.* Под наблюдением находилось 35 больных СД 2-го типа. До включения в исследование пациенты получали метформин без достижения целевых уровней гликемии, а с момента наблюдения была дополнительно назначена комбинированная сахароснижающая терапия глимепиридом и метформинем пролонгированного действия (препарат Дуглимакс, «Кусум Фарм», Украина) в сочетании с метформинем (препарат Метамин SR, «Кусум Фарм», Украина). Лечение длилось на протяжении 12 недель. До и после лечения оценивали показатели углеводного, липидного обмена, степень инсулинорезистентности и массу тела. *Результаты.* В проведенном исследовании установлено положительное влияние комбинированной терапии метформинем и глимепиридом на углеводный и липидный обмен и в целом на показатели факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемию, инсулинорезистентность, гиперинсулине-

мию). Уровень гликированного гемоглобина в сравнении с исходными значениями снизился на 1,5 % ($p < 0,05$), гликемии натощак — на 32,1 % ($p < 0,05$), постпрандиальной гликемии — на 43,7 % ($p < 0,05$). Кроме того, на фоне терапии наблюдалось улучшение липидного обмена: снижение общего холестерина на 16,6 % ($p < 0,05$), холестерина липопротеинов низкой плотности — на 29,7 % ($p < 0,05$), триглицеридов — на 42,7 % ($p < 0,001$). Наблюдалось снижение уровня лептина в плазме крови с $17,84 \pm 2,3$ нг/мл до $14,83 \pm 2,42$ нг/мл ($p > 0,05$). Изменения антропометрических показателей (индекса массы тела, окружности талии и бедер) были статистически недостоверными ($p > 0,05$). На фоне комбинированного лечения не отмечалось гипогликемических реакций и побочных явлений. **Выводы.** Комбинированная сахароснижающая терапия метформинем пролонгированного действия и глимепиридом на протяжении 12 недель привела к статистически значимому улучшению показателей углеводного и липидного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, метформин, глимепирид.

Pankiv V.I.

Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

EFFECT OF COMBINATION THERAPY WITH EXTENDED-RELEASE METFORMINE AND GLIMEPIRIDE ON CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Summary. The aim of investigation — to study the efficiency and safety of the therapy with extended-release metformine combined with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). **Materials and methods.** There were 35 patients with type 2 DM under a supervision. Before inclusion in the study, patients received metformine without the achievement of target glycemic levels, and from the moment of supervision a combined hypoglycemic therapy with glimepiride and extended-release metformine (Duglimax, manufactured by Kusum Pharm, Ukraine) was additionally administered in combination with metformine (Metamine SR, manufactured by Kusum Pharm, Ukraine). The treatment duration was 12 weeks. The indices of carbohydrate, lipid metabolism, the degree of insulin resistance and body weight were evaluated before and after the treatment. **Results.** As a result of the research, the positive effect of the combined therapy with glimepiride and metformine on the carbohydrate and lipid metabolism and, in total, on the risk factors of cardiovascular complications (dyslipidemia,

insulin resistance, hyperinsulinemia) has been established. The level of glycosylated hemoglobin compared with baseline values has reduced by 1.5 % ($p < 0.05$), fasting glucose — by 32.1 % ($p < 0.05$), postprandial glycemia — by 43.7 % ($p < 0.05$). In addition, the therapy was associated with improved lipid metabolism: reduction of total cholesterol by 16.6 % ($p < 0.05$), low-density lipoprotein cholesterol — by 29.7 % ($p < 0.05$), triglycerides — by 42.7 % ($p < 0.001$). There was a decrease in leptin level in the blood plasma from 17.84 ± 2.30 ng/ml to 14.83 ± 2.42 ng/ml ($p > 0.05$). Changes of anthropometric parameters (body mass index, waist and hip circumference) were not statistically significant ($p > 0.05$). Against the background of combined treatment, there were not registered hypoglycemic reactions and side effects. **Conclusions.** Combination hypoglycemic therapy with extended-release metformin and glimepiride during 12 weeks resulted in a statistically significant improvement of carbohydrate and lipid metabolism.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metformine, glimepiride.

УДК 616.127-02:616.379-008.64[+616.12/.13]-07-091.8

DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78751

КИЯК Ю.Г., КИЯК Г.Ю., БАРНЕТТ О.Ю.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

СПЕЦИФІЧНІСТЬ ДІАБЕТИЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ ЗА НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: КЛІНІКО-УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Резюме. Актуальність. Концепція про діабетичну кардіоміопатію вперше була запропонована С. Рублер та співавт. понад 100 років тому, але цей діагноз рідко використовується клініцистами через існування, переважно в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), таких коморбідних захворювань, як ішемічна хвороба серця (ІХС) і гіпертонічна хвороба. Різноманітні механізми спричинюють патогенез діабетичної кардіоміопатії, але її специфічні ознаки досі остаточно не встановлені. **Мета дослідження** — з'ясувати ультраструктурні особливості ремоделювання кардіоміоцитів, характерні для діабетичної кардіоміопатії, за наявності коморбідної ІХС та артеріальної гіпертензії (АГ). **Матеріали і методи.** Були порівняні результати клінічного обстеження та ультраструктурного дослідження експрес-некропсій та періопераційних біопсій міокарда в 25 пацієнтів із ЦД 2-го типу за наявності супутньої АГ та ІХС. **Результати.** Виявлені ультраструктурні особливості гібернації кардіоміоцитів, характерні для ЦД 2-го типу, відмінні від їх гібернації за наявності ІХС та АГ. З'ясовано, що гібернація кардіоміоцитів за ЦД виникає вже на ранніх стадіях захворювання, ще до розвитку АГ та ІХС, тобто за відсутності гіпертрофії кардіоміоцитів та їх оглушеності, характерних для серцево-судинних захворювань. **Висновки.** Діабетична кардіоміопатія виникає в результаті дисметаболических і мікроциркуляторних розладів, що призводить до гібернації кардіоміоцитів. Тригерами розвитку діабетичної кардіоміопатії є декомпенсація ЦД і серцево-судинні захворювання. Гіберновані кардіоміоцити гинуть шляхом апоптозу або вторинного некрозу, що обумовлює трансформацію діастолічної дисфункції лівого шлуночка в систолічну. **Ключові слова:** діабетична кардіоміопатія, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гібернація кардіоміоцитів.

Стаття містить результати фундаментального дослідження кафедри сімейної медицини ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, фінансованого з держбюджету МОЗ України, «Вплив гострого інфаркту міокарда, артеріальної гіпертензії і цукрового діабету на ультраструктурне ремоделювання міокарда і розвиток серцевої недостатності (2011–2013 рр.)».

Вступ

Термін «діабетична кардіоміопатія» (ДКМП) уперше застосував S. Rubler і співавт. [13] на основі досліджень міокарда чотирьох пацієнтів, померлих унаслідок цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, які мали ознаки серцевої недостатності (СН) на тлі діабетичного гломерулосклерозу за відсутності артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС) та інших серцевих захворювань. Асоціація між ЦД і СН була відомою впродовж багатьох років, починаючи з 1881 р., коли спочатку Leyden [11], а пізніше Mayer [12] повідомили, що ЦД призводить до ураження серця.

Зв'язок між СН і ДКМП добре документований, але наявність останньої як окремої нозологічної фор-

ми залишається дискусійною. Згідно з визначенням, ДКМП — це окрема первинна хвороба, яка виникає у відповідь на метаболічні розлади, що призводять до структурних і функціональних змін міокарда, зумовлюючи СН [6]. Поширеність СН серед населення перебуває в межах від 1 до 4 %, але в пацієнтів із ЦД вона становить від 12 % в осіб молодого віку до 22 % в осіб віком понад 64 роки [9]. Майже третина від усіх госпіталізованих пацієнтів із СН хворіють на ЦД, який є важливим передвісником захворюваності й смертності від серцево-судинних захворювань незалежно від віку, АГ, дисліпідемії, ожиріння, а також ІХС [5].

До специфічних уражень міокарда при ЦД зачисляють гіпертрофію кардіоміоцитів (КМЦ) і стінок лівого шлуночка (ЛШ) [1], безболіову ішемію міокарда

Адреса для листування з авторами:

Кияк Ю.Г.

E-mail: ykyyak@gmail.com

© Кияк Ю.Г., Кияк Г.Ю., Барнетт О.Ю., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

та його фіброз, а також розлади внутрішньоклітинного транспорту Ca^{2+} , дефекти скоротливої здатності міофібрил, дилатацію ЛШ і гіпокінезію міокарда [7]. Але вказані ушкодження міокарда не є специфічними для ДКМП, оскільки більшість із них присутні при серцево-судинних і некоронарогенних захворюваннях міокарда. Наявність специфічності ДКМП досі є дискусійною й остаточно не доведена, оскільки безпосередні механізми СН в осіб із ЦД залишаються не до кінця з'ясованими, хоча неішемічні системні метаболічні розлади, а також функціональні та структурні зміни в міокарді не викликають сумніву. Вони були виявлені клініцистами вже понад століття тому [11, 12], але досі відсутні ультраструктурні дослідження мікросудинного русла й КМЦ у людей із ЦД, а роботи виконані на світлооптичному рівні малопереконливі [8].

Мета дослідження — з'ясувати ультраструктурні особливості ремоделювання кардіоміоцитів, характерні для діабетичної кардіоміопатії, за наявності коморбідної ІХС та артеріальної гіпертензії.

Матеріал і методи

Для виконання поставленого завдання провели комплексне клінічне обстеження й електронно-мікроскопічні дослідження біопсій і експрес-некропсій міокарда 25 пацієнтів із ЦД, ІХС та АГ (у переважній більшості пацієнтів). До основної групи ввійшли 3 чоловіки, оперовані з приводу хронічних післяінфарктних аневризм ЛШ, віком 48–62 роки, і 22 померлих від інфаркту міокарда (ІМ), із коморбідним ЦД. Серед них було 16 чоловіків і 6 жінок віком 52–76 років. Безпосередньою причиною смерті пацієнтів були такі ускладнення, як набряк легень, кардіогенний шок, розрив міокарда, а також фібриляція шлуночків. Повторний ІМ діагностували в 9 померлих.

Контролем служив міокард 5 осіб, які померли від екстракардіальних причин у віці 52 ± 8 років, а також 5 білих лабораторних шурів. Група порівняння представлена 18 особами подібного віку (але без ЦД), які померли від ІМ і переважно теж хворіли на АГ, а також періопераційними біопсіями міокарда лівого шлуночка 5 пацієнтів із некоронарогенними захворюваннями міокарда (ревматичні вади серця ($n = 3$), інфекційний міокардит із недостатністю аортального клапана, гіпертрофічна кардіоміопатія) і 3 особами з хронічними післяінфарктними аневризмами ЛШ, які були оперовані в кардіохірургічних відділах м. Львова. Біопсійний матеріал в об'ємі 2–3 мм³ отримували під час операцій на серці та висічені частини хронічних післяінфарктних аневризм лівого шлуночка, за інформованої згоди пацієнтів і з дозволу етичної комісії університету, складеного відповідно до Гельсінської декларації. У випадках смерті хворих від ІМ трансторакальну пункційну некропсію міокарда проводили в лікарні впродовж 10–15 хвилин безпосередньо після констатації смерті. Правова підстава для некропсії серця, яка прирівнюється за термінами до раннього посмертного розтину, — наказ МОЗ України № 81 від 12 травня 1992 р.

Зразки міокарда, отримані під час біопсії або експрес-некропсії, промивали у фізіологічному розчині й фіксували в 1% розчині OsO_4 на 0,1 М какодилатному буфері (рН 7,4) та підготовлювали їх для електронно-мікроскопічного дослідження за методикою В. Weakley (1972).

Префіксацію періопераційних біоптатів міокарда здійснювали 10% розчином нейтрального формаліну. Контрастовані зрізи досліджували та фотографували в електронних мікроскопах ЛКВ-100К, а також JEM-100В і JEM-100С–Х при збільшенні від 2000 до 20 000 разів.

Статистична обробка результатів. Підрахунок гібернованих КМЦ проводили за допомогою напівкількісного методу, запропонованого S.F. Nagueh і співавт. [15]. Ступінь гібернації міокарда класифікували за принципом: 0 — відсутність гібернованих клітин, 1 — їх локальна наявність у досліджуваних полях зору (низький ступінь гібернації міокарда), 2 — наявність до 50 % гібернованих клітин (помірний ступінь гібернації), 3 — наявність понад 50 % гібернованих клітин у полях зору (високий ступінь) і, за нашим доповненням, — 4-й (дуже високий ступінь), при якому виявляли понад 75 % гібернованих КМЦ у досліджених ділянках.

Результати дослідження

При ультраструктурному дослідженні експрес-некропсій міокарда померлих від екстракардіальних причин і періопераційних біопсій, а також міокарда білих шурів (рис. 1) виявлено, що КМЦ мають видовжену, циліндроподібну форму, яка визначається пучками паралельно розташованих міофібрил, обмежених сарколемою. Вони складаються з низки саркомерів, обмежених Z-лініями. Довжина міофібрил залежить від кількості саркомерів. У більшості контрольних досліджень на поздовжніх зрізах міофібрили склалися з 5–20 саркомерів і мали переважно однакову висоту, але в межах як однієї, так і декількох сусідніх клітин саркомери значно відрізнялися між собою за шириною, а інколи набували клиноподібної форми в результаті деструктивних змін. У центральній частині КМЦ знаходяться ядра видовженої форми, розташовані паралельно до поздовжньої осі міофібрил. У приядерній ділянці й між саркомерами розміщена значна кількість мітохондрій, переважно оточених поодинокими гранулами бета-глікогену. Між Z-лініями саркомерів знаходяться канали поперечної системи ендоплазматичної сітки (рис. 1).

Кількість цитогранул-рибосом і гранул глікогену, розташованих навколо ядра й у проміжках саркоплазми між саркомерами та в субсарколемальних ділянках, переважно незначна. Гранули глікогену (β -частинки) в КМЦ розташовані поодинокі, на деякій відстані одна від одної (рис. 1), на відміну від агрегованих α -частинок глікогену (зібраних у розетки й ланцюжки), характерних для гепатоцитів.

Щодо ультраструктури КМЦ в осіб із групи порівняння (пацієнти з ІМ та АГ, але без ЦД), то в інтак-

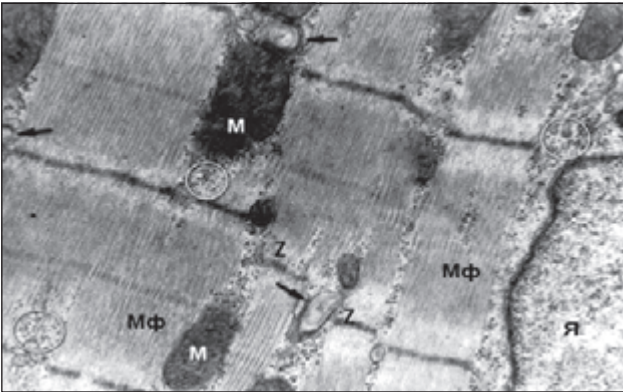


Рисунок 1. Електронна мікрофотографія КМЦ білого щура з добре структурованим ядром (Я), міофібрилами (Мф) і мітохондріями (М). Останні розташовані між саркомерами й навколо ядра та оточені поодинокими гранулами глікогену (О). Між Z-лініями сусідніх саркомерів видно канали поперечної системи ендоплазматичної сітки (→). Збільш. x 16 000

тних ділянках ЛШ домінували гіпертрофовані, перескорочені й деформовані міоцити з нерівномірно перерозподіленими мітохондріями, а також поодинокі гіберновані клітини, що свідчило про низький ступінь гібернації міокарда (рис. 2).

Щодо специфічних змін КМЦ при ЦД, то характерною ультраструктурною ознакою діабетичної КМП при середній тяжкості захворювання є значне і досить рівномірне накопичення гранул глікогену навколо мітохондрій як у субсарколемальному просторі (рис. 3), між мітохондріями і міофібрилами, так і поблизу ядра (рис. 4), а також в апоптичних тільцях на місці зруйнованих мітохондрій і міофібрил (рис. 5). Збільшення кількості гранул глікогену в КМЦ є ознакою їх вуглеводної дистрофії та дисфункції КМЦ, яка, за сучасним визначенням, трак-

тується як їх гібернація і належить до нових ішемічних синдромів. У більшості випадків смерті хворих на ЦД від ІМ з коморбідною АГ в інтактних ділянках ЛШ кількість гібернованих КМЦ становила від 30 до 50 % (помірний ступінь гібернації міокарда).

Вартий уваги високий ступінь ремоделювання КМЦ в інтактних ділянках міокарда ЛШ за наявності АГ, ІМ та ЦД середньої тяжкості, з електрокардіографічними ознаками гіпертензивного серця (рис. 6). У вказаному випадку пацієнт надійшов до кардіологічного відділення з приводу стенокардії, з помірними ЕКГ-ознаками ішемії міокарда, але вночі раптово помер з приводу фібриляції шлуночків. В отриманих некропатах виявлено понад 50 % гібернованих КМЦ (високий ступінь гібернації міокарда). Деякі з них втратили типову циліндроподібну форму через фрагментацію й лізис міофібрил та набули округло-овальної конфігурації. Саркоплазма повністю заміщена гранулами глікогену, серед яких персистують лише острівки міофібрил і залишки мітохондрій, при збереженій сарколемі. Ядра в таких персистуючих КМЦ містять конденсований гетерохроматин і зазнають каріорексису, як класичної ознаки апоптозу КМЦ.

Ехокардіографічно гібернований міокард переважно проявляється гіпокінезією і діастолічною дисфункцією лівого шлуночка. Розвиток ІМ призводить до масової загибелі гібернованих КМЦ у приінфарктних та інтактних ділянках лівого шлуночка в результаті їх апоптозу й некрозу, що зумовлює перехід діастолічної дисфункції ЛШ у систолічну. Відсутність скоротливої здатності гібернованих КМЦ і різниця біоелектричних потенціалів між ними та життєздатними кардіальними міоцитами породжує аритмії з фібриляцією шлуночків, яка була причиною смерті пацієнта (рис. 6).

У хворих із тяжкою формою ЦД, із тривалістю захворювання понад 10 років виявлено значне ура-

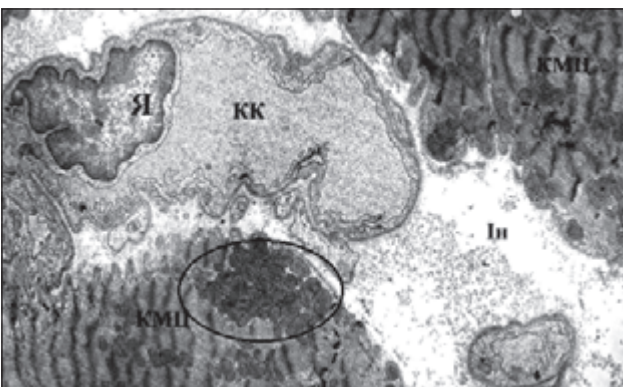


Рисунок 2. Електронна мікрофотографія експрес-некропсії міокарда ЛШ. Два кардіоміоцити (КМЦ) з ознаками гіпертрофії і перескорочення міофібрил, що призвело до нерівномірного перерозподілу мітохондрій (М). Набряк інтерстицію (Ін). Кровоносний капіляр (КК) з помірно деформованим просвітом і гіпертрофованим ядром (Я). Жінка, 60 р. АГ помірної тяжкості. ІМ, ускладнений набряком легень. 14-та доба захворювання. Інтактна ділянка. Збільш. x 2500

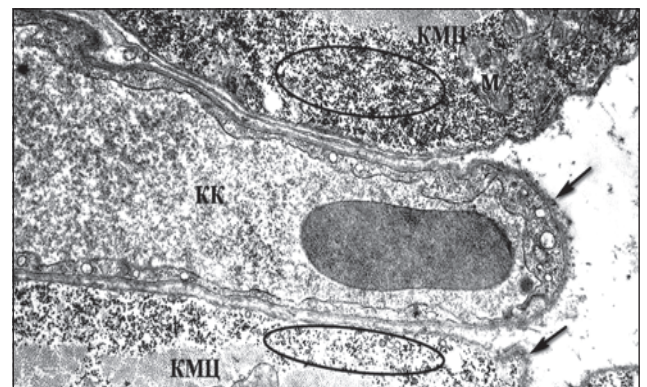


Рисунок 3. Електронна мікрофотографія експрес-некропсії міокарда ЛШ. Кровоносний капіляр (КК) в оточенні двох кардіоміоцитів (КМЦ). Помірне потовщення базального шару КК і КМЦ (→). Накопичення гранул глікогену (О) в субсарколемальному просторі обох КМЦ як ознака ДКМП. Деструкція мітохондрій (М). Чоловік, 56 р. ЦД середньої тяжкості. ІМ, 7-ма доба захворювання. Інтактна ділянка. Набряк легень. Збільш. x 6000

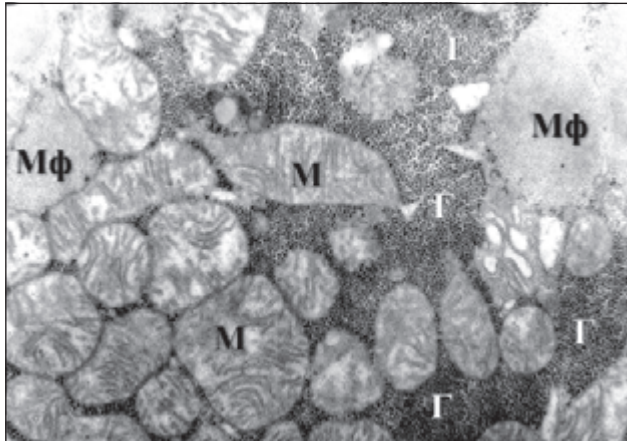


Рисунок 4. Електронна мікрофотографія експрес-некропсії ЛШ. Фрагмент гіпертрофованого кардіоміоцита, що містить депозити гранул глікогену (Г) між деструктивно зміненими мітохондріями (М) і міофібрилами (Мф). Попередній випадок. Збільш. x 16000

ження практично всіх кровоносних капілярів і артеріол міокарда, хоча інколи потовщення базального шару деяких капілярів було меншим, ніж у хворих на ЦД середньої тяжкості. Отже, наявність діабетичної мікроангіопатії та ступінь потовщення базального шару мікроциркуляційного русла не може бути критерієм для діагностики та визначення тяжкості ДКМП. Важливе значення для цього має стан КМЦ. Вирішальною ознакою діабетичної КМП є значна поширеність гіпертрофованих, апоптично й некротично змінених КМЦ за наявності специфічної мікроангіопатії [19].

Розлади гемодинаміки при ЦД викликають ішемію та гіперперфузію КМЦ, що зумовлює їх гібер-

націю та діастолічну дисфункцію лівого шлуночка, а також хронічну серцеву недостатність. Приєднання АГ та ІХС сприяють апоптозу й некрозу гіпертрофованих КМЦ та переходу діастолічної дисфункції ЛШ, характерної для ЦД, у систолічну. Виникнення гострого ІМ супроводжується прогресуючим апоптозом і вторинним некрозом гіпертрофованих клітин поза зоною інфаркту, що сприяє появі гострої серцевої недостатності (набряк легень, кардіогенний шок), а також виникненню підвищеної схильності до розриву міокарда, аритмій та фібриляції шлуночків.

Обговорення отриманих результатів

Подібно до атеросклеротичного континууму, запропонованого Dzaui та Braunvald у 1993 році [16], ми вперше пропонуємо діабетичний континуум, що призводить до виникнення діабетичної кардіоміопатії. Суть його полягає в каскаді вже відомих метаболічних і структурних змін [2, 3], що виникають у результаті глюко- і ліпотоксичності [17] та інсулінорезистентності, а також наявності генералізованої діабетичної мікроангіопатії, які в сукупності призводять до ураження мітохондрій [10] і гібернації КМЦ як специфічної ознаки ДКМП, а також частішої смерті клітин міокарда шляхом некрозу й апоптозу, особливо в ділянці хронічних післяінфарктних аневризм лівого шлуночка з високим ступенем гібернації КМЦ (> 70 %).

Згідно з нашою концепцією, специфічним морфологічним проявом ДКМП є гібернація КМЦ, яка виникає за наявності діабетичної мікроангіопатії та гіперперфузії кардіоміоцитів й ушкодження мітохондрій, відповідальних за енергетичне забезпечення і відтак скоротливість КМЦ. За цих умов вони переходять в стан гібернації, класичним проявом якої є накопичення гранул глікогену в саркоплазмі клітин,

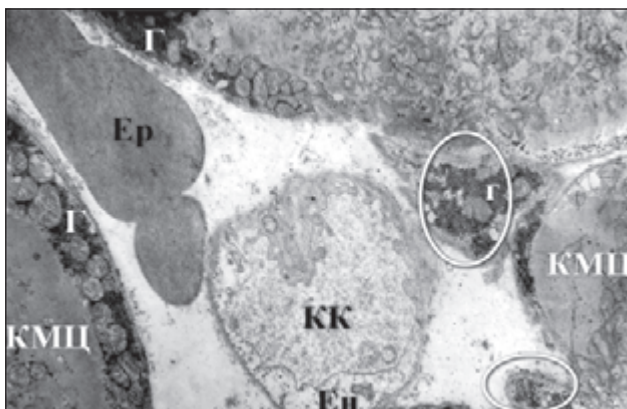


Рисунок 5. Електронна мікрофотографія експрес-некропсії ЛШ. Накопичення маси глікогену (Г) в саркоплазмі кардіоміоцитів (КМЦ) як ознака ДКМП. Апоптичне тільце заповнене глікогеном (О). Залишки капіляра (КК), зруйнованого внаслідок апоптозу одного (електронно-оптичного темного) та некрозу іншого (електронно-оптично світлого) ендотеліоцита (Еп). Мікрокрововилив. Ер — еритроцит. Чоловік, 58 р. ЦД середньої тяжкості. ІМ, 8-ма доба захворювання. Розрив міокарда. Збільш. x 3000

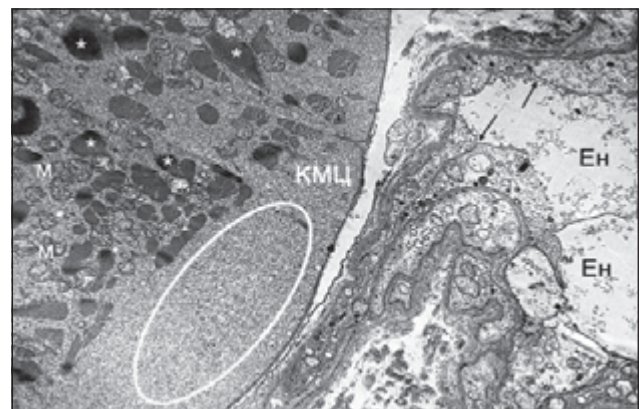


Рисунок 6. Електронна мікрофотографія експрес-некропсії ЛШ. Персистуючий гіпертрофований кардіоміоцит (КМЦ), заповнений гранулами глікогену (О). Він містить залишки міофібрил (*) та мітохондрій (М). Поряд з КМЦ знаходиться прекапілярна артеріола, а її просвіт (→) оттурований набряклим ендотеліоцитом (Еп). Чоловік, 65 р. ЦД середньої тяжкості. ДКМП, АГ, гіпертензивне серце. Гострий інфаркт міокарда (перша година захворювання). Фібриляція шлуночків. Збільш. x 2500

поступове руйнування органел КМЦ (мітохондрій, ендоплазматичної сітки, комплексу Гольджі) і спеціалізованих структур — міофібрил. У кінцевому результаті саркоплазма КМЦ майже повністю замінюється гранулами глікогену, серед якого знаходяться лише залишки міофібрил і мітохондрій. У ядрах з'являється гетерохроматин як маркер апоптозу КМЦ, і вони зазнають каріорексису. Гіберновані КМЦ фрагментуються або гинуть шляхом вторинного некрозу. Помірно гібернований міокард зберігає здатність до скорочення, але страждає його релаксація, що ехокардіографічно проявляється діастолічною жорсткістю міокарда, класичною для неускладнених випадків ЦД. Поява ІМ призводить до масової загибелі гібернованих КМЦ поза зоною некрозу й діастолічний фенотип СН трансформується в систолічний варіант.

Наше дослідження відрізняється від раніше проведених робіт із вивчення діабетичної КМП методичним підходом — електронно-мікроскопічним дослідженням періопераційних біопсій, а також експрес-некропсії міокарда померлих у стаціонарі від ускладнень ІХС за наявності коморбідного ЦД.

Нами вперше виявлено й наведено ультраструктурні особливості гібернованих КМЦ за наявності ЦД, які свідчать про специфічність (первинність) діабетичної КМП на відміну від тих змін, які виникають за наявності ІХС, АГ і хронічної СН [4, 18–20]. Гібернація виникає в пацієнтів із ЦД на ранніх стадіях захворювання, починаючи з порушеної толерантності до вуглеводів. Класичною ознакою гібернації КМЦ є кумуляція в саркоплазмі КМЦ бета-гранул глікогену, розташованих переважно навколо помірно ушкоджених мітохондрій, під сарколемою або в приядерній ділянці за відсутності ознак оглушеності й гіпертрофії цих клітин, характерних для ІХС та АГ.

Гібернація міокарда при ІХС, на відміну від діабетичної КМП, виникає переважно при критичному зруженні вінцевих артерій серця за наявності низької фракції викиду ЛШ ($\leq 30\%$) [14].

Доцільно зауважити, що гібернацію КМЦ проблематично діагностувати під світловим мікроскопом, оскільки гранули глікогену доступні для візуалізації лише при електронно-мікроскопічному збільшенні понад 2000 разів. Але їх можна виявити за допомогою гістохімічної методики — Schiff, при якій глікоген забарвлюється в яскраво-червоний колір [18]. Необхідно зауважити, що глікоген зникає з саркоплазми КМЦ не тільки за умови гострої ішемії міокарда, але й під впливом автолізу. У зв'язку з цим патологоанатоми позбавлені можливості діагностувати гібернацію КМЦ під час автопсії, а експериментально змоделювати її методично досить важко, через те що вона виникає лише за умови хронічної гіперперфузії міокарда.

Висновки

1. Причиною розвитку діабетичної кардіоміопатії є дисметаболичні зміни й розлади мікроциркуляції міокарда, зумовлені діабетичною мікроангіопатією.

2. Специфічним проявом діабетичної кардіоміопатії є гібернація кардіоміоцитів, яка виникає вже на ранніх стадіях захворювання і за відсутності ультраструктурних змін, характерних для ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії.

3. Найчастішими тригерами розвитку діабетичної кардіоміопатії є декомпенсація цукрового діабету 2-го типу, наявність коморбідної ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії.

4. Гіберновані кардіоміоцити гинуть шляхом апоптозу або вторинного некрозу. За цих умов діастолічний тип серцевої недостатності трансформується в систолічну дисфункцію лівого шлуночка.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Список літератури

1. *Adverse effects of left ventricular hypertrophy in the reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) study* / G. Boner, M.E. Cooper, K. McCarroll et al. // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48. — P. 1980-1987.
2. *Boudina S. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects* / S. Boudina., E. Abel // *Rew. Endocr. Metab. Disord.* — 2010. — Vol. 11, № 1. — P. 31-39.
3. *Bugger H. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy* / H. Bugger, E. Dale // *Diabetologia*. — 2014. — Vol. 57, № 4. — P. 660-671.
4. *Cardiomyocyte and microvascular endothelial cell remodeling and hibernation in hypertension as risk factor for heart failure* / Y. Kyyak, O. Barnett, V. Kovalyshyn, D. Besh // *Medimond Medical Publication*. — 2009. — P. 147-150.
5. *Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study* / A.G. Bertoni, A. Tsai, E.K. Kasper, F.L. Brancati // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26. — P. 2791-2795.
6. *Diabetic cardiomyopathy* / O. Asghar, A. Al-Sunni, K. Khavandi et al. // *Clinical Science*. — 2009. — Vol. 116. — P. 741-760.
7. *Evidence for a Specific Diabetic Cardiomyopathy: An Observational Retrospective Echocardiography Study in 656 Asymptomatic Type 2 Diabetic Patients* / I. Pham, E. Cosson, M. Nguyen et al. // *Internat. Journal of Endocrinology*. — 2015. — Vol. 2015. — P. 1-8.
8. *Guha A. Nonischemic heart failure in diabetes mellitus* / A. Guha, R. Harmancey, H. Taegtmeyer // *Curr. Opin. Cardiol*. — 2008. — Vol. 23, № 3. — P. 241-248.
9. *Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes* / A.G. Bertoni, W.G. Hundley, M.W. Massing et al. // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 699-703.
10. *Increased propensity for cell death in diabetic human heart is mediated by mitochondrial-dependent pathways* / E. Anderson, E. Rodriguez, C. Anderson et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2011. — Vol. 300. — P. 118-124.
11. *Leyden E. Asthma and diabetes mellitus* / E. Leyden // *Zeitschr. Klin. Med.* — 1881. — Vol. 3. — P. 358-364.
12. *Mayer J. Ueber den zusammenhang des diabetes mellitus miterkrankungen des herzens* / J. Mayer // *Zeitschr. Klin. Med.* — 1888. — Vol. 14. — P. 212-239.

13. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis / S. Rubler, J. Dlugash, Y.Z. Yuceoglu et al. // *Am. J. Cardiol.* — 1972. — Vol. 30. — P. 595-602.

14. Prevalence of hibernating myocardium in patients with severely impaired ischaemic left ventricles / A. Mohammad, I. Mahy, M. Norton, G. Hillis // *Heart.* — 1998. — Vol. 80. — P. 559-564.

15. Relation of the contractile reserve of hibernating myocardial structure in humans / S.F. Nagueh, I. Mikati, D. Weilbaeher [et al.] // *Circulation.* — 1999. — Vol. 98. — Suppl. — P. 490-496.

16. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes / V. Dzau, E. Antman, H. Black et al. // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114. — P. 2850-2870.

17. Wende A. Lipotoxicity in the heart / A. Wende, E. Abel // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2010. — Vol. 1801, № 3. — P. 311-319.

18. Гістохімічна діагностика гібернації і некрозу кардіоміоцитів при ішемічній хворобі серця / В.І. Ковалишин, О.Д. Луцик, Ю.Г. Кияк, О.Ю. Барнетт // *Львівський медичний часопис.* — 2013. — Т. 9, № 4. — С. 8-11.

19. Кияк Ю.Г. і співавт. Кореляції між клінічною і клітинною кардіологією. — Львів: КВАРТ, 2012. — 160 с.

20. Кияк Ю.Г. Ремодельовання, гібернація і апоптоз кардіоміоцитів при артеріальній гіпертензії та інфаркті як предиктор серцевої недостатності / Ю.Г. Кияк, О.Ю. Барнетт // *Ліки України.* — 2011. — Т. 2, № 6. — С. 27-34.

Отримано 14.08.16 ■

Кияк Ю.Г., Кияк Г.Ю., Барнетт О.Ю.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

СПЕЦИФИЧНОСТЬ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ НАЛИЧИИ КОМОРБИДНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: КЛИНИКО-УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Резюме. Актуальность. Концепция о диабетической кардиомиопатии впервые была предложена С. Рублер и соавт. более 100 лет назад, но этот диагноз редко применяется клиницистами из-за существования, преимущественно у пациентов с сахарным диабетом (СД), таких коморбидных заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь. Различные механизмы влияют на патогенез диабетической кардиомиопатии, но ее специфические признаки до сих пор не установлены. **Цель исследования** — выявить ультраструктурные особенности ремоделирования кардиомиоцитов, типичные для диабетической кардиомиопатии, при наличии коморбидной ИБС и артериальной гипертензии (АГ). **Материал и методы.** Были сопоставлены результаты клинического обследования и ультраструктурного исследования экспресс-некропсий и периоперационных биопсий миокарда 25 пациентов с СД 2-го типа, сопутствующей АГ, а также ИБС. **Результаты.** Выявлены ультраструктурные осо-

бенности гибернации кардиомиоцитов, характерные для СД, отличные от их гибернации при ИБС и АГ. Установлено, что гибернация кардиомиоцитов при СД возникает уже на ранних стадиях заболевания, еще до развития АГ и ИБС, то есть при отсутствии гипертрофии кардиомиоцитов и их оглушенности, характерных для сердечно-сосудистых заболеваний. **Выводы.** Диабетическая кардиомиопатия является результатом дисметаболических и микроциркуляторных расстройств, которые приводят к гибернации кардиомиоцитов. Триггерами развития диабетической кардиомиопатии является декомпенсация СД и сердечно-сосудистые заболевания. Гибернированные кардиомиоциты погибают путем апоптоза или вторичного некроза, что способствует трансформации диастолической дисфункции левого желудочка в систолическую.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гибернация кардиомиоцитов.

Кyyak Yu.H., Кyyak H.Yu., Barnett O.Yu.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

SPECIFICS OF DIABETIC CARDIOMYOPATHY IN THE CASES OF CONCOMITANT CARDIOVASCULAR DISEASES: CLINICAL AND ULTRASTRUCTURAL EXAMINATIONS

Summary. Introduction. The concept of diabetic cardiomyopathy was first proposed by S. Rubler et al. more than 100 years ago, but this diagnosis is rarely used by clinicians because of the existence of such co-morbidities as ischemic heart disease and arterial hypertension in those patients. Different mechanisms have been implicated in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy, however its specific features are not revealed till now. The aim of the investigation was to reveal the ultrastructural features of cardiomyocyte remodeling, typical for diabetic cardiomyopathy in the cases of concomitant ischemic heart disease and arterial hypertension. **Material and methods.** Ultrastructure of express-necropsies and intraoperative myocardial biopsies of 25 patients suffering from diabetes mellitus, arterial hypertension and different forms of ischemic heart disease were examined. **Results.** The ultrastructural mechanisms of cardiomyocyte hibernation, specific for diabetic cardiomyopathy, in com-

parison with changes characteristic for ischemic heart disease and arterial hypertension, were revealed. Cardiomyocyte hibernation in the cases of diabetes mellitus emerges on the early stages of the illness, prior the appearance of arterial hypertension and ischemic heart disease which cause predominantly their hypertrophy and stunning. **Conclusions.** Diabetic cardiomyopathy is a consequence of dysmetabolic and microcirculatory disorders causing cardiomyocyte hibernation. Decompensation of diabetes mellitus and the presence of ischemic heart disease or arterial hypertension are the main triggers of diabetic cardiomyopathy development. Hibernated cardiomyocytes die due to apoptosis or secondary necrosis transforming diastolic dysfunction of the left ventricle, typical for diabetes mellitus, into systolic type.

Key words: diabetic cardiomyopathy, ischemic heart disease, arterial hypertension, diabetes mellitus, cardiomyocyte hibernation.

УДК 616.432/.434.441-053.2:612.433.65:615.252

DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78752

БОЛЬШОВА О.В., ТКАЧОВА Т.О., ВИШНЕВСЬКА О.А., МАЛИНОВСЬКА Т.М.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

РІВНІ АПОЛІПОПРОТЕЇНІВ А1 І В У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ЇХ СПІВВІДНОШЕННЯ У МОЛОДИХ ДОРΟΣЛИХ ІЗ СОМАТОТРОПНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ В ДИНАМІЦІ ТЕРАПІЇ РЕКОМБІНАНТНИМ ГОРМОНОМ РОСТУ

Резюме. Мета дослідження – вивчення рівнів аполіпопротеїнів А1 і В у сироватці крові та їх співвідношення у 174 молодих дорослих (середній вік – $22,47 \pm 0,30$ року) з дефіцитом гормону росту, що виник в дитинстві. **Матеріали і методи.** Під спостереженням перебували 174 пацієнти (124 пацієнти чоловічої статі) віком від 19 до 34 років. Період спостереження становив до 36 міс. **Результати.** Встановлено, що на тлі лікування препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР) у більшості пацієнтів вже через 6–12 міс. спостерігається поступове підвищення рівнів аполіпопротеїнів А1, зниження рівнів аполіпопротеїнів В та нормалізація їх співвідношення, що сприяє зниженню факторів кардіоваскулярного ризику в майбутньому. **Висновки.** На тлі терапії препаратами рГР у молодих дорослих із соматотропною недостатністю, що виникла в дитячому віці, відбуваються вірогідні позитивні зміни деяких показників ліпідного профілю, а саме: суттєве підвищення рівнів аполіпопротеїнів А1, зниження рівнів аполіпопротеїнів В у сироватці крові та співвідношення апоВ/апоА1.

Ключові слова: соматотропна недостатність, що виникла в дитинстві, молоді дорослі, аполіпопротеїн А1, аполіпопротеїн В, співвідношення апоВ/апоА1, лікування рекомбінантним гормоном росту.

Вступ

Соматотропна недостатність може виникнути в будь-якому віці та в переважній більшості випадків потребує проведення замісної терапії препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР). У дитячому віці головною метою терапії є стимуляція лінійного росту, у той же час у дорослих пацієнтів головним є ліквідація метаболічних наслідків дефіциту ГР (ДГР) [1]. Наявність дисліпідемії, ожиріння, порушення композиції тіла, артеріальної гіпертензії у багатьох випадках пояснює високий рівень серцево-судинної захворюваності та смертності дорослих пацієнтів із гіполітуїтаризмом [2]. Високу частоту інфарктів, інсультів, раннього атеросклерозу пов'язують з дефіцитом гормону росту та інсуліноподібного фактора 1 (ІФР-1), які прямо або опосередковано пов'язані з обміном ліпідів. Дисліпідемія вважається головним фактором ризику розвитку атеросклерозу [3], а замісна терапія дорослих з ДГР асоціюється з позитивними змінами в профілі ліпідів і ліпопротеїнів [4, 5]. Інформативними маркерами кардіоваскулярного ризику вважають рівні аполіпопротеїнів В (апоВ) та аполіпопротеїнів А1 (апоА1) та їх співвідношення [6, 7].

Своєчасне встановлення наявності факторів кардіоваскулярного ризику у молодих пацієнтів та призначен-

ня патогенетичної терапії рГР дозволяє запобігти розвитку небажаних метаболічних наслідків ДГР. Головним чином взаємозв'язок між ГР та показниками ліпідного обміну вивчався у пацієнтів похилого віку, при виникненні ДГР в дорослому віці з вивченням дозового режиму введення рГР у дорослих [8–10]. Практично не вивчені особливості ліпідного профілю та кардіоваскулярні ризику у молодих дорослих із соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві та продовжує існувати після 18-річного віку. Не вирішені питання необхідності та термінів відновлення терапії рГР, а також не визначені її метаболічні ефекти, зокрема вплив на показники ліпідного профілю при довготривалій терапії рГР [5].

Мета дослідження полягає в обґрунтуванні доцільності подовження/відновлення лікування препаратами

Адреса для листування з авторами:

Большова Олена Василівна
11404, Україна, м. Київ, вул. Вишгородська, 69
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
імені В.П. Комісаренка НАМН України»
E-mail: evbolshova@gmail.com

© Большова О.В., Ткачова Т.О., Вишнеvsька О.А.,
Малиновська Т.М., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

ми рекомбінантного гормону росту молодих дорослих з соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві.

Матеріали та методи

Визначали рівні аполіпопротеїнів А1 та В у сироватці крові натше імунотурбідиметричним методом (Cobas 6000; Roche Diagnostics, Switzerland). Рівень ІФР-1 у плазмі крові визначали за допомогою радіоімунологічного методу з використанням стандартних наборів IRMAIGF-1 (Immunotech, Czech Republic). Зразки крові збирали до початку лікування та через 6, 12, 24 та 36 міс. на тлі лікування рГР. Препарат рГР вводили в дозі 0,033 мг/кг/добу ввечері підшкірно щоденно. Вимірювання росту здійснювали за допомогою стадіометра System Dr. Keller J., масу тіла вимірювали за допомогою електронних ваг Tanita BC-587 (Japan). Кістковий вік визначали за атласом W.W. Greulich, S.P. Pyle (1993).

Під спостереженням перебували 174 пацієнти (124 пацієнти чоловічої статі) віком від 19 до 34 років. Період спостереження становив до 36 міс. У роботі використані матеріали реєстру пацієнтів із соматотропною недостатністю, створеного на базі відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Наявність соматотропної недостатності було встановлено в дитинстві при першому зверненні пацієнта до клініки (проведення двох функціональних фармакологічних тестів з інсуліном, клонідином/аргініном; визначення рівнів ІФР-1) та повторно підтверджено при включенні до нашого дослідження (ретестування). За норму стимульованої секреції ГР при стандартних пробах у дитячому віці вважали рівні понад 10,0 нг/мл; у віці після 18 років — рівні вищі ніж 3,0 нг/мл. На момент обстеження у більшості молодих дорослих кістковий вік становив ≥ 15 років. Показники росту становили від 138,0 до 174,0 см, індекс маси тіла (ІМТ) — від 19,2 до 33,3 кг/м².

До включення в дослідження пацієнти за різних обставин не отримували препарати рГР або, у виняткових випадках, отримували рГР короткими курсами (не більше 12 міс.) в дитинстві (понад 10 років до включення в дослідження). Значна кількість хворих (71 па-

цієнт — 40,8 %) отримувала препарати левотироксину в дозі 75–125 мкг/добу; препарати кори надниркових залоз отримували 28 пацієнтів (16,09 %) у дозі 10–15 мг/добу. Серед 174 пацієнтів на момент включення в дослідження 30 осіб (з них 28 — чоловіки) отримували препарати статевих гормонів.

Статистична обробка результатів досліджень виконувалась із використанням статистичних програм Microsoft Excel із застосуванням методів варіаційної статистики. Результати наведено у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ($M \pm m$). Оцінка статистичної вірогідності здійснювалася за параметричним критерієм Стьюдента (t). Різниця в результатах вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження

Встановлено, що на тлі терапії препаратами рГР у молодих дорослих із соматотропною недостатністю, що виникла в дитячому віці, відбувались вірогідні позитивні зміни деяких показників ліпідного профілю (табл. 1).

Так, через 6 міс. терапії рівні апоА1 вірогідно підвищувались порівняно з показниками ароА1 до лікування ($1,066 \pm 0,014$ г/л та $0,880 \pm 0,014$ г/л відповідно; $p < 0,001$), однак залишалися зниженими порівняно з показниками в контрольній групі ($p < 0,001$). Після двох років терапії показники апоА1 в крові пацієнтів досягали показників апоА1 в контрольній групі та практично не змінювались через три роки лікування.

Рівні апоВ в крові пацієнтів вірогідно змінювались в напрямку зниження в динаміці лікування, але й через три роки залишалися підвищеними порівняно з показниками контрольної групи ($1,090 \pm 0,021$ г/л та $0,995 \pm 0,028$ г/л відповідно; $p < 0,01$). Вірогідне зниження рівня апоВ порівняно з показниками до лікування відбувалось вже через 6 міс. терапії ($1,138 \pm 0,021$ г/л та $1,171 \pm 0,022$ г/л відповідно; $p < 0,05$).

В умовах тривалого ДГР спостерігалось значне порушення співвідношення апоВ/апоА1 порівняно з показниками в контрольній групі — $1,366 \pm 0,028$ та $0,816 \pm 0,016$ відповідно ($p < 0,001$). Через 6 міс. лікування співвідношення суттєво знижувалось порівняно з показником до лікування ($1,087 \pm 0,022$ та $1,366 \pm 0,028$; $p < 0,001$), однак нормалізація цього

Таблиця 1. Рівні аполіпопротеїнів А1, В у сироватці крові та їх співвідношення у молодих дорослих із соматотропною недостатністю в динаміці терапії, $M \pm m$

Термін лікування	До лікування	6 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.	Контрольна група
АпоА1, г/л	$0,880 \pm 0,014^{\wedge}$	$1,066 \pm 0,014^{* \wedge}$	$1,147 \pm 0,012^{* \wedge \wedge}$	$1,196 \pm 0,012^{*}$	$1,206 \pm 0,013^{*}$	$1,210 \pm 0,018$
АпоВ, г/л	$1,171 \pm 0,022^{\wedge}$	$1,138 \pm 0,021^{*** \wedge}$	$1,102 \pm 0,021^{** \wedge}$	$1,083 \pm 0,020^{** \wedge \wedge}$	$1,090 \pm 0,021^{** \wedge \wedge}$	$0,995 \pm 0,028$
АпоВ/апоА1	$1,366 \pm 0,028^{\wedge}$	$1,087 \pm 0,022^{* \wedge}$	$0,972 \pm 0,020^{* \wedge}$	$0,913 \pm 0,018^{* \wedge}$	$0,984 \pm 0,078^{* \wedge \wedge \wedge}$	$0,816 \pm 0,016$

Примітки: * — $p < 0,001$ — вірогідність між показниками обстежених хворих до лікування та на тлі лікування; ** — $p < 0,01$ — вірогідність між показниками у пацієнтів до лікування та на тлі лікування; *** — $p < 0,05$ — до лікування та на тлі лікування; \wedge — $p < 0,001$ — вірогідність між показниками у пацієнтів та в групі контролю; $\wedge \wedge$ — $p < 0,01$ — вірогідність між показниками у пацієнтів та в групі контролю; $\wedge \wedge \wedge$ — $p < 0,05$ — вірогідність між показниками у пацієнтів та в групі контролю.

показника, тобто досягнення рівня нижче одиниці, відбувалось тільки через 12 місяців після початку лікування ($0,972 \pm 0,020$).

Отже, зміни рівнів апоА1, апоВ в сироватці крові та значення їх співвідношення порівняно з показниками до лікування починали відбуватися через 6 міс. терапії. Однак якщо рівні апоА1 досягали нормальних значень через 24 міс., рівні апоВ (хоча і суттєво знижувались) залишались вищими від показників в контрольній групі протягом всього терміну терапії. Співвідношення апоВ/апоА1 нормалізувалось через 12 міс. лікування. Отримані результати свідчать про позитивний вплив терапії препаратами рГР на показники ліпідного профілю у молодих дорослих із соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві, та на доцільність довготривалої терапії рГР при підтвердженій соматотропній недостатності у молодих дорослих.

Обговорення результатів

Пацієнти з ДГР (соматотропною недостатністю) знаходяться в групі підвищеного ризику захворюваності та смертності внаслідок серцево-судинних захворювань. У молодих дорослих із соматотропною недостатністю, які не отримували лікування препаратами рГР протягом тривалого часу, встановлено наявність маркерів кардіоваскулярного ризику, а саме суттєве порушення ліпідного профілю. Отримані нами результати при обстеженні пацієнтів — молодих дорослих (середній вік — $22,47 \pm 0,30$ року) збігаються з результатами дослідження G.J. Johannsson та R. Lanes і співавт., які встановили підвищення рівнів загальної холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), апоВ, тригліцеридів у підлітків із ДГР, що продовжував існувати в постпубертатному періоді [11, 12]. Вважають, що зниження рівнів ХС ЛПНЩ є головним чинником у запобіганні гострим коронарним синдромом [13]. Експериментальними дослідженнями показано здатність холестерину ліпопротеїнів високої щільності та його головного протеїну — апоА1 запобігти виникненню та сприяти регресуванню атеросклеротичних змін [14].

На тлі лікування рГР відбувалось поступове підвищення рівнів апоА1, зниження рівнів апоВ та їх співвідношення, що свідчить про зниження ризику розвитку серцево-судинних катастроф. Це збігається з даними M. Koltowska-Häggström і співавт., які встановили у підлітків із неїдіопатичним ДГР погіршення ліпідного профілю при припиненні лікування рГР, у зв'язку з чим автори розглядають необхідність раннього відновлення терапії рГР в постпубертатному віці [15]. У значної частини підлітків (82 %) у період переходу до постпубертатного віку зберігається ДГР, однак тільки 28 % із них поновлюють терапію рГР в ранні терміни — через 3 міс. [16]. Відсутність лікування протягом тривалого часу призводить до патологічних змін в організмі, у тому числі до дисліпідемії. Призначення/поновлення патогенетичної терапії рГР сприяє підвищенню рівнів ІФР-1. Експериментальними дослідженнями встановлена здатність ІФР-1 пригнічу-

вати окислення ліпідів та формування пінистих клітин за допомогою деактивації 12/15-ліпоксігенази; вважають, що цей механізм може відігравати головну роль в атеросклеротичному ефекті ІФР-1 [17].

Високе співвідношення апоВ/апоА1 асоціюється з атерогенними частками ЛПНЩ та розвитком серцево-судинної патології [18]; поступове зниження апоВ/апоА1 в динаміці терапії рГР свідчить про поступове зниження ризику раннього атеросклерозу у молодих дорослих пацієнтів.

Отже, отримані результати свідчать про доцільність призначення терапії рГР молодим дорослим з підтвердженою соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві.

Висновки

1. На тлі терапії препаратами рГР у молодих дорослих із соматотропною недостатністю, що виникла в дитячому віці, відбуваються вірогідні позитивні зміни деяких показників ліпідного профілю, а саме: суттєве підвищення рівнів аполіпопротеїнів А1, зниження рівнів аполіпопротеїнів В у сироватці крові та співвідношення апоВ/апоА1.

2. Молоді дорослі при підтвердженій соматотропній недостатності з дитинства потребують довготривалої терапії рГР, що сприяє зниженню метаболічних наслідків дефіциту гормону росту, зокрема дисліпідемії.

3. Моніторинг пацієнтів молодого віку з соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві, повинен включати визначення рівнів аполіпопротеїнів А1, В у крові, їх співвідношення з метою раннього виявлення та запобігання накопиченню факторів серцево-судинного ризику.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Список літератури

1. Zak T., Basiak A., Zubkiewicz-Kucharska A., Noczyńska A. The effect of one year therapy with recombinant human growth hormone (rhGH) on growth velocity, calcium-phosphorus metabolism, bone mineral density and changes in body composition in children with growth hormone deficiency (GHD) // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* — 2010. — Vol. 16(1). — P. 39-43.
2. Verhelst J., Abs R. Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 161. — P. 41-49. — doi: 10.1530/EJE-09-0291.
3. Karavia E.A., Zvintzou E., Petropoulou P.I. et al. HDL quality and functionality: what can proteins and genes predict? // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2014. — Vol. 12(4). — P. 521-532. — doi: 10.1586/14779072.2014.896741.
4. Russell-Jones D.L., Watts G.F., Weissberger A. et al. The effect of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adult growth hormone deficient patients // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1994. — Vol. 41(3). — P. 345-350.
5. Claessen K.M., Appelman-Dijkstra N.M., Adoptie D.M. et al. Metabolic profile in growth hormone-deficient (GHD) adults after long-term recombinant human growth hormone (rhGH) therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Nov 15 [Epub ahead of print].

6. Dominiczak M.H., Caslake M.J. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications // *Ann. Clin. Biochem.* — 2011. — Vol. 48. — P. 498-515. — doi: 10.1258/acb.2011.011111.
7. Wu J.F., Tang Y.Y., Zeng G.F., Tang C.K. Role of apolipoprotein AI on nascent high-density lipoprotein particle formation // *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* — 2014. — Vol. 45(2). — P. 81-86.
8. Feldt-Rasmussen U., Wilton P., Jonsson P., KIMS Study Group; KIMS International Board. Aspects of growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults // *Growth Horm. IGF Res.* — 2004. — Vol. 14. — P. 51-58.
9. Gasco V., Prodam F., Grotoli S. et al. Growth hormone therapy in adult growth hormone deficiency: a review of treatment schedules and the evidence for low starting doses // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — Nov 14 [Epub ahead of print].
10. Kokshoorn N.E., Biermasz N.R., Roelfsema F. et al. GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review // *Eur. J. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 164(5). — P. 657-665.
11. Johannsson G.J. What happens when growth hormone is discontinued at completion of growth? Metabolic aspects // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 13. — P. 1321-1326.
12. Lanes R., Soros A., Gunczler P. et al. Growth hormone deficiency, low levels of adiponectin, and unfavorable plasma lipid and lipoproteins // *J. Pediatr.* — 2011. — Vol. 149. — P. 324-329.
13. Sahebkar A., Watts G.F. New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes // *Clin. Ther.* — 2013. — Vol. 35(8). — P. 1082-1098. — doi: 10.1016/j.clinthera.2013.06.019.
14. Tuteja S., Rader D.J. High-density lipoproteins in the prevention of cardiovascular disease: changing the paradigm // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2014. — Vol. 96(1). — P. 48-56. — doi: 10.1038/clpt.2014.79.
15. Koltowska-Häggström M., Geffner M.E., Jönsson P. et al. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment during the transition phase is an important factor determining the phenotype of young adults with non idiopathic childhood-onset GH deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95(6). — P. 2646-2654.
16. Ahmid M., Fisher V., Graveling A.J. et al. An audit of the management of childhood-onset growth hormone deficiency during young adulthood in Scotland // *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 6.
17. Sukhanov S., Snarski P., Vaughn C. et al. Insulin-like growth factor I reduces lipid oxidation and foam cell formation via downregulation of 12/15-lipoxygenase // *Atherosclerosis.* — 2015. — Vol. 238(2). — P. 313-320. — doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.024.
18. Panayiotou A., Griffin M., Georgiou N. et al. ApoB/ApoA1 ratio and subclinical atherosclerosis // *Int. Angiol.* — 2008. — Vol. 27(1). — P. 74-80.

Отримано 25.08.16 ■

Большова Е.В., Ткачова Т.А., Вишневецкая О.А., Малиновская Т.Н.
 ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

УРОВНИ АПОЛИПОПРОТЕИНОВ А1 И В В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ИХ СООТНОШЕНИЕ У МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ С СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ГОРМОНОМ РОСТА

Резюме. Цель исследования — изучение уровней аполипопротеинов А1 и В в сыворотке крови и их соотношения у 174 молодых взрослых (средний возраст — 22,47 ± 0,30 года) с дефицитом гормона роста, возникшего в детстве. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 174 пациента (124 пациента мужского пола) в возрасте от 19 до 34 лет. Период наблюдения составлял до 36 мес. **Результаты.** Установлено, что на фоне терапии препаратами рекомбинантного гормона роста (рГР) у большинства пациентов уже через 6–12 мес. наблюдается постепенное достоверное повышение уровней аполипопротеинов А1, снижение уровней аполипопротеинов В и нормализация их соотношения, что способствует сниже-

нию факторов сердечно-сосудистого риска в будущем. **Выводы.** На фоне терапии препаратами рГР у молодых взрослых с соматотропной недостаточностью, возникшей в детском возрасте, происходят достоверные позитивные изменения некоторых показателей липидного профиля, а именно: существенное повышение уровней аполипопротеинов А1, снижение уровней аполипопротеинов В в сыворотке крови и соотношения апоВ/апоА1.

Ключевые слова: соматотропная недостаточность, возникшая в детстве, молодые взрослые, аполипопротеин А1, аполипопротеин В, соотношение апоВ/апоА1, терапия рекомбинантным гормоном роста.

Bolshova O.V., Tkachova T.O., Vyshnevskaya O.A., Malynovska T.M.
 State Institution «Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komisarenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

THE LEVELS OF APOLIPOPROTEINS A1 AND B IN THE BLOOD SERUM AND THEIR RATIO IN YOUNG ADULTS WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN THE DYNAMICS OF RECOMBINANT GROWTH HORMONE THERAPY

Summary. Aim of the investigation — to study serum levels of apolipoprotein A1 and B and their ratio in 174 young adults (average age — 22.47 ± 0.30 years) with childhood-onset growth hormone deficiency. **Materials and methods.** The study involved 174 patients (124 males) aged 19 to 34 years. The follow-up period was up to 36 months. **Results.** It was found that on the background of the treatment with recombinant growth hormone (rGR), there is a gradual increase in the levels of apolipoprotein A1, a decrease in apolipoprotein B levels and normalization of their ratio in most patients after

6–12 months that reduces cardiovascular risk factors in the future. **Conclusions.** Against the background of rGR therapy in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency, there are significant positive changes in some parameters of the lipid profile, namely — substantial increase in apolipoprotein A1 levels, a decrease in the serum content of apolipoprotein B and apoB/apoA1 ratio.

Key words: childhood-onset growth hormone deficiency, young adults, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, apoB/apoA1 ratio, recombinant growth hormone treatment.

Амарил®
Гліметірид

висока ефективність^{1,2} при дбайливому впливі на β-клітини³



- Амарил® ✓ Стартова доза — 1 мг⁴
- ✓ Високий комплайенс²: застосування — 1 раз на добу⁴
- ✓ Зручність підбору дози: різноманітні форми випуску (2, 3, 4 мг), застосування 1 таблетки⁴

1. Полозова Л. Г. МЗЖ. 2013; 4 (52): 36-41. 2. Weitgasser et al. Diabetes Research and Clinical Practice. 2003; 61: 13-19. 3. Müller G. et al. Diabetes Res Clin Pract. 1995 Aug; 28 Suppl: S115-37. 4. Інструкція для медичного застосування препарату АМАРИЛ®. Наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012, зі змінами, внесеними наказом МОЗ України № 291 від 19.05.2015. 5. Colombo G. et al. Patient Prefer Adherence. 2012; 6: 653-61.

Інформація про препарат АМАРИЛ®

Ресстраційне посвідчення в Україні № UA/7389/01/01, UA/7389/01/02, UA/7389/01/03 (Амарил®), наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012. Зміни, внесені до ресстраційного посвідчення, затверджені наказом МОЗ України № 291 від 19.05.2015.

Склад*. Активна речовина: гліметірид; 1 таблетка містить гліметіриду 2 мг, або 3 мг, або 4 мг.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС А10В В12.

Фармакологічні властивості*. Гліметірид — гіпоглікемічний (цукрознижувальний) препарат для перорального застосування — похідне сульфонілсечовини. Гліметірид діє переважно шляхом стимуляції вивільнення інсуліну із бета-клітин підшлункової залози. Крім того, гліметірид чинить виражену позаканкреатичну дію.

Показання. Цукровий діабет 2-го типу у дорослих, якщо рівень цукру в крові не можна підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла.

Протипоказання. Амарил® не призначений для інсулінозалежного цукрового діабету 1-го типу, діабетичного кетоацидозу, діабетичної коми. Застосування препарату протипоказане хворим із тяжкими порушеннями функції нирок або печінки. У випадку тяжких порушень функції нирок або печінки потрібно перевести пацієнта на інсулін. Амарил® не можна застосовувати хворим із підвищеною чутливістю до гліметіриду або до будь-якого допоміжного інгредієнта, що входить до складу препарату, до похідних сульфонілсечовини або інших сульфаніламідних препаратів (ризик розвитку реакцій підвищеної чутливості). Період вагітності або годування груддю.

Спосіб застосування та дози*. Початкова доза становить 1 мг (1/2 таблетки по 2 мг) гліметіриду на добу. Якщо така доза дозволяє досягти контролю захворювання, її слід застосовувати для підтримувальної терапії. Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозу потрібно збільшувати до 2, 3 чи 4 мг гліметіриду на добу поетапно (з інтервалом в 1-2 тижні). Максимальна рекомендована доза — 6 мг препарату Амарил® на добу.

Побічні реакції*. Метаболічні та аліментарні розлади. Рідко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$): гіпоглікемія. З боку крові та лімфатичної системи. Рідко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$): тромбоцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, еритропенія, гемолітична анемія та панцитопенія, які, як правило, є оборотними після відміни препарату.

Упаковка. № 30 (15 × 2); по 15 таблеток у блистері, по два блистери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

* Інформацію подано скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України № 945 від 23.11.2012, зі змінами, внесеними наказом МОЗ України № 291 від 19.05.2015.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. SAUA.GLI.16.02.0056.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а,
тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01, www.sanofi.ua

SANOFI



МАТЕРІАЛ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦІЇ

LACERTA® використовується для FTR-методики (Fast Tissue Regeneration, 2011) в комплексному лікуванні трофічних виразок, пролежнів, свищів

Дізнайся більше на сайті:
www.lacerta.in.ua

- запатентована методика лікування;
- проводиться в амбулаторних умовах;
- не потребує специфічного інструментарію, анестезіологічної підтримки або операційного приміщення.



Заявку на вивчення FTR-методики відправляйте за адресою: LACERTA@uf.ua

 **FTR** Fast Tissue Regeneration

Матеріал ін'єкційний для регенерації шкіри LACERTA®/ЛАЦЕРТА®. Склад: 1,3% матеріал ін'єкційний для регенерації шкіри LACERTA®/ЛАЦЕРТА® (об'ємом 1 мл) + мезотерапевтичний препарат на основі гіалуронової кислоти; кількість та локалізація: пацієнти у віці до 18 років. Подібні реакції: Почервоніння, набряк, свербіж, свербізна, місцевий біль в області ін'єкції. Дієвий період після ін'єкції: 12 годин. Термін придатності: 24 місяці. Тов. «Юні-Фарма, Україна, (ЄМВ), м. Київ, вул. М. Амслера, 10, т.ф. +38044 275-92-42, www.uf.ua Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РД МСЗ України № 13389/2014 від 14.02.2014. Перед використанням необхідно ознайомитися з повною інструкцією з використання матеріалу.

БОЛГАРСЬКА С.В.¹, ПОНОМАРЕНКО О.В.²
¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

²Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

НОВІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ТРОФІЧНИХ УРАЖЕНЬ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Резюме. Актуальність. Ускладнення у вигляді трофічних виразок нижніх кінцівок є одним із серйозних наслідків цукрового діабету (ЦД), оскільки вони часто призводять до тяжких медичних і соціальних проблем, аж до високих ампутацій кінцівок. **Метою дослідження** була розробка й клінічна апробація діагностично-лікувального алгоритму для комплексної терапії трофічних виразок нижніх кінцівок у хворих на ЦД. **Матеріали і методи.** Подано результати лікування 63 хворих (42 жінки і 21 чоловік) з нейропатичним типом трофічних уражень нижніх кінцівок або постопераційними дефектами на етапі грануляції. З них 32 пацієнти (основна група) отримували місцеві внутрішньошкірні ін'єкції препаратів гіалуронової кислоти та сукцинату натрію (Лацерта) до позаклітинного матриксу. Хворих з групи порівняння лікували з використанням гідроколоїдних матеріалів (гідрокол, грануфлекс). У пацієнтів визначали рівень глікованого гемоглобіну, ступінь циркуляторних порушень (шляхом визначення кістково-плечового індексу, до та після проби з навантаженням) і нейропатичних порушень (за шкалою розрахунку неврологічних дисфункцій – NDS). **Результати** лікування оцінювали за швидкістю загоювання дефекту протягом двох і більше місяців. В основній групі у 24 хворих спостерігалось повне загоєння дефекту (75%), тоді як у групі контролю загоєння відзначено в 16 хворих (51,6%). Упродовж року рецидиви відбувалися в основній групі у 22,2% випадків, а в контрольній – у 46,9% ($p < 0,05$). **Висновок.** Розроблена методика лікування з використанням препарату Лацерта дозволила підвищити ефективність лікування, прискорити одужання, знизити кількість ускладнень у хворих на ЦД з трофічними нейропатичними виразками нижніх кінцівок. **Ключові слова:** цукровий діабет, трофічні виразки нижніх кінцівок, спосіб лікування.

Вступ

У міру того як поширеність цукрового діабету (ЦД) зростає у всьому світі, все частіше трапляються вторинні ускладнення, пов'язані з цим ендокринним розладом. Порушення гомеостазу глюкози й гіперглікемія призводять до активації низки патологічних метаболічних шляхів, сприяючи розвитку судинної недостатності та нейродегенеративних процесів у нижніх кінцівках, які є причинами стану, що називається синдромом діабетичної стопи (СДС) і потребує особливої уваги й ретельного лікування. Це ускладнення є однією з найбільш актуальних проблем сучасної діабетології [1–6], оскільки воно знижує якість життя пацієнта й загрожує серйозними наслідками, аж до високих ампутацій нижніх кінцівок.

Задеклароване у 1989 році положення щодо скорочення кількості високих ампутацій нижніх кінцівок на 50% у світі не було досягнуто [6]. Утім фахівці різних країн намагаються розробити консенсуси, за допомогою яких можна проводити профілактику й лікування СДС і таким чином скоротити кількість ампутацій [5–9].

У травні 2015 року в Гаазі було прийнято оновлений Міжнародний консенсус із синдрому діабетичної стопи, у якому знову було наголошено на необхідності мультидисциплінарного підходу до вирішення проблеми ураження нижніх кінцівок при ЦД [6]. Зокрема, йшлося про принципи лікування трофічних виразок, які полягають в такому:

- 1) розвантаження ураженої кінцівки;
- 2) відновлення кровотоку;
- 3) лікування запального процесу;
- 4) метаболічний контроль;
- 5) місцеве лікування виразки;
- 6) навчання хворого та родичів пацієнта правил догляду за виразкою;
- 7) профілактика рецидиву виразки.

Адреса для листування з авторами:
 Болгарська С.В.
 E-mail: svetlana.bolgarsky@gmail.com

© Болгарська С.В., Пономаренко О.В., 2016
 © «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016
 © Заславський О.Ю., 2016

Щодо місцевого лікування виразок було зазначено, що такі препарати, як біологічно активні продукти (колаген, фактори росту, біоінженерні тканини), у рутинній практиці не використовуються. У той же час численні дослідження зазначеної групи препаратів широко висвітлені як на зарубіжних, так і на вітчизняних конгресах, зокрема епідермального еквівалента, Integra, Apligraf [3–5] тощо. На сьогодні маємо теорію щодо патогенетичного місцевого лікування виразок залежно від типу, площі ураження та інших факторів [3].

Метою наведеного дослідження було покращити результати лікування хворих з нейропатичною формою синдрому діабетичної стопи та постоперативних дефектів, у тому числі шляхом використання препарату гіалуронової кислоти з натрієвою сіллю янтарної кислоти (Лацерта) [2].

Матеріали та методи

На клінічній базі кафедри медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та реаніматології Запорізького державного медичного університету та ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» з 2013 по 2015 р. проліковані 63 хворі з нейропатичною формою СДС, середній вік яких становив $46,4 \pm 0,8$ року. Переважна більшість пацієнтів хворіла на ЦД 2-го типу (62 особи). Жінок — 42 (66,7 %), чоловіків — 21 (33,3 %). Більшість хворих (61 (95,2 %)) була представлена пацієнтами з нейропатичним типом трофічних уражень нижніх кінцівок або постоперативними дефектами на етапі грануляції й відповідала P-1, D-1 і D-2, I-1 і I-2, S-1 і S-2 за класифікацією PEDIS. Що стосується показників планіметрії (E), то площа виразок коливалася від 0,75 до 5 см². Порушення, характерні для діабетичної периферичної полінейропатії, оцінювали в балах за шкалою Неврологічного дисфункціонального розрахунку (NDS) [1, 4]. Порушення з боку кровотоку в нижніх кінцівках було оцінено за допомогою визначення кісточно-плечового індексу (КПІ) до та після проби з навантаженням [1, 4, 5]. Клінічна ефективність лікування оцінювалась через два місяці.

Таблиця 1. Характеристика досліджуваних груп хворих ($M \pm m$)

Показники	Основна група (n = 32)	Група порівняння (n = 31)
Тривалість ЦД (роки)	$10,1 \pm 1,2$	$9,8 \pm 0,8$
HbA1c, %	$8,1 \pm 0,9$	$7,9 \pm 1,1$
NDS (бали)	$12,4 \pm 0,8$	$13,2 \pm 0,9$
КПІ (а. dosalis pedis) до проби	$1,10 \pm 0,03$	$1,00 \pm 0,04$
КПІ (а. dosalis pedis) після проби	$1,20 \pm 0,09$	$1,20 \pm 0,05$

Усі пацієнти підписували інформовану згоду на участь у дослідженні, узгоджену з Комітетом з біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України».

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартного пакета аналізу Excel (описова статистика) з використанням критерію Стьюдента. Різницю показників вважали вірогідною при $p < 0,05$. Нормальність розподілу отриманих результатів перевіряли за допомогою критерію Шапіро — Уїлка.

Результати дослідження

Залежно від використаного способу лікування пацієнтів було поділено на дві групи, характеристика яких подана в табл. 1. Між двома групами пацієнтів не було суттєвої різниці щодо початкових клініко-лабораторних показників.

Комплексне лікування хворих у двох групах відповідало головним принципам лікування трофічних уражень, поданих у Міжнародному консенсусі із СДС (2015) [6–8], і полягало в такому:

- розвантаження ураженої кінцівки за допомогою Air cast (спеціальне взуття, яке хворий може знімати на ніч і для того, щоб змінити пов'язку);
- антибактеріальна терапія (у схемі лікування застосовували антибіотики, до яких були чутливі збудники запального процесу після проведеної біопсії виразки з подальшим бактеріальним дослідженням);

— місцеве лікування групи контролю полягало у використанні гідроколоїдних матеріалів (гідрокол, грануфлекс), неадгезивних перев'язок (стерифікс, суспур-дерм). В основній групі використовували 1–2 рази на тиждень препарат гіалуронової кислоти з натрієвою сіллю янтарної кислоти (Лацерта).

Препарат вводили після появи грануляцій або за наявності хронічних виразок з ознаками добрих грануляцій. Виразки не супроводжувалися клінічно підтвердженим остеомієлітом, вираженим запальним процесом. В основному виразки мали пресорний характер і локалізувалися на підшві стопи. Перед введенням препарату виразку очищували від гіперкератозів, зрошували фізрозчином і ретельно просушували стерильною марлевою серветкою. Препарат вводили в краї виразки, тримаючи шприц під кутом 45°. Наступним етапом було накладання асептичної пов'язки.

Результати лікування оцінювали за швидкістю загоювання дефекту впродовж двох і більше місяців. Більшість хворих із загоєними виразкам проходили моніторинг щодо рецидиву виразок протягом року після загоєння.

За 2 місяці лікування показники за шкалою NDS у хворих обох груп вірогідно не змінилися. Суттєвих змін щодо КПІ також не відзначалося. Переносимість препарату Лацерта була задовільною (жодних алергічних/побічних реакцій в основній групі пацієнтів не було зареєстровано).



Рисунок 1. Динаміка розміру трофічної виразки при монотерапії Лацертою

За два місяці в основній групі у 24 хворих з 32 відзначалося повне загоєння дефекту (75 %), а в групі контролю загоєння було в 16 хворих (51,6 %).

Упродовж року рецидиви відбувалися в основній групі у 22,2 %, а в контрольній — у 46,9 % випадків ($p < 0,05$).

Приклад 1. Хвора Ш., 1955 р.н., історія хвороби № 17145, була прийнята у відділення термічної травми та пластичної хірургії з діагнозом: цукровий діабет 2-го типу в стані декомпенсації. СДС. Нейропатична форма. Дата госпіталізації: 16.10.2012. Дата виписки: 16.11.2012. При госпіталізації в стаціонар пред'являла скарги на наявність тривало існуючої трофічної виразки на підшві лівої стопи, парестезії, пекучий біль в обох гомілках. Анамнез хвороби: хворіє з 1980 р., коли був діагностований ЦД 2-го типу. Неодноразово проходила курси консервативного лікування препаратами — ангіопротектори, метаболіти, дезагреганти, препарати α -ліпоевої кислоти, перенесла ампутацію четвертого й п'ятого пальців обох стоп з приводу остеомієліту. З 2008 р. відзначає погіршення стану, коли виникли вищезазначені скарги. У стаціонарі за містом проживання пройшла курс консервативного лікування за традиційною схемою — без бажаного результату. Скарги залишилися. Госпіталізована для проведення курсу лікування.

Локально при огляді відзначається: шкірні покриви та температура обох нижніх кінцівок звичайні, периферична чутливість знижена, пульс на обох стопах периферичний, стопи та скокові суглоби деформовані, на підшві лівої стопи в центрі трофічний виразковий дефект 4×3 см у діаметрі з оmozолілими краями та гіперкератозом навколо. Виконано санування дефекту, висічення гіперкератозу, накладена пов'язка з антисептиком.

З 17.10.12 розпочатий курс ін'єкційного введення препарату гіалуронової кислоти з натрієвою сіллю янтарної кислоти. В умовах перев'язувальної кімнати хворій обробляли розчином антисептику ділянку виразкового дефекту. Замірювали сантиметровою стрічкою розміри дефекту до початку терапії. Застосовували повністю готовий до використання завчасно наповнений скляний шприц Luer-lock та додаткову голку з розчином неструктурованої гіалуронової кислоти з сукцинатом (концентрація гіалурованої кислоти 15 мг/мл). Відступивши від краю виразки 0,5 см, внутрішньошкірно вводять розчин 0,1–0,2 мл одноразово тунельним способом. Проміжки між місцями уколів становили 0,5 см. На рановий дефект накладали стерильну марлеву пов'язку. Процедуру повторювали двічі на тиждень з обов'язковим замірюванням виразкового дефекту та його фотографуванням. Курс лікування — 4 тижні.

Після курсу лікування відзначається повна епітелізація трофічної виразки (рис. 1). Пацієнтці рекомендовано носіння захисної марлевої пов'язки та повне розвантаження стопи — ортопедичне взуття, милиці протягом двох тижнів.

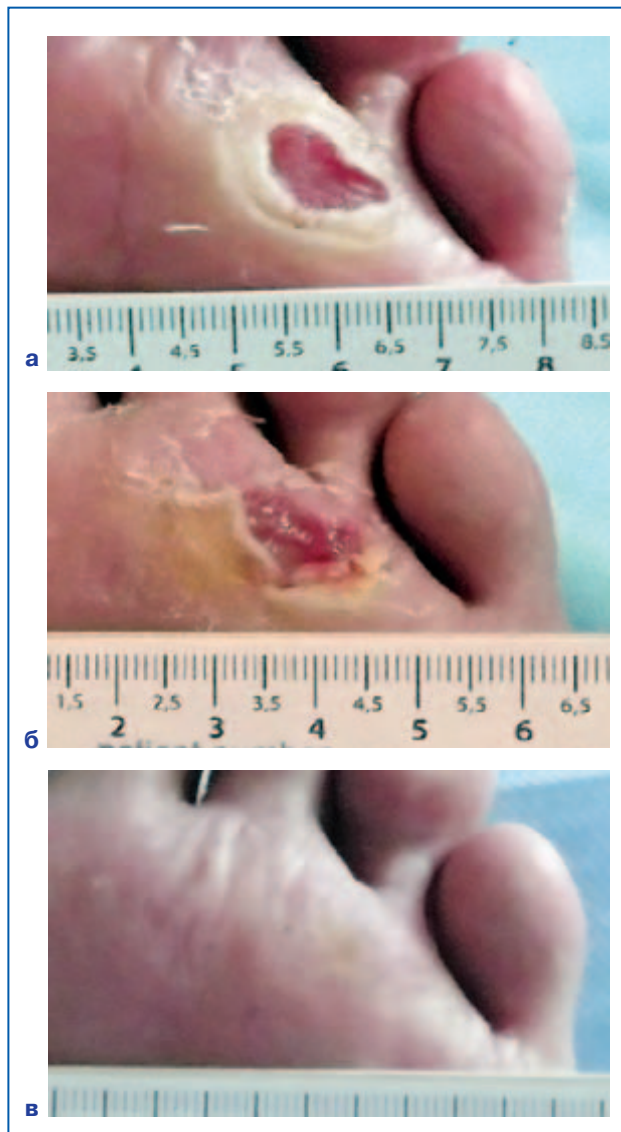


Рисунок 2. Результати лікування хворої Н. з повною епітелізацією трофічної виразки

Приклад 2. Хвора Н. Діагноз: цукровий діабет 2-го типу, синдром діабетичної стопи. Трофічна виразка підшви стопи (P-1, E = 2 см², D-2, I-1, S-2). Була проведена монотерапія Лацертою 1 раз на тиждень. Відзначається повне загоєння за 4 тижні (рис. 2).

Обговорення результатів

Введення препаратів гіалуронової кислоти до позаклітинного матриксу дозволяє забезпечити ділянку оперативного втручання додатковою кількістю гіалуронової кислоти для оптимізації виконання її біологічних функцій у шкірі, а саме: підвищується тургор та пластичність тканин, стимулюються процеси еластогенезу, колагеногенезу та ангіогенезу. Сукцинат натрію (натрієва сіль янтарної кислоти) діє на рівні мітохондрій і дозволяє активізувати процеси клітинного дихання, синтез АТФ та структурних білків шкіри.

Дана методика лікування може бути використана не тільки в умовах стаціонару, але й амбулаторно, що значно зменшує терміни лікування й перебування хворого в стаціонарі.

Попри те що дана методика вимагає спеціального навчання, подальше її використання не потребує специфічного інструментарію, анестезіологічної підтримки чи операційного приміщення. Крім того, що застосування цього способу не потребує спеціальних засобів та залучення спеціалістів іншого профілю, він може використовуватися в амбулаторному режимі з метою лікування тривало існуючих трофічних виразок судинної етіології в комплексі з хірургічними методами втручання. Завдяки сукупності позитивних впливів методика дає можливість підвищити ефективність лікування, прискорити одужання хворих, знизити кількість ускладнень.

Отримані дані є підставою для подальшого вивчення препарату Лацерна як однієї зі складових комплексного лікування нейропатичних та постопераційних виразкових уражень.

Висновок

Запропоновано діагностично-лікувальний алгоритм, що передбачає визначення рівня та ступеня циркуляторних і нейропатичних порушень, оптимізацію хірургічного й місцевого методів лікування шкірного ураження, покращує результати комплексного лікування синдрому діабетичної стопи, прискорюючи загоєння трофічних виразок, зменшуючи кількість рецидивів захворювання упродовж року спостереження порівняно з групою хворих, які отримали звичайне лікування даної патології.

Дослідження виконане за підтримки фармацевтичної корпорації «Юрія-Фарм» (Україна).

Список літератури

1. Поражение нижних конечностей при сахарном диабете / [Бреговский В.Б., Зайцев А.А., Залевская А.Г. и др.]. — М.; СПб.: ДИЛЯ, 2004. — 263 с.
2. Пат. 65158 Україна, МПК А61К 31/00. Спосіб лікування трофічних виразок нижніх кінцівок / Пономаренко О.В., Вірський М.В. (Україна). — № 201106271; stated 19.05.2011; public. 25.11.2011. Вул. № 22.
3. Свиридов Н.В. Комплексное хирургическое лечение гнойно-некротических поражений стоп у больных сахарным диабетом / Н.В. Свиридов, В.Ю. Михайличенко, Н.Н. Бондаренко. — Донецк: Юго-Восток, 2014. — 280 с.
4. Удовиченко О.В. Диабетическая стопа / О.В. Удовиченко, Н.М. Грекова. — М.: Практическая медицина, 2010. — 271 с.
5. Al-Rubeaan K., Al Derwish M., Ouizi S. et al. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study // PLoS One. — 2015. — Vol. 10(5). — P. e0124446. doi: 10.1371/journal.pone.0124446.
6. Andersen C.A. Diabetic limb preservation: defining terms and goals / C.A. Andersen // J. Vasc. Surg. — 2010. — № 1. — P. 106-107. doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.007.
7. Cavanagh P.R., Bus S.A. Off-loading the diabetic foot for ulcer prevention and healing // J. Vasc. Surg. — 2010. — Vol. 52 (3 Suppl.). — P. 37S-43S. doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.007.
8. Healy A., Naemi R., Chockalingam N. The effectiveness of footwear and other removable off-loading devices in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review // Curr. Diabetes Rev. — 2014. — Vol. 10(4). — P. 215-230. PMID: 25245020.
9. Noor S., Zubair M., Ahmad J. Diabetic foot ulcer — A review on pathophysiology, classification and microbial etiology // Diabetes Metab. Syndr. — 2015. — Vol. 9(3). — P. 192-199. doi: 10.1016/j.dsx.2015.04.007.

Отримано 16.08.16 ■

Болгарская С.В.¹, Пономаренко О.В.²

¹ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

²Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

НОВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Резюме. Актуальность. Осложнения в виде трофических язв нижних конечностей являются одним из серьезных последствий сахарного диабета (СД), поскольку они часто приводят к тяжелым медицинским и социальным проблемам, вплоть до высокой ампутаций конечностей. **Целью исследования** была разработка и клиническая апробация диагностически-лечебного алгоритма для комплексного лечения трофических язв нижних конечностей у больных СД. **Материалы и методы.** Представлены результаты лечения 63 больных (42 женщины и 21 мужчина) с нейропатическим типом трофических поражений нижних конечностей или постоперационными дефектами на этапе грануляции. Из них 32 пациента (основная группа) получали местные внутрикожные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты и сукцината натрия во внеклеточный матрикс (Лацерна). Больных из группы сравнения лечили с использованием гидроколлоидных материалов (гидрокол, грануфлекс). У пациентов определяли уровень гликирован-

ного гемоглобина, степень циркуляторных нарушений (путем определения лодыжечно-плечевого индекса, до и после пробы с нагрузкой) и нейропатических нарушений (по шкале расчета неврологических дисфункций — NDS). **Результаты** лечения оценивали по скорости заживления дефекта в течение двух и более месяцев. В основной группе у 24 больных наблюдалось полное заживление дефекта (75 %), в то время как в группе контроля заживление отмечено у 16 больных (51,6 %). В течение года рецидивы происходили в основной группе в 22,2 % случаев, а в контрольной — в 46,9 % (p < 0,05). **Выводы.** Разработанная методика лечения с использованием препарата Лацерна позволила повысить эффективность лечения, ускорить выздоровление, снизить количество осложнений у больных СД с трофическими нейропатическими язвами нижних конечностей.

Ключевые слова: сахарный диабет, трофические язвы нижних конечностей, способ лечения.

Bolgarska S.V.¹, Ponomarenko O.V.²

¹State Institution «Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komisarenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

NEW METHODS OF TREATMENT FOR TROPHIC LESIONS OF THE LOWER EXTREMITIES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Summary. Introduction. Complications in the form of trophic ulcers of the lower extremities are one of the serious consequences of diabetes mellitus (DM), as they often lead to severe health and social problems, up to high amputations. **The aim of the study** was the development and clinical testing of diagnostic and therapeutic algorithm for the comprehensive treatment of trophic ulcers of the lower extremities in patients with DM. **Materials and methods.** Here are presented the results of treatment of 63 patients (42 women and 21 men) with neuropathic type of trophic lesions of the lower limbs or postoperative defects at the stage of granulation. Of them, 32 patients (study group) received local intradermal injections of hyaluronic acid preparations and sodium succinate (Lacerta) into the extracellular matrix. Patients of the comparison group were treated with hydrocolloid materials (hydrocoll, granuflex). The level of glycated hemoglobin, the degree

of circulatory disorders (using ankle brachial index, before and after the test with a load) and neuropathic disorders (on a scale for the evaluation of neurologic dysfunctions — NDS) were assessed in patients. **Results.** The results of treatment were assessed by the rate of defect healing during 2 or more months. In the study group, 24 patients showed complete healing of the defect (75 %), while in the control group the healing was observed in 16 patients (51.6 %). During the year, relapses occurred in 22.2 % of cases in the study group, and in 46.9 % — in the control one ($p < 0.05$). **Conclusion.** The developed method of treatment using Lacerta allowed to increase the effectiveness of therapy, to speed recovery, to decrease a number of complications in patients with DM and trophic ulcers of the lower extremities.

Key words: diabetes mellitus, trophic ulcers of the lower limbs, method of treatment.

УДК 577.115+[612.627:618.3]

DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78754

ВЕНЦКІВСЬКА І.Б.¹, АКСЬОНОВА А.В.¹, ЮЗВЕНКО Т.Ю.²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

РОЛЬ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДОГРАМИ ПРОТЯГОМ ВАГІТНОСТІ В ПРОГНОЗУВАННІ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Резюме. Мета роботи. Вивчення взаємозв'язку показників ліпідного обміну протягом вагітності з ризиком розвитку преєклампсії (ПЕ). **Матеріали та методи.** Вивчалися показники ліпідного обміну в сироватці крові 267 вагітних жінок за допомогою діагностичних наборів реагентів. Забір крові проводили в I та II гестаційних триместрах. Загальний холестерин (ЗХС) і тригліцериди (ТГ) визначали колориметричним, ензиматичним методами; ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) — гомогенним методом, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) — прямим методом. Концентрацію ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) розраховували за формулою Фридвальда: $ЛПДНЩ = ТГ/2,2$. Залежно від розвитку клінічної картини ПЕ 43 вагітні були розподілені на групи з легким і середньотяжким перебігом даної патології. **Результати.** Серед жінок із розвитком ПЕ спостерігались суттєві зміни у II триместрі з боку показників ліпідограми. Дані жінки мали підвищені рівні ТГ у сироватці крові: I група — $1,73 \pm 0,14$ ммоль/л, II група — $1,86 \pm 0,18$ ммоль/л порівняно з III групою контролю — $1,32 \pm 0,29$ ммоль/л; знижені показники ЛПВЩ: I група — $0,79 \pm 0,19$ ммоль/л, II група — $0,64 \pm 0,04$ ммоль/л порівняно з групою контролю — $1,17 \pm 0,12$ ммоль/л та збільшення ЛПДНЩ — $0,78 \pm 0,09$ ммоль/л для I групи, $0,90 \pm 0,06$ ммоль/л у жінок II групи на відміну від III групи — $0,60 \pm 0,16$ ммоль/л. Рівні ЗХС і ЛПНЩ у пацієнок із ПЕ не відрізнялись від таких у вагітних контрольної групи. **Висновки.** Продемонстровано наявність дисбалансу в синтезі ліпопротеїнів у жінок, вагітність яких ускладнюється розвитком ПЕ, що проявляється гіпертригліцеридемією з переважанням атерогенних фракцій. Встановлено, що визначення показників ліпідограми у II триместрі вагітності дозволяє прогнозувати ризик розвитку ПЕ та її віддалені серцево-судинні та метаболічні наслідки.

Ключові слова: преєклампсія, ліпідний профіль, атерогенна дисфункція.

Вступ

Преєклампсія (ПЕ) належить до найтяжчих і специфічних ускладнень при вагітності, характеризується множинними ураженнями, при яких виявляється протеїнурія, тромбоцитопенія, ниркова недостатність, порушення функції печінки з набряком легень і головного мозку, візуальними симптомами. Найбільш характерним є розвиток артеріальної гіпертензії (систолический артеріальний тиск ≥ 140 мм рт.ст./діастолічний артеріальний тиск ≥ 90 мм рт.ст.) після 20-го тижня гестації (Американський коледж акушерів і гінекологів, 2013) [1]. Дана патологія має високі показники материнської та перинатальної захворюваності й смертності в усьому світі [2, 3]. В Україні ПЕ виявляється в 12–17 % випадків при вагітності й розвивається у 8–12 % здорових вагітних та у 20–40 % вагітних з екстрагенітальною патологією [4].

Важливим фактором у розв'язанні питання зниження негативних наслідків при цій патології є

проведення терапії на ранніх, доклінічних стадіях захворювання, коли мінімальні терапевтичні впливи дозволяють зупинити прогресування. У зв'язку з цим у даний час залишається актуальним пошук ранніх предикторів її розвитку та розробка на підставі отриманих результатів чітких профілактичних заходів [5]. Ефективність таких заходів перебуває в прямій залежності від терміну гестації, коли проявляються симптоми, що передують ПЕ.

На сучасному науковому рівні не існує остаточної концепції щодо етіології і патогенезу ПЕ, необхідних для оцінки ступеня її тяжкості [4, 6–8] та прогнозування перебігу в динаміці. Однак визна-

Адреса для листування з авторами:

Юзвенко Т.Ю.

E-mail: yuzvenko@bk.ru

© Венцківська І.Б., Аксьонова А.В., Юзвенко Т.Ю., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

но, що ключовою патогенетичною ланкою ПЕ є генералізована ендотеліальна дисфункція [9–11], що закладається на ранніх гестаційних етапах. Існують дані, що порушення ліпідного метаболізму на ранніх етапах вагітності асоціюються з високим ризиком розвитку ПЕ [12]. Це пояснюється залученням ліпідного обміну в патогенез ПЕ, що виражається переважно в накопиченні тригліцеридів (ТГ) клітинами ендотелію з формуванням системного ендотоксикозу [13], ендотеліальної дисфункції і, як наслідок — розвитком клінічної картини ПЕ різних ступенів тяжкості.

У той же час спектр проведених досліджень, за якими оцінювали рівень ліпідів у сироватці крові жінок із ПЕ порівняно з фізіологічною вагітністю, доволі суперечливий і, на наш погляд, є недостатньо вивченим аспектом, що, безсумнівно, вказує на актуальність подальших досліджень.

Отже, оцінка компонентів ліпідного обміну і дисліпідемії, зокрема, може допомогти з'ясувати патогенетичні аспекти даного ускладнення вагітності та виявити ранні предиктори його розвитку, що й обумовило мету дослідження — вивчення взаємозв'язку показників ліпідного обміну протягом вагітності з ризиком розвитку ПЕ.

Матеріали та методи

Відповідно до поставленої мети дослідження вивчалися показники ліпідного обміну в сироватці крові 267 вагітних жінок із надмірною масою тіла за допомогою діагностичних наборів реагентів фірми PZ CORMAY S.A. (Польща) після відповідного калібрування кожного методу на автоматичному аналізаторі Accent-200PIGEN. Збір крові проводили в I та II гестаційних триместрах. Критерії включення: вік 19–40 років; вагітність живим одним плодом, що настала без застосування допоміжних репродуктивних технологій; інформована згода на проведення дослідження протягом усього періоду гестації; відсутність тяжкої соматичної патології.

Критерії виключення з дослідження: наявність високого ризику розвитку ПЕ; багатоплідна вагітність; фетальні аномалії та аномальний каріотип; звичний викидень.

Рівень загального холестерину (ЗХС) визначався колориметричним, ензиматичним методом з естеразою та оксидазою холестерину (CHOD/PAP), вміст ТГ — ферментативним колориметричним методом з використанням гліцерофосфорної оксидази (ГФО), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) — гомогенним методом прямого визначення концентрації HDL-холестерину, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) — прямим методом. Концентрацію ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) розраховували за формулою Фридвальда: $ЛПДНЩ = ТГ/2,2$.

Статистична обробка даних проводилась з використанням пакета прикладних програм Microsoft Office Excel 2010 і StatSoft Statistica 6.1 [14].

Результати

Серед обстежених 267 вагітних жінок у 43 (16,1 %) зафіксовано розвиток ПЕ, які сформували основну групу дослідження та були розподілені на групи: I група — 26 жінок (9,73 %), у яких розвинулась клініка ПЕ легкого ступеня; II група — 17 жінок (6,36 %), вагітність яких завершилась ПЕ середнього та тяжкого ступенів тяжкості; III групу (контрольну) становили 224 (84 %) первородящі жінки без акушерської і соматичної патології, з нормальним перебігом вагітності без клініки ПЕ, розроджених у термін через природні пологові шляхи. Середній вік жінок I групи був $31,03 \pm 0,67$ року, II групи — $28,24 \pm 0,68$ року, III групи — $30,04 \pm 0,54$ року.

Жінки, вагітність яких завершилась розвитком ПЕ, мали надмірну масу тіла (без ожиріння), про що свідчить показник індексу маси тіла (ІМТ) у трьох досліджуваних групах. Однак жінки з розвитком ПЕ мали більш значну схильність до метаболічних зрушень під час даної вагітності: $25,13 \pm 0,54$ кг/м² — у I групі порівняно з групою контролю — $21,23 \pm 1,18$ кг/м² та $27,41 \pm 1,04$ кг/м² — жінки II групи, і тому більш високі ризики розвитку ПЕ.

Показники систолічного та діастолічного артеріального тиску у жінок з розвитком ПЕ вірогідно відрізнялись від групи контролю: в I групі — $143,72 \pm 0,34$ мм рт.ст. і $95,21 \pm 1,13$ мм рт.ст. при середніх значеннях добової протеїнурії — $0,154 \pm 1,23$ г/добу; у II групі — $164,34 \pm 1,12$ г/добу та $108,32 \pm 0,54$ г/добу при показниках протеїнурії $3,96 \pm 1,34$ г/добу порівняно з III групою — $112,57 \pm 1,76$ г/добу та $69,13 \pm 2,31$ г/добу за відсутності білка у сечі; 63 % жінок мали пізню маніфестацію ПЕ (≥ 37 тижнів вагітності), тоді як 37,2 % жінок — ранню (< 37 тижнів). Загальний відсоток передчасних розроджень становив 26 % від усієї кількості жінок із ПЕ та 4,1 % від усієї кількості жінок, взятих у дослідження. Із групи жінок з розвитком ПЕ у 9,3 % вагітність ускладнилась затримкою росту плода, плацентарними порушеннями (сповільнений і нульовий кровотік в артерії пуповини) — у 7 % вагітних, розвитком помірного багатоводдя — у 2,3 % жінок. Відсоток розродження шляхом кесарського розтину дорівнював 42 % у групі жінок з ПЕ.

Ліпідний профіль протягом I та II триместрів у трьох досліджуваних групах наведено в табл. 1 і 2.

Оцінка показників ліпідного обміну в жінок III групи фізіологічної вагітності не виявила вірогідних відмінностей протягом як I, так і II триместру вагітності ($p < 0,001$).

Поряд з цими даними у жінок, вагітність яких ускладнилась розвитком ПЕ, відзначались зміни показників ліпідогамії вже з I триместру (табл. 1).

Спостерігалась тенденція до підвищення рівнів: ТГ у I групі — $1,59 \pm 0,06$ ммоль/л і $1,63 \pm 0,23$ ммоль/л у II групі порівняно з групою контролю — $1,48 \pm 0,11$ ммоль/л; ЗХС — $3,98 \pm 0,14$ ммоль/л у I групі та $4,23 \pm 0,17$ ммоль/л у жінок II групи при

Таблиця 1. Розподіл основних фракцій ліпідів у жінок основної та контрольної груп протягом I триместру вагітності, $M \pm m$

Показники, ммоль/л	I група n = 26	II група n = 17	III група (контрольна) n = 224
ТГ, ммоль/л	1,59 ± 0,06	1,63 ± 0,23*	1,48 ± 0,11
ЗХС, ммоль/л	3,98 ± 0,14	4,23 ± 0,17*	3,37 ± 0,17
ЛПВЩ, ммоль/л	0,96 ± 0,19	0,93 ± 0,29*	1,21 ± 0,09
ЛПНЩ, ммоль/л	1,95 ± 0,18	2,10 ± 0,13*	1,27 ± 0,18
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,67 ± 0,22*	0,7 ± 0,18	0,59 ± 0,06

Примітка: * — різниця вірогідна ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю.

3,37±0,17 ммоль/л — в контрольній групі; ЛПНЩ — 1,95 ± 0,18 ммоль/л у I групі та 2,10 ± 0,13 ммоль/л у II групі при показниках 1,27 ± 0,18 ммоль/л у III групі. Також відзначено і деяке зростання рівнів ЛПДНЩ як для I групи — 0,67 ± 0,22 ммоль/л, так і для II групи — 0,70 ± 0,18 ммоль/л, порівняно з III групою контролю — 0,59 ± 0,06 ммоль/л. Важливо зазначити, що рівні ЛПВЩ поступово зменшувались: 0,96 ± 0,19 ммоль/л у I групі та 0,93 ± 0,29 ммоль/л у II групі жінок порівняно з 1,21 ± 0,09 ммоль/л у жінок III групи.

Обговорення

Аналізуючи отримані результати за II триместр вагітності зазначимо, що серед жінок із розвитком ПЕ спостерігались суттєві зміни з боку показників ліпидограми (табл. 2). Дані жінки вже мали підвищені рівні ТГ у сироватці крові: I група — 1,78 ± 0,14 ммоль/л, II група — 1,93 ± 0,18 ммоль/л порівняно з III групою контролю — 1,54 ± 0,29 ммоль/л; знижені показники ЛПВЩ: I група — 0,79 ± 0,19 ммоль/л; II група — 0,64 ± 0,04 ммоль/л порівняно з групою контролю — 1,17 ± 0,12 ммоль/л. У зв'язку з цим відзначалось і зростання рівня ЛПДНЩ — 0,78 ± 0,09 ммоль/л для I групи, 0,90 ± 0,06 ммоль/л у жінок II групи на відміну від III групи — 0,60 ± 0,16 ммоль/л. Не спостерігалось вірогідних відмінностей у показниках ЗХС і ЛПНЩ серед пацієнток із ПЕ порівняно з контрольною групою жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Отже, під час проведення комплексу досліджень продемонстровано прояви дисбалансу в синтезі ліпопротеїнів у жінок з ризиком розвитку ПЕ, що про-

являється гіпертригліцеридемією з переважанням атерогенних фракцій (ЛПДНЩ), які стимулюють надмірне накопичення ліпідів в ендотелії. Внаслідок цього поступово ушкоджуються клітинні мембрани ендотеліоцитів і пригнічується синтез ферментів, необхідних для секреції вазодилататорів.

Ендотеліальні клітини, навантажені ліпідними комплексами, мають підвищену чутливість до ушкодження вільними радикалами. Крім того, що також підтверджують дані інших авторів [13, 15], виявлений нами більш низький рівень ЛПВЩ у сироватці крові здатний стимулювати зниження рівня простагліцину. Зазначені зміни можуть призводити до генералізованої ендотеліальної дисфункції (атерогенної дисфункції) зі змінами просвіту судин у бік вазоконстрикції, а в подальшому — до тромботворення та ішемії тканин, що клінічно проявляється у вигляді ПЕ. Отже, як показало дослідження, на сьогодні існує необхідність у визначенні рівнів ліпідного профілю з II триместру вагітності для запобігання ризикам розвитку метаболічних і можливих подальших гіпертензивних ускладнень.

Висновки

1. У жінок, вагітність яких ускладнюється розвитком клінічної картини ПЕ, вже з I, але більш виражено з II триместру, задовго до її клінічної маніфестації, відбуваються виражені порушення ліпідного обміну, що проявляються у підвищенні атерогенного потенціалу сироватки крові переважно за рахунок ТГ і ЛПДНЩ із поступовим зменшенням рівнів ЛПВЩ.

Таблиця 2. Розподіл основних фракцій ліпідів у жінок основної та контрольної груп протягом II триместру вагітності, $M \pm m$

Показники	I група n = 26	II група n = 17	III група (контрольна) n = 224
ТГ, ммоль/л	1,73 ± 0,14*	1,86 ± 0,18**	1,54 ± 0,29
ЗХС, ммоль/л	4,91 ± 0,06	5,13 ± 0,12	4,73 ± 0,17
ЛПВЩ, ммоль/л	0,79 ± 0,19*	0,64 ± 0,04**	1,17 ± 0,12
ЛПНЩ, ммоль/л	2,25 ± 0,18	2,32 ± 0,20	2,17 ± 0,15
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,78 ± 0,09	0,90 ± 0,06 *	0,60 ± 0,16

Примітки: * — різниця вірогідна ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю; ** — різниця вірогідна ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю та I групою жінок з ПЕ.

2. Ризики розвитку тяжких форм ПЕ підвищуються зі зростанням концентрації ТГ у сироватці крові вагітних жінок.

3. Проведене дослідження показало, що ризик розвитку ПЕ підвищується при показниках ТГ > 1,73 ммоль/л із можливим формуванням тяжких її форм при рівнях ТГ > 1,86 ммоль/л, визначених у II триместрі вагітності.

4. Встановлено, що визначення показників ліпидограми у II триместрі вагітності дозволяє прогнозувати ризик розвитку ПЕ і віддалені її серцево-судинні та метаболічні наслідки.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Список літератури

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 122(5). — P. 1122-1131.
2. Carty D.M., Delles C., Dominiczak A.F. Preeclampsia and future maternal health // *J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 28. — P. 1349-1355.
3. Duley L. The global impact of preeclampsia and eclampsia // *Semin. Perinatol.* — 2009. — Vol. 33. — P. 130-137.
4. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O. et al. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis and management // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2011. — Vol. 7. — P. 467-474.
5. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром / Е.М. Шифман. — Петрозаводск, 2003. — 230 с.
6. Агапов И.А. Патогенез гестоза / И.А. Агапов, Д.В. Садчиков, М.В. Пригородов // *Саратовский науч-*

но-медицинский журнал. — 2011. — Т. 7, № 4. — С. 813-816.

7. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия в центре внимания врача-практика // *Акушерство и гинекология.* — 2014. — № 6. — С. 4-9.

8. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия: Руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 576 с.

9. Гуреев В.В. Эндотелиальная дисфункция — центральное звено в патогенезе гестоза // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация.* — 2012. — Т. 17, № 4(123).

10. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. и др. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: метод. рекомендации. — СПб., 2003.

11. Блощинская И.А. Роль основных вазоактивных факторов сосудистого эндотелия в развитии гестоза // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2003. — Т. 3, № 4. — С. 7-10.

12. Enquobahrie D.A., Williams M.A., Butler C.L. et al. Maternal plasma lipid concentration in early pregnancy and risk of preeclampsia // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17(7). — P. 574-581.

13. Mittal M., Kulkarni C.V., Panchonia A., Mittal R.K. Evaluation of serum lipid profile in cases of preeclampsia and eclampsia // *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* — 2014. — Vol. 3(3). — P. 732-734.

14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 305 с.

15. Stewart D.J., Monge J.C. Hyperlipidemia and endothelial dysfunction // *Curr. Opin. Lipid.* — 1993. — Vol. 4. — P. 319-324.

Отримано 12.08.16 ■

Венцковская И.Б.¹, Аксенова А.В.¹, Юзвенко Т.Ю.²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, Украина

РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДОГРАММЫ НА ПРОТЯЖЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Резюме. Цель работы. Изучение взаимосвязи показателей липидного обмена в течение беременности с риском развития преэклампсии (ПЭ). **Материалы и методы.** Изучались показатели липидного обмена в сыворотке крови 267 беременных женщин с помощью диагностических наборов реагентов. Забор крови проводили в I и II гестационных триместрах. Уровень общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) определялся колориметрическим, энзиматическим методами; липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — гомогенным методом, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — прямым методом. Концентрацию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: ЛПОНП = ТГ/2,2. В зависимости от развития клинической картины ПЭ 43 беременные были распределены на группы с легким и среднетяжелым течением данной патологии. **Результаты.** Среди женщин с развитием ПЭ наблюдались существенные изменения во II триместре со стороны показателей липидограммы. Данные женщины имели повышенные уровни ТГ в сыворотке крови: I груп-

па — $1,73 \pm 0,14$ ммоль/л, II группа — $1,86 \pm 0,18$ ммоль/л по сравнению с III группой контроля — $1,32 \pm 0,29$ ммоль/л; сниженные показатели ЛПВП: I группа — $0,79 \pm 0,19$ ммоль/л; II группа — $0,64 \pm 0,04$ ммоль/л по сравнению с группой контроля — $1,17 \pm 0,12$ ммоль/л с увеличением ЛПОНП — $0,78 \pm 0,09$ ммоль/л для I группы, $0,90 \pm 0,06$ ммоль/л у женщин II группы в отличие от III группы — $0,60 \pm 0,16$ ммоль/л. Уровни ОХС и ЛПНП у пациенток с ПЭ не отличались от таковых беременных контрольной группы. **Выводы.** Продемонстрировано наличие дисбаланса в синтезе липопротеинов у женщин, беременность которых осложняется развитием ПЭ, проявляющейся гипертриглицеридемией с преобладанием атерогенных фракций. Установлено, что определение показателей липидограммы во II триместре беременности позволяет прогнозировать риск развития ПЭ и отдаленные ее сердечно-сосудистые и метаболические последствия.

Ключевые слова: преэклампсия, липидный профиль, атерогенная дисфункция.

Ventskovskaya I.B.¹, Aksionova A.V.¹, Yuzvenko T.Y.²

¹National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

²Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

THE ROLE OF LIPIDOGRAM PARAMETERS DURING PREGNANCY IN THE PREDICTION OF PREECLAMPSIA DEVELOPMENT

Summary. Aim of investigation. To study the correlation between lipid metabolism during pregnancy and the risk of preeclampsia (PE). **Material and methods.** We have studied parameters of lipid metabolism in the blood serum of 267 pregnant women with the help of diagnostic kits. Blood sampling was carried out in I and II gestation trimesters. Total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) were determined by colorimetric, enzymatic methods; high density lipoproteins (HDL) — with homogeneous method, low density lipoproteins (LDL) — with the direct method. Very low density lipoproteins (VLDL) concentration was calculated from the Friedwald equation: $VLDL = TG / 2.2$. Depending on the clinical picture of PE, 43 pregnant women were divided into groups with mild and moderate-to-severe courses of the disease. **Results.** Among women with PE, we observed significant changes of the lipid profile parameters in the II trimester. These women had elevated TG levels in the blood serum:

I group — 1.73 ± 0.14 mM/l, II group — 1.86 ± 0.18 mM/l as compared to the group III (controls) — 1.32 ± 0.29 mM/l; decreased HDL indices: I group — 0.79 ± 0.19 mM/l; group II — 0.64 ± 0.04 mM/l in comparison with the control group — 1.17 ± 0.12 mM/l and increased VLDL — 0.78 ± 0.09 mM/l for group I, 0.90 ± 0.06 mM/l in women of group II unlike group III — 0.60 ± 0.16 mM/l. TC and LDL levels among patients with PE did not differ from pregnant women in the control group. **Conclusions.** It was demonstrated the existence of an imbalance in the synthesis of lipoproteins in women, whose pregnancies were complicated by development of PE that manifested by hypertriglyceridemia with predominance of atherogenic fractions. It was found that the investigation of the parameters of lipid profile in the II trimester of pregnancy allows us to predict the risk of PE and its long-term cardiovascular and metabolic consequences.

Key words: preeclampsia, lipid pattern, atherogenic dysfunction.



СІНЕВО
медична лабораторія

СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи




Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

Добавляет
ценность диагнозуЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

УДК 618.3:616.379-008.64

DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78755

ЛУЦЕНКО Л.А.

Киевский городской клинический эндокринологический центр, г. Киев, Украина

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ВЕДЕНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Резюме. Необходимость своевременной и точной диагностики гестационного сахарного диабета обусловлена высокой частотой осложнений беременности и заболеваемости новорожденных при данной патологии. Гликированный гемоглобин, дающий интегрированное представление об уровне гликемии на протяжении длительного промежутка времени, может быть использован в выявлении и мониторинге нарушений углеводного обмена во время беременности.

Ключевые слова: беременность, гестационный сахарный диабет, гликированный гемоглобин, глюкоза.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это нарушение толерантности к углеводам любой степени тяжести, возникшее или впервые выявленное во время беременности [1]. Рассматривается как самостоятельный тип нарушения углеводного метаболизма. Имеет транзиторный характер, ограниченный периодом беременности. Не соответствует критериям манифестного диабета. Термин «гестационный диабет» впервые использовал J. O'Sullivan в 1961 г. Критерии диагностики ГСД впервые разработаны в 1964 г. J. O'Sullivan и С.М. Mahan.

Актуальность своевременной диагностики ГСД и необходимости достижения целевых показателей углеводного обмена обусловлена высокой частотой (выше 80 %) осложнений беременности и заболеваемости новорожденных. Беременность у женщин с ГСД может осложняться гестозом (25–65 % случаев), многоводием (20–60 % случаев) [2]. Развитие угрозы прерывания и преждевременных родов возможно у 30–50 % женщин с ГСД. Кроме того, у 20–50 % женщин ГСД развивается при последующей беременности, у 25–75 % через 16–20 лет развивается манифестный сахарный диабет (СД) [3]. Среди осложнений, возникающих у плода, наиболее серьезным является диабетическая фетопатия, развивающаяся в 27–62 % случаев [4, 5]. Клиническими и диагностическими критериями диабетической фетопатии являются:

— морфофункциональная незрелость и нарушение постнатальной адаптации;

— макросомия (большая масса и длина тела при рождении). Возможна внутриутробная гипотрофия, при этом сохраняются кушингоидные черты;

— пастозность, гипертрихоз, багрово-синюшная окраска кожных покровов;

— клинические симптомы гипогликемии (развивается в результате гипергликемии у матери, которая приводит к компенсаторной гиперинсулинемии у плода);

— синдром дыхательных расстройств из-за нарушения синтеза сурфактанта. Риск недостаточного созревания легочной ткани у новорожденных при ГСД в 5–6 раз выше, чем в контроле (Garg S.K., 2005);

— врожденные пороки;

— гепато-, спленомегалия и др.

Также увеличивается количество родовых травм (в 2–4 раза) в сравнении с детьми, рожденными женщинами без СД: повреждение плечевого сплетения, лицевого нерва, гематомы на голове. В пубертатном периоде возможно развитие таких отдаленных последствий, как нарушение толерантности к углеводам, ожирение [6, 7].

Адрес для переписки с авторами:

Луценко Л.А.

E-mail: redact@i.ua

© Луценко Л.А., 2016

© «Международный эндокринологический журнал», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

Распространенность ГСД среди беременных женщин разных стран варьирует от 1 до 14 %, в среднем составляя 7 %. Факторы, способствующие увеличению распространенности ГСД: малоподвижный образ жизни, эпидемия ожирения, старший возраст беременных. Распространенность ГСД в США в зависимости от возраста составляет: в 20–24 года — 3,7 %, в возрасте ≥ 40 лет — 17,1 % [8]. При использовании современных репродуктивных технологий частота ГСД возрастает до 12,6 %, что обусловлено старшим возрастом женщин, у которых используются вспомогательные репродуктивные технологии, наличием гиперандрогении, ожирения и других метаболических нарушений, использованием агонистов гонадотропного рилизинг-гормона [9].

На сегодняшний день МЗ Украины изданы два приказа, регламентирующих тактику врача в отношении ГСД:

— № 417 от 15.07.2011 г. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні»;

— № 1021 от 29.12.2014 г. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 1 типу у молодих людей та дорослих».

Согласно вышеуказанным приказам с целью диагностики ГСД рекомендуется использовать пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). При этом возможны два подхода: преимущественный и альтернативный (рис. 1, 2) [10].

Тест считается положительным (диагноз ГСД установленным), если как минимум один из показателей гликемии превышает нормальные показатели. Оптимальный срок проведения ПГТТ — 24–28 недель, в исключительных случаях — до 32-й недели (при высоком риске ГСД, ультразвуковых признаках диабетической фетопатии).

При наличии факторов риска развития ГСД глюкозотолерантный тест проводится при первичном обращении беременной к врачу любой специальности.

Факторы риска развития ГСД: возраст беременной ≥ 35 лет, ожирение (индекс массы тела ≥ 30), предиабет, синдром поликистозных яичников, акантокератодермия, использование кортикостероидов, гестационный диабет в анамнезе, невынашивание беременности или мертворождение в анамнезе, рождение ребенка с массой тела более 4 кг и/или с пороками развития, семейный (родственники первой линии родства) анамнез диабета [10]. Необходимо отметить, что у 90 % беременных имеется один или несколько факторов риска развития нарушений толерантности к глюкозе во время беременности.

Очень важен преаналитический этап проведения ПГТТ. Исследование следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8–14 часов (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов. В процессе теста не разрешается курение. Врач должен учитывать прием пациентом лекарственных препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, бета-адреноблокаторы и др.), и, по возможности, сместить их прием на время после окончания ПГТТ.

Временные противопоказания к проведению ПГТТ: ранний токсикоз беременных, острые воспалительные или инфекционные заболевания, необходимость строгого соблюдения постельного режима. Абсолютными противопоказаниями к проведению ПГТТ являются индивидуальная непереносимость глюкозы, манифестный

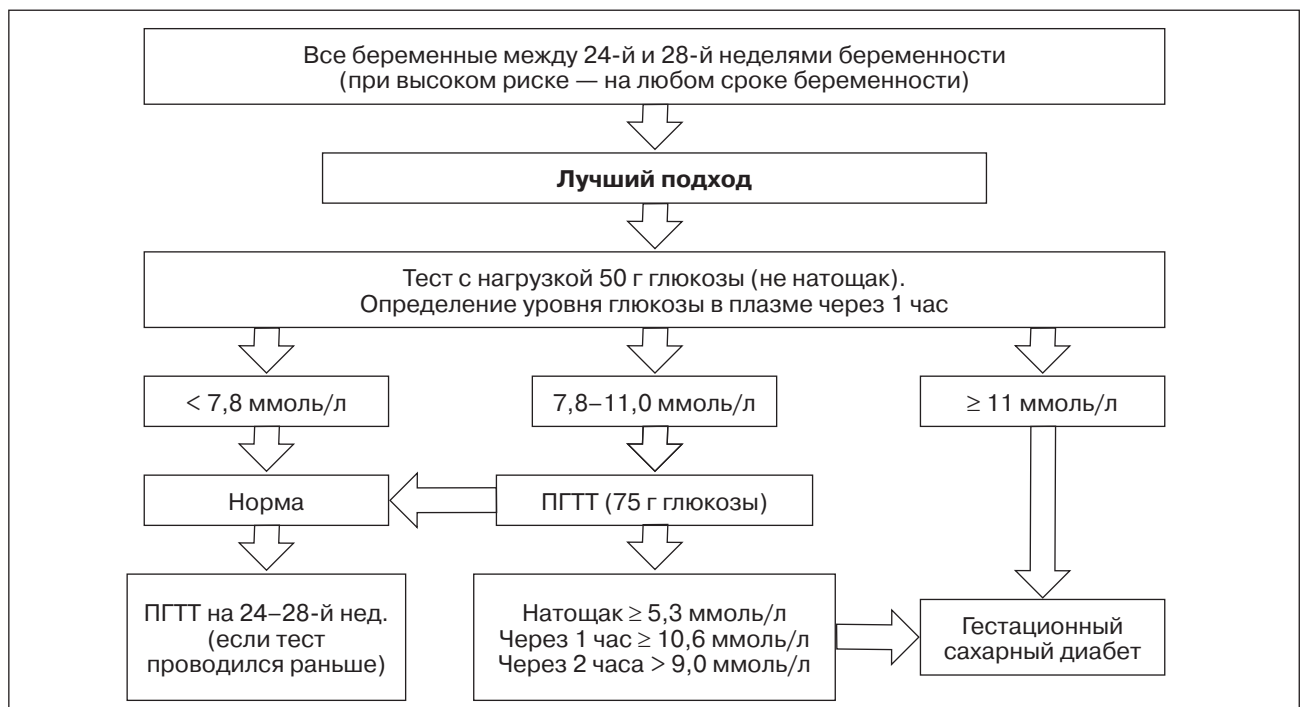


Рисунок 1. Лучший (преимущественный) подход к диагностике ГСД (приказ МЗ Украины № 1021 от 29.12.2014 г.)

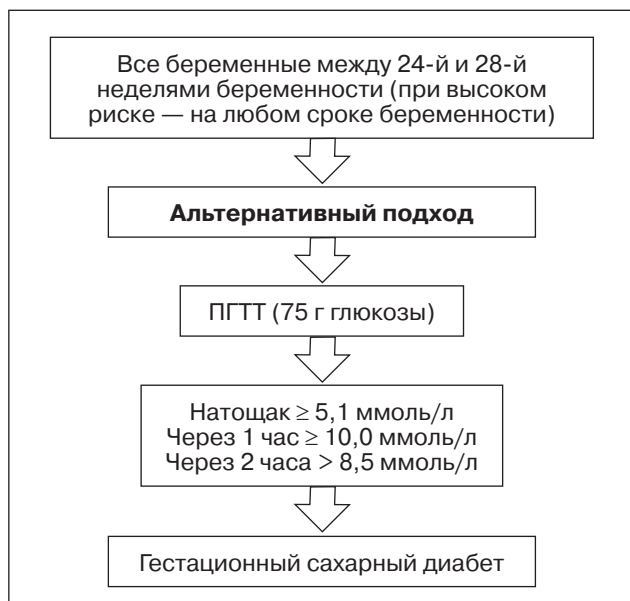


Рисунок 2. Альтернативный подход к диагностике ГСД (приказ МЗ Украины № 1021 от 29.12.2014 г.)

СД, заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания глюкозы (синдром резецированного желудка, обострение хронического панкреатита и др.). Возможным вариантом для скрининга женщин, имеющих повышенный риск ГСД и неспособных пройти классический ПГТТ, является периодическое измерение глюкозы натощак и через два часа после еды, предпринятое в случайные дни.

Также в качестве полезного вспомогательного теста для оценки состояния углеводного обмена во время беременности может выступать уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Показатель дает интегрированное представление об уровне гликемии на протяжении длительного промежутка времени. Многие исследования подтверждают взаимосвязь HbA1c и уровня гликемии [11, 12]. Определение HbA1c обладает рядом преимуществ: результат HbA1c не зависит от приема пищи (возможно определение не натощак, что важно при токсикозе у беременной), психоэмоционального состояния пациента, взятие крови может проводиться в любое время (стабилен в широком диапазоне температур и временном интервале).

Необходимо помнить, что уровень HbA1c у беременных несколько ниже. Причинами более низких значений являются: повышение скорости производства эритроцитов и их обновления в организме (в 1-й половине беременности), состояние железодефицита, а также расовая принадлежность пациентки (выше у представительниц

негритянских, латиноамериканских и азиатских народов по сравнению с европеоидами).

При исследовании HbA1c необходимо учитывать метод его определения и аналитическую надежность используемого способа: метод определения HbA1c должен быть сертифицирован в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизован в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Использование HbA1c для диагностики манифестного диабета у беременных рекомендовано Международной ассоциацией групп изучения диабета и беременности (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups — IADPSG) в 2008 году [13]. Так, согласно данным клиническим рекомендациям, в обязательном порядке при первом обращении беременной к врачу любой специальности на сроке до 24 недель проводится одно из исследований: определение гликемии в плазме крови (натошак или в любое время суток) либо HbA1c. Пороговые значения вышеуказанных лабораторных показателей, позволяющие установить диагноз манифестного диабета у беременной, представлены в табл. 1. Если результаты обследования соответствуют критериям манифестного диабета, тактика ведения беременной такая же, как при прегестационном диабете.

При установлении диагноза «гестационный диабет» рекомендуется диета с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров, дозированная физическая нагрузка и контроль гликемии. Критерии компенсации ГСД на фоне диетотерапии: натощак < 5,0 ммоль/л, через 1 час после приема пищи < 7,5 ммоль/л [14]. Невозможность достижения целевых уровней гликемии в течение 2 недель самоконтроля или наличие ультразвуковых признаков диабетической фетопатии являются показанием для инсулинотерапии. Необходимость в инсулинотерапии возникает у 30–50 % беременных с ГСД [14].

Мониторинг гликемии в амбулаторных условиях у пациенток с ГСД [15]:

- для тех, кто не получает инсулин — натощак и через 1 час после приема пищи;
- при инсулинотерапии — натощак, до и через 1 час после приема пищи.

Гликемические цели у беременных, рекомендованные ADA в 2016 году, представлены в табл. 2 [15].

При ГСД инсулинотерапия должна быть отменена после родов, при этом обязателен гликемический контроль в течение 3 суток. В дальнейшем через 6–12 недель после родов проводится измерение гликемии. При уровне глюкозы в плазме крови менее 7,0 ммоль/л проводится ПГТТ с 75 г глюкозы (измерение гликемии натощак и через 2

Таблица 1. Пороговые значения лабораторных показателей для диагностики манифестного (впервые выявленного) диабета во время беременности

Глюкоза венозной плазмы натощак	≥ 7,0 ммоль/л
HbA1c (с использованием методов, стандартизованных для исследований DCCT/UKPDS)	≥ 6,5 %
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии	≥ 11,1 ммоль/л

Таблица 2. Гликемические цели у беременных

	Прегестационный диабет	ГСД
Натощак	≤ 90 мг/дл (5,0 ммоль/л)	≤ 95 мг/дл (5,3 ммоль/л)
1-ч постпрандиальная гликемия	≤ 130–140 мг/дл (7,2–7,8 ммоль/л)	≤ 140 мг/дл (7,8 ммоль/л)
2-ч постпрандиальная гликемия	≤ 120 мг/дл (6,7 ммоль/л)	≤ 120 мг/дл (6,7 ммоль/л)
HbA1c	6,0–6,5 % (42–48 ммоль/л) — рекомендован < 6,0 % — может быть оптимальным при отсутствии гипогликемий	

часа после нагрузки). Цель проведения ПГТТ после родов — реклассификация степени нарушения углеводного обмена и определение дальнейшей тактики ведения пациентки.

Медицинская лаборатория «Синэво» предлагает следующие тесты:

1079 Глюкоза (сыворотка)

1080 Гликированный гемоглобин (HbA1c)

Список литературы

- Hod M. *Textbook of diabetes and pregnancy*. — London and New York: Martin Dunitz, 2003. — 628 p.
- Айламазян Э.К. *Акушерство (национальное руководство)*. — Москва: Гэотар-медиа, 2007. — 1197 с.
- Hod M., Carrapato M. *Diabetes and Pregnancy Evidence Based Update and Guidelines (Working group on Diabetes and pregnancy)*. — Prague, 2006.
- Gabbe S.G., Graves C. *Management of diabetes mellitus complicating pregnancy // Obstet. Gynecol.* — 2003. — 102. — 857-868.
- Hedderson M., Gunderson E., Ferrara A. *Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus // Obstet. Gynecol.* — 2010. — 115(3). — 597-604.
- Lindsay R. *Many HAPO returns. Maternal glycemia and neonatal adiposity: new insights from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study // Diabetes.* — 2009. — 58. — 302-303.
- Vaarasmaki M., Pouta A., Elliot P. *Adolescent Manifestations of Metabolic Syndrome Among Children Born to Women With Gestational*

Diabetes in a General-Population Birth Cohort // Published by Oxford University. — 2010. — 172. — 1209-1215.

8. Lawrence J.M., Contreras R., Chen W., Sacks D.A. *Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999–2005 // Diabetes Care.* — 2008. — 31. — 899-904.

9. Краснопольский В.И. *Гестационный сахарный диабет — новый взгляд на старую проблему / В.И. Краснопольский, В.А. Петрухина, Ф.Ф. Бурумкулова // Акушерство и гинекология.* — 2010. — № 2. — С. 3-6.

10. *Наказ МОЗ України № 1021 від 29.12.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 1 типу у молодих людей та дорослих».*

11. Gonen B.A., Rubinstein A.H., Rochman H. et al. *Hemoglobin A1c: An indicator of the metabolic control of diabetic patients // The Lancet.* — 1977. — 310. — 734-737.

12. Koenig R.J., Peterson C.M., Jones R.L. et al. *Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus // New England Journal of Medicine.* — 1976. — 295(8). — 417-420.

13. *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // Diabetes Care.* — 2010. — 335(3). — 676-682.

14. Cokolic M., Zavratnik A. *Pregnant women with gestational diabetes and insulin therapy / Abstr. of the 5th international symposium on Diabetes and Pregnancy, Sorrento, 2009.* — 325 p.

15. *American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2016 // Diabetes Care.* — 2016. — 3(1).

Получено 14.08.16 ■

Луценко Л.А.

Київський міський клінічний ендокринологічний центр, м. Київ, Україна

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ТА ВЕДЕННЯ ГЕСТАЦІЙНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Резюме. Необхідність своєчасної та точної діагностики гестаційного цукрового діабету обумовлена високою частотою ускладнень вагітності та захворюваності новонароджених при даній патології. Глікований гемоглобін, що дає інтегроване уявлення про рівень глікемії протягом довго-

го проміжку часу, може бути використаний для виявлення та моніторингу порушень вуглеводного обміну під час вагітності.

Ключові слова: вагітність, гестаційний цукровий діабет, глікований гемоглобін, глюкоза.

Lutsenko L.A.

Kyiv Municipal Clinical Endocrinology Center, Kyiv, Ukraine

LABORATORY DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF GESTATIONAL DIABETES AT THE PRESENT STAGE

Summary. The need for timely and accurate diagnosis of gestational diabetes is determined by a high incidence of pregnancy complications and neonatal morbidity in this pathology. Glycated hemoglobin, which gives an integrated view of the level of blood glucose

over a long period of time, can be used in the detection and monitoring of carbohydrate metabolism disorders during pregnancy.

Key words: pregnancy, gestational diabetes, glycated hemoglobin, glucose.

УДК 616.345-008.85:616.379-008.64J-036.17

DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78756

МАЗУР О.О., ПЛАКСИВИЙ О.Г., ПАШКОВСЬКА Н.В., Білоока І.О.

Вищий державний навчальний заклад «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

СТАН МІКРОБІОТИ ПОРОЖНИНИ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-го ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ

Резюме. Вступ. Цукровий діабет (ЦД) 1-го типу призводить до розвитку та несприятливого клінічного перебігу хронічних запальних захворювань, у тому числі і лор-органів. **Мета дослідження:** вивчити видовий склад і популяційний рівень мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки хворих на ЦД 1-го типу залежно від тяжкості його клінічного перебігу. **Матеріали і методи.** Бактеріологічним і мікологічним методами проведено обстеження вмісту порожнини товстої кишки у 50 хворих на ЦД 1-го типу віком від 15 до 60 років, середнього і тяжкого ступенів клінічного перебігу, а також у 30 практично здорових людей такого ж віку, які вважали себе здоровими і не хворіли на будь-яку патологію протягом останніх 6 місяців. З 50 хворих у 39 діагностований ЦД тяжкої форми, а в 11 — клінічний перебіг середнього ступеня тяжкості. **Результати.** При середньому і тяжкому перебігу ЦД 1-го типу у вмісті порожнини товстої кишки формується дефіцит автохтонних, найважливіших за представництвом у товстокишковому мікробіоценозі анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*. На такому тлі настає контамінація порожнини товстої кишки патогенними (*E.coli* Hly+, ентеропагенні кишкові палички) та умовно-патогенними (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*) ентеробактеріями, а також умовно-патогенними бактеріями роду *Bacteroides*, *Clostridium*, *P.niger*, *Staphylococcus* і дріжджоподібними грибами роду *Candida*, що досягають високого популяційного рівня. **Висновки.** У мікробіоценозі порожнини товстої кишки хворих на ЦД 1-го типу суттєво зростає рівень ентеротоксигенних і ентеротоксичних (61,38 %) та умовно-патогенних бактерій (71,24 %). Зміна видового складу, індексу домінування Бергера — Паркера, індексу постійності призводить до зміни ролі кожного компонента мікробіоценозу порожнини товстої кишки хворих на ЦД 1-го типу як із середнім, так і більшою мірою з тяжким ступенем перебігу. У хворих на ЦД 1-го типу середнього та тяжкого перебігу в порожнині товстої кишки відзначається виражений ($p < 0,05-0,001$) дефіцит облігатних бактерій роду *Bifidobacterium* — на 50,04 %, *Lactobacillus* — на 34,82 %, *Peptostreptococcus* — на 16,0 %, *Enterococcus* — на 11,68 %. З поглибленням тяжкості клінічного перебігу посилюється дефіцит та прогнозується чітка картина зниження ролі біфідо- та лактобактерій у товстокишковому мікробіоценозі. Отримані дані є підставою для вивчення ефективності пробіотиків у комплексному лікуванні хворих на ЦД 1-го типу до, після та через 3 місяці після лікування на основі аналізу видового складу і популяційного рівня мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки, а також для розробки лікувальної тактики гнійних синуситів у пацієнтів з ЦД 1-го типу із включенням у схеми комплексного лікування пробіотиків.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, мікрофлора, товста кишка, дисбіоз, клінічний перебіг.

Вступ

Дисбіоз кишечника — це клініко-лабораторний синдром, в основі якого є зміни якісного і кількісного складу мікрофлори кишечника з розвитком метаболічних та імунологічних зрушень, які на тлі цукрового діабету (ЦД) 1-го типу призводять до виникнення, розвитку та несприятливого клінічного перебігу більшості захворювань, у тому числі і лор-органів [2, 5, 6].

Слизова оболонка верхніх дихальних шляхів є першим захисним бар'єром між навколишнім і внутрішнім середовищем людини. Її стан разом з функціональною спроможністю слизової оболонки товстої кишки визначають ризик виникнення захворювань як лор-

органів, так і організму загалом. Чинники місцевого імунітету та стан мікробіоти товстого кишечника при запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів на тлі ЦД 1-го типу вивчені недостатньо [1].

Адреси для листування з авторами:

Мазур Ольга Олександрівна
E-mail: lor@bsmu.edu.ua
Плаксивий Олександр Григорович
E-mail: lor@bsmu.edu.ua

© Мазур О.О., Плаксивий О.Г., Пашковська Н.В., Білоока І.О., 2016
© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016
© Заславський О.Ю., 2016

Значна частина мікрофлори тіла людини (понад 60 %) заселяє різні відділи шлунково-кишкового тракту [9]. Товста кишка є основним резервуаром мікробіоти людини в цілому та травного тракту зокрема. Склад нормальної мікрофлори товстої кишки надзвичайно складний (17 родин, 45 родів і понад 400 видів мікроорганізмів). Разом із тим стабільність видового складу і її фізіологічних функцій підтримується складними механізмами симбіозу з мікроорганізмом, який сформувався у процесі тривалої адаптації спільного існування у формі єдиної екологічної системи [4, 10].

Кишечний мікробіоценоз людини характеризується своїм унікальним видовим складом та кількісним представництвом і змінюється при різноманітних патологічних станах, пов'язаних з імуносупресією (ЦД, онкозахворювання, променева терапія, прийом антибіотиків і препаратів стероїдних гормонів, імуносупресивних препаратів, трансплантація, оперативні втручання та хронічні гнійні запальні процеси), що призводить до дисбіозу кишечника [2, 4, 6].

У будь-якому біоценозі, у тому числі у товстій кишці, домінують представники автохтонної облигатної мікрофлори, якій відведена провідна роль у підтримці симбіотичних відношень між організмом людини та мікрофлорою, а також у регуляції міжмікробних відношень, ця мікрофлора є ключовою складовою мікробіоценозу [6–8, 10].

Головна мікрофлора товстої кишки включає у себе облигатні анаеробні бактерії родів *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Peptostreptococcus*, а також факультативні анаеробні та аеробні бактерії роду *Escherichia*, *Enterococcus*. До додаткової мікрофлори товстої кишки відносять анаеробні бактерії роду *Peptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, факультативні анаеробні та аеробні бактерії роду *Staphylococcus*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pantoea*, *Edwardsiella*, *Klebsiella*, інші ентеробактерії [7].

Мікрофлора товстої кишки виконує понад 22 важливих функцій [2, 5, 6]. При зниженні у кишковому біоценозі рівня бактерій роду *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* та їх біологічної активності порушуються процеси всмоктування поживних речовин, засвоєння мікроелементів та екзогенних вітамінів, знижується активність ряду ферментів і біологічно активних речовин, суттєво знижується колонізаційна резистентність слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, що сприяє розвитку інфекційно-запальних захворювань [2, 3, 7, 8].

У хворих на ЦД 1-го типу спостерігається значне зниження реактивності організму, що також призводить до тяжкого перебігу хронічних захворювань, зокрема хронічних гнійних синуситів [11]. Вплив ЦД 1-го типу на перебіг патологічних процесів обумовлений глибокими порушеннями майже всіх видів обміну речовин і пригніченням імунологічного захисту організму [16].

Лікування більшості оториноларингологічних захворювань з використанням маніпуляцій супроводжується відчуттям болю різної інтенсивності. Негативні емоції на больовий синдром особливо небезпечні за на-

явності супутніх захворювань, зокрема ЦД 1-го типу [15]. При цьому порушуються практично всі види обміну речовин, характерним є ураження більшості органів і систем організму, що в подальшому призводить до виникнення тяжких ускладнень і високої летальності хворих [12–14]. Порушення регенераторної функції тканин, послаблення фагоцитарної активності макрофагів і лейкоцитів та зниження захисного бар'єру слизових оболонок сприяють посиленню адгезії мікроорганізмів та формуванню хронічних вогнищ інфекції, зокрема в піднебінних мигдаликах і приносних пазухах [11].

Перераховане вище свідчить про необхідність вивчення якісного та кількісного складу мікрофлори товстої кишки хворих на ЦД 1-го типу з метою вдосконалення діагностики та лікувальної тактики не тільки основного, а також супутніх захворювань (запальних процесів лор-органів) [3, 8].

Мета дослідження: вивчити видовий склад і популяційний рівень мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки хворих на цукровий діабет 1-го типу залежно від тяжкості його клінічного перебігу.

Матеріал і методи

Бактеріологічним і мікологічним методами проведено обстеження вмісту порожнини товстої кишки у 50 хворих на ЦД 1-го типу віком від 15 до 60 років, середнього і тяжкого ступенів клінічного перебігу, а також у 30 практично здорових людей такого ж віку, які вважали себе здоровими і не хворіли на будь-яку патологію протягом останніх 6 місяців. Із 50 хворих у 39 діагностований ЦД тяжкої форми, а в 11 — клінічний перебіг середнього ступеня тяжкості.

Проби вмісту порожнини товстої кишки (приблизно 3–5 г) із стерильної емальованої тарілки набирали із середніх порцій стерильним (автоклаованим) дерев'яним шпателем у стерильні, ретельно вимиті пеніцилінові флакончики. Забраний матеріал невідкладно направляли для бактеріологічного і мікологічного дослідження у лабораторію клінічної імунології і мікробіології кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету. Результати враховували тільки в тих випадках, коли термін від взяття свіжого матеріалу до його бактеріологічного дослідження не перевищував дві години.

Вміст товстої кишки у стерильних умовах зважували на стерильному вошеному папері, відбирали 0,01 г у стерильну пробірку і додавали до нього 9,9 мл стерильного фізіологічного розчину натрію хлориду, одержуючи розведення матеріалу 1 : 10 (10^{-1}). Із цієї суміші вмісту товстої кишки готували ряд послідовних серійних десятикратних розведень від 10^{-2} до 10^{-11} у стерильному ізотонічному розчині натрію хлориду. Відразу ж із кожного розведення відбирали стерильною мікропіпеткою 0,01 мл зависі мікробів, наносили на сектори твердого оптимального для кожного роду/виду мікроба поживного середовища і рівномірно розподіляли матеріал стерильним шпателем на поверхні середовища.

Посіви виставляли для росту і розмноження мікроорганізмів. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми інкубували у термостаті (температура 37 °С) протягом 24–48 годин. Облігатні анаеробні бактерії вирощували у стаціонарному анаеростаті CO₂ incubator T-125 фірми ASSAB (Швеція) протягом 5–7 діб. Після цього підраховували типові і не зовсім типові підозрілі колонії для кожного роду/виду мікроорганізмів. Із колоній одержували чисті культури облігатних та факультативних анаеробних і аеробних мікроорганізмів. Для встановлення належності бактерій до відповідного роду або виду визначали їх основні властивості. Ці властивості стосуються мікроскопічної морфології, тинкторіальних особливостей, характеру колоній і культивування, процесів обміну речовин (біохімічної характеристики). При ідентифікації бактерій використовували «Визначник бактерій Берджі» (1997) та «Зміни в таксономії і номенклатурі бактерій» (2004).

Враховуючи те, що число бактерій та дріжджоподібних грибів роду *Candida* на одиницю маси (грам) вмісту порожнини товстої кишки досягає мільйонів, мільярдів мікробних одиниць, для зручності викладу матеріалу і математично-статистичного опрацювання використовували десяткові логарифми кількісного показника вирощених колоній мікроорганізмів (lg КУО/г).

Ентеробактерії вирощували на селективних середовищах Ендо, Левіна, Плоскірева, стафілококи — на кров'яному м'ясо-пептонному агарі (КМПА) та середовищі Чапмена — Бериса, жовтково-сольовому МПА за Чистовичем, молочно-сольовому МПА; ентерококи — на жовчно-кров'яному МПА Беленького; дріжджоподібні гриби роду *Candida* — на твердому середовищі Сабуро та рисовому середовищі Левіної; анаероби — на кров'яному агарі Цейслера, кров'яному агарі для бактероїдів; лактобактерії — на середовищі Ленцнера; біфідобактерії — на середовищі Блаурока на печінковому відварі і на модифікованому середовищі Блаурока із додаванням до середовища азиду натрію (100 мг/л).

Одержані результати вивчення якісного і кількісного складу мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки піддавалися математично-статистичному аналізу за допомогою стандартного пакета прикладних програм для медико-біологічних досліджень на персональному комп'ютері із застосуванням Microsoft Office для Windows XP.

Результати

Ступінь тяжкості перебігу ЦД 1-го типу залежить не тільки від порушень вуглеводного обміну, а також від ступеня порушень функцій інших органів і систем — імунної, нервової, кардіоваскулярної та ін. Обстежених хворих розподілили на дві групи: з середньотяжкою (11 хворих) і тяжкою (39 хворих) формами перебігу.

При перебігу середньої тяжкості ЦД 1-го типу у вмісті порожнини товстої кишки формується дефіцит автотонних, найважливіших за представництвом у товсто-

кишковому мікробіоценозі анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium* — на 37,84 %, *Lactobacillus* — на 30,86 %, *Peptostreptococcus* — на 5,39 %, *Enterococcus* — на 12,39 %. При цьому зростає популяційний рівень умовно-патогенних бактерій роду *Bacteroides* — на 11,70 %, *P.niger* — на 42,70 %, *E.coli* — на 35,15 %, *Proteus* — на 28,90 %, *Staphylococcus* — на 79,20 %, дріжджоподібних грибів роду *Candida*. У порожнині товстої кишки хворих на ЦД 1-го типу із середньою формою тяжкості бактерії роду *Clostridium*, патогенні (*E.coli* Hly+) та умовно-патогенні (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*) досягають високого популяційного рівня.

Зміна якісного складу мікробіоти будь-якого біотопу завжди супроводжується змінами кількісного складу представників товстокишкового мікробіоценозу.

Мікробіота вмісту порожнини товстої кишки хворих на ЦД 1-го типу тяжкого ступеня перебігу характеризується більш глибокими порушеннями видового складу, які стосуються елімінації, у частини хворих, бактерій роду *Bifidobacterium* (74,36 %), *Lactobacillus* (17,45 %), *Peptostreptococcus* (69,34 %), *E.coli* (2,56 %), *Enterococcus* (59,45 %).

На такому тлі настає контамінація порожнини товстої кишки патогенними (*E.coli* Hly+, ентеропатогенні кишкові палички (ЕПКП)), умовно-патогенними (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*) ентеробактеріями, а також умовно-патогенними бактеріями роду *Clostridium*, *Staphylococcus* і дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Значно зростає кількість умовно-патогенних бактерій роду *Bacteroides* — на 12,43 %, *P.niger* — на 43,98 %, *E.coli* — на 33,61 %, *Proteus* — на 39,09 %, *Staphylococcus* — на 77,37 % і дріжджоподібних грибів роду *Candida* — на 74,76 %.

Результати вивчення видового складу і популяційного рівня мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки хворих на ЦД 1-го типу залежно від тяжкості клінічного перебігу наведені в табл. 1.

Обговорення

Середній ступінь тяжкості ЦД 1-го типу супроводжується контамінацією порожнини товстої кишки хворих патогенними (*E.coli* Hly+, ЕПКП) та умовно-патогенними (бактерії роду *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*) ентеробактеріями, бактеріями роду *Clostridium*, *Staphylococcus*, *P.niger*, що змінює видовий склад мікробіоти біотопу. Домінантними мікроорганізмами у вмісті порожнини товстої кишки хворих на ЦД 1-го типу середнього ступеня тяжкості стають бактерії роду *Bacteroides*, *Echerichia*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, ентеротоксигенні ешерихії і дріжджоподібні гриби роду *Candida* на відміну від резидентних бактерій.

Зміна видового складу, індексу домінування Бергера — Паркера, індексу постійності, коефіцієнта кількісного домінування і коефіцієнта значущості призводить до зміни ролі кожного компонента мікробіоценозу порожнини товстої кишки хворих на ЦД 1-го типу як із середнім, так і більшою мірою з тяжким ступенем перебігу.

Таблиця 1. Порівняльні дані видового складу і популяційного рівня мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки хворих на цукровий діабет 1-го типу залежно від тяжкості перебігу

Показник	Практично здорові люди (n = 30)		Середньотяжка форма ЦД (n = 11)			Тяжка форма ЦД (n = 39)						
	Популяційний рівень, ІО КЛО/г, M ± m	Індекс постійності	ККД	Популяційний рівень, ІО КЛО/г, M ± m	ІП	ККД	Р	Популяційний рівень, ІО КЛО/г, M ± m	ІП	ККД	Р	Р ₁
1. Облігатні анаеробні бактерії												
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10,90 ± 0,41	100,00	149,93	7,32 ± 0,61	81,82	77,46	< 0,05	6,71 ± 0,49	25,64	21,86	< 0,05	> 0,05
<i>Lactobacillus</i> spp.	8,48 ± 0,11	100,00	126,00	6,48 ± 0,47	90,91	76,21	< 0,05	6,29 ± 0,39	82,05	65,58	< 0,01	> 0,05
<i>Bacteroides</i> spp.	8,12 ± 0,10	100,00	120,00	9,07 ± 0,17	100,00	117,34	< 0,05	9,17 ± 0,24	100,00	116,65	< 0,05	> 0,05
<i>P. niger</i>	6,23 ± 0,12	14,89	13,78	8,89 ± 0,17	90,91	104,55	< 0,05	8,97 ± 0,14	76,92	87,67	< 0,01	> 0,05
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	8,41 ± 0,14	93,06	93,06	7,98 ± 0,12	63,64	65,7	< 0,05	7,05 ± 0,15	5,13	4,73	< 0,01	> 0,05
<i>Clostridium</i> spp.	0	-	-	7,89 ± 0,53	27,27	27,83	< 0,05	8,31 ± 0,36	30,77	32,49	-	> 0,05
2. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми												
<i>E. coli</i>	7,14 ± 0,12	100,00	106,09	9,65 ± 0,12	100,00	124,84	< 0,001	9,54 ± 0,16	97,44	118,12	< 0,001	> 0,05
<i>E. coli</i> Нly+	0	-	-	8,69 ± 0,12	54,55	61,38	-	8,68 ± 0,11	58,97	65,04	-	> 0,05
ЕПКП	0	-	-	0	-	-	-	8,89 ± 0,12	25,04	28,96	-	-
<i>Proteus</i> spp.	3,53 ± 0,09	51,06	26,78	4,55 ± 0,27	100,00	58,86	< 0,05	4,91 ± 0,29	92,31	57,59	< 0,05	> 0,05
<i>Enterobacter</i> spp.	0	-	-	8,74 ± 0,16	36,36	41,11	-	8,93 ± 0,19	23,08	26,16	-	> 0,05
<i>Citrobacter</i> spp.	0	-	-	8,89 ± 0,18	18,18	20,91	-	9,15 ± 0,23	10,26	11,93	-	> 0,05
<i>Klebsiella</i> spp.	0	-	-	0	-	-	-	8,87 ± 0,12	17,95	20,23	-	-
<i>Serratia</i> spp.	0	-	-	8,72 ± 0,14	18,18	20,51	-	8,75	2,56	2,86	-	-
<i>Enterococcus</i> spp.	8,89 ± 0,15	70,21	92,74	7,19 ± 0,10	27,27	27,91	< 0,001	7,96 ± 0,10	10,26	10,38	< 0,001	> 0,05
<i>Staphylococcus</i> spp.	3,27 ± 0,15	14,89	7,23	5,86 ± 0,07	100,00	75,81	< 0,001	5,80 ± 0,07	69,23	51,02	< 0,001	> 0,05
<i>Candida</i> spp.	3,17 ± 0,16	17,02	8,02	5,37 ± 0,06	54,55	37,9	< 0,001	5,54 ± 0,07	53,85	37,91	< 0,001	> 0,05

Зниження функціональної ролі у мікробіоценозі біотопу та у мікроекологічній системі *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Enterococcus* призвело до суттєвого зростання у мікробіоценозі порожнини товстої кишки хворого на ЦД 1-го типу із середньою формою тяжкості перебігу умовно-патогенних *P.niger* — у 7,59 раза, *E.coli* — на 17,67 %, *Proteus* — у 2,20 раза, *Staphylococcus* — у 10,49 раза і дріжджоподібних грибів роду *Candida* — у 4,73 раза. Значну роль у товстокишковому мікробіоценозі таких хворих відіграють патогенні (61,38 %) та умовно-патогенні (71,24 %) ентеробактерії та клостридії.

У хворих на ЦД 1-го типу із тяжкою формою перебігу у порожнині товстої кишки відзначається виражений ($p < 0,05-0,001$) дефіцит автохтонних облигатних бактерій роду *Bifidobacterium* — на 50,04 %, *Lactobacillus* — на 34,82 %, *Peptostreptococcus* — на 16,0 %, *Enterococcus* — на 11,68 %. Бактерії, які контамінували порожнину товстої кишки хворих на ЦД 1-го типу із тяжким перебігом: патогенні (*E.coli*, ентеропатогенні ешерихії), умовно-патогенні (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*) ентеробактерії, а також умовно-патогенні бактерії роду *Clostridium*, *Staphylococcus* і дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Висновки

1. Зміна видового складу, індексу домінування Бергера — Паркера, індексу постійності, коефіцієнта кількісного домінування і коефіцієнта значущості призводить до зміни ролі кожного компонента мікробіоценозу порожнини товстої кишки хворих на ЦД 1-го типу як із середнім, так і більшою мірою з тяжким перебігом.

2. У мікробіоценозі порожнини товстої кишки хворих на ЦД 1-го типу із середньою та тяжкою формою перебігу суттєво зростає рівень ентеротоксигенних і ентеротоксичних (61,38 %) та умовно-патогенних бактерій (71,24 %): *P.niger* — у 7,59 раза, *E.coli* — на 17,67 %, *Proteus* — у 2,20 раза, *Staphylococcus* — у 10,49 раза і дріжджоподібних грибів роду *Candida* — у 4,73 раза.

3. У хворих на ЦД 1-го типу середнього та тяжкого перебігу в порожнині товстої кишки відзначається виражений ($p < 0,05-0,001$) дефіцит облигатних бактерій роду *Bifidobacterium* — на 50,04 %, *Lactobacillus* — на 34,82 %, *Peptostreptococcus* — на 16,0 %, *Enterococcus* — на 11,68 %. З поглибленням тяжкості клінічного перебігу посилюється дефіцит та прогнозується чітка картина зниження ролі біфідо- та лактобактерій у товстокишковому мікробіоценозі.

Перспективи подальших досліджень: вивчити ефективність пробіотиків у комплексному лікуванні хворих на ЦД 1-го типу до, після та через 3 місяці після лікування на основі аналізу видового складу і популяційного рівня мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки. Розробити лікувальну тактику гнійних синуїтів у пацієнтів з ЦД 1-го типу із включенням у схеми комплексного лікування пробіотиків.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Список літератури

1. Мазур О.О. Стан мікробіоти порожнини товстої кишки у хворих на цукровий діабет 1-го типу залежно від віку та тривалості захворювання / О.О. Мазур, О.Г. Плаксивий, Н.В. Пашковська, І.О. Білоока // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2016. — № 3(75). — С. 19-24.
2. Гавриленко О.М. Мікробіоценоз піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з наявністю хронічного тонзиліту / О.М. Гавриленко, А.А. Лайко, О.М. Головня // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. — 2014. — № 5. — С. 49-54.
3. Conlon M., Bird A. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health // *Nutrients*. — 2014. — Vol. 7. — P. 17-44.
4. Mejía-León M.E., de la Barca C. Diet, microbiota and immune system in type 1 diabetes development and evolution // *Nutrients*. — 2015. — Vol. 7(11). — P. 9171-9184.
5. Gulden E., Wong F.S., Wen L. The gut microbiota and Type 1 Diabetes // *Clin. Immunol.* — 2015. — Vol. 159(2). — P. 143-153.
6. He C., Shan Y., Song W. Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes // *Nutr. Res.* — 2015. — Vol. 35(5). — P. 361-367.
7. Wen L., Ley R.E., Volchkov P.Y. et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes // *Nature*. — 2008. — Vol. 455. — P. 1109-1113.
8. Vaarala O. Is the origin of type 1 diabetes in the gut? // *Immunol. Cell Biol.* — 2012. — Vol. 90. — P. 271-276.
9. Vaarala O., Atkinson M.A., Neu J. The «perfect storm» for type 1 diabetes: The complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity // *Diabetes*. — 2008. — Vol. 57. — P. 2555-2562.
10. Virtanen S.M., Nevalainen J., Kronberg-Kippilä C. et al. Food consumption and advanced β cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes: A nested case-control design // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2012. — Vol. 95. — P. 471-478.
11. Davis-Richardson A., Triplett E. A model for the role of gut bacteria in the development of autoimmunity for type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2015. — Vol. 58. — P. 1386-1393.
12. Giongo A., Gano K.A., Crabb D.B. et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes // *ISME J.* — 2011. — Vol. 5. — P. 82-91.
13. De Goffau M.C., Luopajarvi K., Knip M. et al. Fecal microbiota composition differs between children with β -cell autoimmunity and those without // *Diabetes*. — 2013. — Vol. 62. — P. 1238-1244.
14. Alkanani A.K., Hara N., Gottlieb P.A. et al. Alterations in intestinal microbiota correlate with susceptibility to type 1 diabetes // *Diabetes*. — 2015. — Vol. 64. — P. 3510-3520.
15. Murri M., Leiva I., Gomez-Zumaquero J.M. et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: A case-control study // *BMC Med.* — 2013. — Vol. 11. — doi: 10.1186/1741-7015-11-46.
16. Skyler J.S. Toward primary prevention of type 1 diabetes // *JAMA*. — 2015. — Vol. 313. — P. 1520-1521.

Отримано 03.08.16 ■

Мазур О.А., Плаксивый А.Г., Пашковская Н.В., Белоокая И.А.
Высшее государственное учебное заведение «Буковинский государственный медицинский университет»,
г. Черновцы, Украина

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

Резюме. Введение. Сахарный диабет (СД) 1-го типа приводит к развитию и неблагоприятному клиническому течению хронических воспалительных заболеваний, в том числе и лор-органов. **Цель исследования:** изучить видовой состав и популяционный уровень микрофлоры содержимого полости толстой кишки больных СД 1-го типа в зависимости от тяжести его клинического течения. **Материалы и методы.** Бактериологическим и микологическим методами проведено обследование содержимого полости толстой кишки у 50 больных СД 1-го типа в возрасте от 15 до 60 лет, средней и тяжелой степеней клинического течения, а также у 30 практически здоровых людей такого же возраста, которые считали себя здоровыми и не болели любой патологией в течение последних 6 месяцев. Из 50 больных у 39 диагностирован СД тяжелой формы, а у 11 — клиника средней степени тяжести. **Результаты.** При среднем и тяжелом течении СД 1-го типа в содержании полости толстой кишки формируется дефицит автохтонных, важнейших по представительству в толстокишечном микробиоценозе анаэробных бактерий рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*. На таком фоне наступает контаминация полости толстой кишки патогенными (*E.coli* Hly+, энтеропатогенные кишечные палочки) и условно-патогенными (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*) энтеробактериями, а также условно-патогенными бактериями рода *Bacteroides*, *Clostridium*, *P.niger*, *Staphylococcus* и дрожжеподобными грибами рода *Candida*, которые достигают высокого

популяционного уровня. **Выводы.** В микробиоценозе полости толстой кишки больных СД 1-го типа существенно возрастает уровень энтеротоксигенных и энтеротоксических (61,38 %) и условно-патогенных бактерий (71,24 %). Изменение видового состава, индекса доминирования Бергера — Паркера, индекса постоянства приводит к изменению роли каждого компонента микробиоценоза полости толстой кишки больных СД 1-го типа как со средней, так и, в большей степени, с тяжелой степенью течения. У больных СД 1-го типа среднего и тяжелого течения в полости толстой кишки отмечается выраженный ($p < 0,05-0,001$) дефицит облигатных бактерий рода *Bifidobacterium* — на 50,04 %, *Lactobacillus* — на 34,82 %, *Peptostreptococcus* — на 16,0 %, *Enterococcus* — на 11,68 %. С углублением тяжести клинического течения усиливается дефицит и прогнозируется четкая картина снижения роли бифидо- и лактобактерий в толстокишечном микробиоценозе. Полученные данные являются основанием для изучения эффективности пробиотиков в комплексном лечении больных СД 1-го типа до, после и через 3 месяца после лечения на основе анализа видового состава и популяционного уровня микрофлоры содержимого полости толстой кишки, а также для разработки лечебной тактики гнойных синуситов у пациентов с СД 1-го типа с включением в схемы комплексного лечения пробиотиков.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, микрофлора, толстая кишка, дисбиоз, клиническое течение.

Mazur O.O., Plaksvyyi O.H., Pashkovska N.V., Bilooka I.O.
Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

STATE OF THE LARGE INTESTINE MICROBIOTA IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS DEPENDING ON THE SEVERITY OF CLINICAL COURSE

Summary. Background. Type 1 diabetes mellitus (DM) results in the development and unfavorable clinical course of chronic inflammatory diseases, including those of ENT organs. Aim of the study — to explore the species composition and population level of the large intestine microflora in patients with type 1 DM depending on the severity of its clinical course. **Materials and methods.** By means of bacteriological and mycological methods, we have examined the content of the large intestine cavity in 50 patients aged 15 to 60 years with moderate and severe DM type 1, as well as in 30 apparently healthy individuals of the same age, who considered themselves to be healthy and were not affected by any diseases during the previous six months. The severe form of DM was diagnosed in 39 of 50 patients, and the clinical course of moderate severity — in 11 patients. **Results.** In moderate and severe course of type 1 DM, the deficiency of autochthonous bacteria of the genus *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus* is formed in the content of the large intestine cavity, they are the most important by their representation in the large intestine microbiocenosis. Against this background, there is a contamination of the large intestine cavity with pathogenic (*E.coli* Hly+, EPEC) and opportunistic (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*) enterobacteria, as well as opportunistic bacteria of the genus *Bacteroides*, *Clostridium*, *P.niger*, *Staphylococcus*, and yeast-like fungi of the *Candida* genus reaching a high population level. **Conclusions.** In

the microbiocenosis of the large intestine cavity of patients with type 1 DM, there is a significant increase in the level of enterotoxigenic and enterotoxic (61.38 %) and opportunistic bacteria (71.24 %). A change of the species composition, Berger-Parker dominance index, constancy index results in the changes in a role of each component of the large intestine microbiocenosis of patients with type 1 DM both of a moderate and, to a greater extent, of severe course. In the large intestine cavity of patients with moderate and severe DM type 1, there is a significant ($p < 0.05-0.001$) deficiency of obligate bacteria of *Bifidobacterium* genus — 50.04 %, *Lactobacillus* — 34.82 %, *Peptostreptococcus* — 16.0 %, *Enterococcus* — 11.68 %. The more severe the clinical course, the more pronounced the deficiency, and a clear pattern of a decreased role of *Bifidobacterium* and *Lactobacterium* in the large intestine microbiocenosis is prognosticated. The findings are the reason to study the efficacy of probiotics in a comprehensive treatment of patients with type 1 DM before, after and 3 months after the treatment on the basis of the analysis of the species composition and population level of the large intestine microflora, as well as to work out the therapeutic modality for purulent sinusitis in patients with type 1 DM with inclusion of probiotics into the schemes of a comprehensive treatment.

Key words: type 1 diabetes mellitus, microflora, large intestine, dysbiosis, clinical course.

УДК 616.379-008.64:577.352.38

DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78757

МОКРІЙ В.Я., ЗЯБЛИЦЕВ С.В., КРИШТАЛЬ М.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ОКИСНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА СТАТІ

Резюме. Вступ. Захворюваність на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу невпинно зростає як в Україні, так і в усьому світі. Тяжкість даної патології визначається кількістю ускладнень, в основі яких лежать процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Метою даного дослідження стало визначення етапів формування окисного стресу за показниками ПОЛ та активності антиоксидантних систем (АОС) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу залежно від тривалості захворювання та статі. **Матеріали і методи.** Вивчена інтенсивність процесів ПОЛ та активність АОС у 88 хворих на ЦД 2-го типу та в 50 осіб, які його не мали, залежно від тривалості захворювання та статі. **Результати.** Отримані нами дані свідчать, що максимальна інтенсифікація ПОЛ (вміст у крові дієнових кон'югат та малонового діальдегіду) відбувається в перші 5 років з моменту діагностування ЦД 2-го типу. Активність АОС (активність супероксиддисмутази й каталази та рівень у крові α -токоферолу) також досягає максимальних значень у перші 5 років хвороби, а в період 5–10 та більше 10 років вірогідно знижується при достатній високій інтенсивності ПОЛ. **Висновки.** У жінок, які хворіли понад 10 років, відзначається значуще зниження утворення малонового діальдегіду порівняно з чоловіками, тоді як динаміка активності АОС суттєво не відрізнялась залежно від статі хворих. **Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, перекисне окислення ліпідів, тривалість захворювання, стать.

Вступ

У 2014 році рівень захворюваності на цукровий діабет (ЦД) по всьому світі досягнув 9 % серед дорослого населення, а ЦД 2-го типу відзначався у 90 % хворих на ЦД [1]. Аналогічна тенденція характерна й для України, де на сьогодні нараховується понад 1,3 млн хворих на ЦД 2-го типу, а істинна поширеність захворювання принаймні втричі вища, що підтверджують контрольні епідеміологічні дослідження [2, 3].

Однією з найважливіших ланок у патогенезі ЦД 2-го типу та його ускладнень вважається окисний стрес та його прямий наслідок — інтенсифікація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [4–6]. Доведено, що ЦД 2-го типу — це вільнорадикальна патологія [7–10]. Актуальність та необхідність прогнозування порушень у системі антиоксидантного захисту обумовлена також тим, що каскад вільнорадикальних реакцій запускається ще до клінічної маніфестації ЦД 2-го типу та в перші роки захворювання [11]. Навіть у пацієнтів з уперше діагностованим ЦД 2-го типу вже присутня активація окисного стресу [12]. Вона проявляється підвищенням окисної модифікації біологічних молекул та інтенсифікацією ПОЛ. Ступінь вираженості окисного стресу тісно пов'язаний з послабленням ферментативної антиоксидантної системи (АОС), тривалістю захворювання та ступенем декомпенсації вуглеводного обміну [13].

Отже, метою даного дослідження стало визначення етапів формування окисного стресу за показниками ПОЛ та АОС у хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від тривалості захворювання та статі.

Матеріал і методи

У даному дослідженні взяли участь 138 пацієнтів, з них 88 були хворі на ЦД 2-го типу (дослідна група), а 50 осіб не хворіли на дану патологію (група контролю). Найвність захворювання на ЦД 2-го типу було основним критерієм включення пацієнтів. Критерії виключення пацієнтів з контрольної групи: вік менше від 18 років; прийом препаратів, що впливають на метаболізм; вагітність; ЦД 1-го типу. Матеріалом для дослідження була кров пацієнтів. Забір крові пацієнтів проводився вранці натще. Оцінку активності ПОЛ визначали за рівнем показників дієнових кон'югат (ДК) та малонового діальдегіду (МДА). Уміст ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові визначали методом

Адреса для листування з авторами:

Зяблицев С.В.

E-mail: zsv@endosurg.com.ua

© Мокрій В.Я., Зяблицев С.В., Кришталь М.В., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Z. Plascer у модифікації В.Б. Гаврилова і співавт. (1983) [14]. Концентрацію МДА визначали за його реакцією з тіобарбітуровою кислотою та подальшим кількісним визначенням забарвленого продукту на спектрофотометрі Spesord (Німеччина), рівень МДА виражали в мкмоль/г білка [15]. Стан АОС оцінювали за показниками активності супероксиддисмутази (СОД), каталази та вмісту α -токоферолу (α -ТФ). Визначення вмісту α -ТФ проводили за методом J. Viery у модифікації Р.Ш. Кисилевич і співавт. (1973) у мкмоль/л, а СОД — методом О.П. Макаревич і співавт. (1983) у ОД/мл. Для визначення активності каталази використали метод спектрофотометричного виміру за М.А. Королюк і співавт. (1998), за одиницю активності каталази брали мккат/л [14, 15]. Аналіз даних проводився з використанням статистичного пакета MedCalc v. 15.11.0 (MedCalc Software bvba, 1993–2015 pp.).

Результати дослідження

Особливості ПОЛ у пацієнтів, що хворіють на ЦД 2-го типу, залежно від тривалості захворювання вивчали шляхом оцінки вмісту в крові ДК і МДА, результати подані в табл. 1.

Аналіз отриманих даних показав, що вірогідної різниці показників ДК залежно від тривалості захворювання не виявлено ($p = 0,184$): $3,56 \pm 0,18$ ОД/мл, $3,46 \pm 0,20$ ОД/мл та $3,09 \pm 0,15$ ОД/мл відповідно для стажу хвороби до 5 років, 5–10 років та понад 10 років. Рівень МДА у пацієнтів, які хворіють понад 10 років, становив $8,39 \pm 0,64$ мкмоль/г білка, що на 17,5 % нижче порівняно з тими, хто хворів 5–10 років ($p = 0,04$). Також виявлено зниження цього показника в жінок на 35,8 % порівняно з чоловіками: $7,29 \pm 0,43$ мкмоль/г білка проти $11,36 \pm 1,68$ мкмоль/г білка відповідно ($p = 0,01$).

Такі результати свідчать про досить ранню (до 5 років) інтенсифікацію ПОЛ у пацієнтів при ЦД 2-го типу. Також результати вказують на деяке зниження інтен-

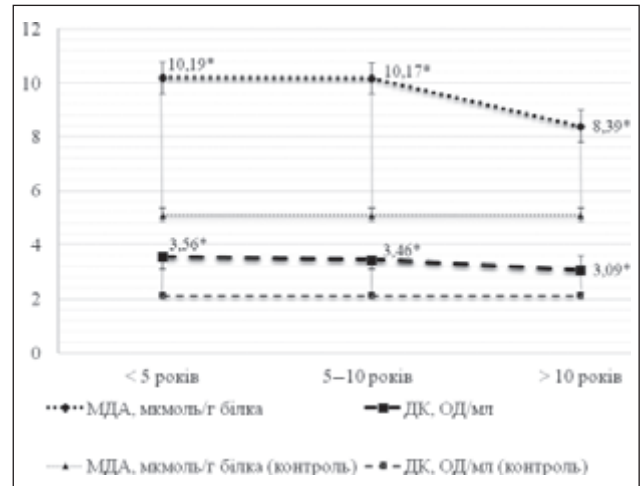


Рисунок 1. Показники ПОЛ залежно від тривалості захворювання

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні значень дослідної і контрольної груп.

сивності ПОЛ у пацієнтів, які хворіли понад 10 років, порівняно з тими, хто хворів до 10 років, що більшою мірою стосувалося жінок. Варто відзначити, що рівні ДК та МДА протягом усього періоду спостереження лишалися статистично значуще вищими за контрольні величини (рис. 1).

Отримані дані показників стану АОС у хворих на ЦД 2-го типу наведені в табл. 2.

У пацієнтів, які хворіли до 5 років, активність СОД становила $0,54 \pm 0,04$ ОД/мл, а серед тих, хто хворів 5–10 років, була на 18,5 % менше — $0,44 \pm 0,01$ ОД/мл. Серед пацієнтів, які хворіли понад 10 років, активність СОД знизилась на 38,6 % порівняно з тими, хто хворів 5–10 років. Між групами пацієнтів, які мали стаж захворювання до 5 років, 5–10 років та понад 10 років, виявлено вірогідне зниження активності СОД

Таблиця 1. Вміст продуктів ПОЛ пацієнтів з ЦД 2-го типу залежно від тривалості захворювання ($M \pm m$)

Стать	Тривалість захворювання			P*	Контроль
	До 5 років, n = 30	5–10 років, n = 32	> 10 років, n = 26		
<i>ДК, ОД/мл</i>					
Чоловіки	$3,73 \pm 0,28$	$3,67 \pm 0,32$	$3,31 \pm 0,25$	0,646	$2,18 \pm 0,08$
Жінки	$3,42 \pm 0,25$	$3,33 \pm 0,26$	$3,01 \pm 0,18$	0,435	$2,15 \pm 0,07$
P**	0,900	0,831	0,690	–	0,580
Разом	$3,56 \pm 0,18$	$3,46 \pm 0,20$	$3,09 \pm 0,15$	0,184	$2,14 \pm 0,05$
<i>МДА, мкмоль/г білка</i>					
Чоловіки	$10,76 \pm 0,87$	$11,23 \pm 1,40$	$11,36 \pm 1,68$	0,936	$4,99 \pm 0,22$
Жінки	$9,69 \pm 0,75$	$9,53 \pm 0,81$	$7,29 \pm 0,43$	0,026	$5,34 \pm 0,20$
P**	0,760	0,204	0,01	–	0,450
Разом	$10,19 \pm 0,57$	$10,17 \pm 0,73$	$8,39 \pm 0,64$	0,103	$5,10 \pm 0,15$

Примітки: * — порівняння між групами за тривалістю захворювання; ** — порівняння між чоловіками та жінками у відповідних групах.

Таблиця 2. Розподіл показників стану АОС у хворих з ЦД 2-го типу залежно від тривалості захворювання ($M \pm m$)

Стать	Тривалість захворювання			P*	Контроль
	До 5 років, n = 30	5–10 років, n = 32	> 10 років, n = 26		
<i>СОД, ОД/мл</i>					
Чоловіки	0,51 ± 0,06	0,45 ± 0,01	0,31 ± 0,05	0,001	0,17 ± 0,02
Жінки	0,57 ± 0,06	0,44 ± 0,02	0,26 ± 0,03	0,001	0,19 ± 0,09
P**	0,831	0,302	0,423	–	0,954
Разом	0,54 ± 0,04	0,44 ± 0,01	0,27 ± 0,02	0,001	0,18 ± 0,01
<i>Каталаза, мккат/л</i>					
Чоловіки	26,87 ± 1,97	25,78 ± 2,27	16,64 ± 1,28	0,003	13,64 ± 0,36
Жінки	24,87 ± 1,90	25,55 ± 1,22	16,90 ± 1,44	0,001	14,86 ± 0,57
P**	0,911	0,954	0,780	–	0,07
Разом	25,80 ± 1,36	25,64 ± 1,12	16,83 ± 1,20	0,001	14,48 ± 0,38
<i>α-ТФ, мкмоль/л</i>					
Чоловіки	8,97 ± 0,47	11,52 ± 1,20	5,77 ± 0,76	0,001	6,13 ± 0,19
Жінки	8,82 ± 0,62	9,59 ± 0,53	5,61 ± 0,65	0,001	5,78 ± 0,16
P**	0,230	0,315	0,402	–	0,562
Разом	8,89 ± 0,39	10,32 ± 0,57	5,65 ± 0,51	0,001	5,86 ± 0,12

Примітки: * – порівняння між групами за тривалістю захворювання; ** – порівняння між чоловіками та жінками у відповідних групах.

на 50,0 % на рівні значущості $p = 0,001$. Серед чоловіків цей показник знизився більшою мірою (на 39,2 проти 54,4 % у жінок; $p = 0,001$). Значущої різниці за активністю СОД між чоловіками та жінками виявлено не було.

Аналіз динаміки активності каталази в пацієнтів із ЦД 2-го типу залежно від тривалості захворювання показав статистично вірогідне зниження цього показника протягом спостереження на 34,8 % ($p = 0,001$). Суттєвої різниці за активністю каталази між чоловіками та жінками виявлено не було.

Пацієнти, що хворіли 5–10 років, мали рівень α -ТФ на 16,1 % вище, ніж ті, що мали стаж хвороби до 5 років, що було статистично значущим ($p = 0,021$) і стосувалося як чоловіків, так і жінок. У пацієнтів, які хворіли понад 10 років, рівень α -ТФ був на 41,2 % менше, ніж у тих, хто хворів 5–10 років ($5,65 \pm 0,51$ мкмоль/л проти $10,32 \pm 0,57$ мкмоль/л відповідно; рівень значущості становив $p = 0,001$).

Обговорення результатів дослідження

Необхідно відзначити, що на всіх етапах спостереження показники активності ферментів та вмісту α -ТФ або були вірогідно вищими, або не відрізнялися від контрольного рівня (рис. 2). Оскільки динаміка активності антиоксидантних ферментів була аналогічною, на рис. 2 подано тільки динаміку активності каталази.

Окисний стрес, як дисбаланс між інтенсивністю утворення активних форм кисню, перекису водню і вільних радикалів, з одного боку, та активністю систем АОС — з іншого, відіграє важливу роль у патогенезі

ускладнень при ЦД 2-го типу. У пацієнтів з даною патологією, які хворіли не більше 5 років, спостерігалась максимальна інтенсифікація ПОЛ порівняно з тими, хто хворів 5–10 років та понад 10 років. У той же час у цих пацієнтів ПОЛ компенсувалося достатньо високою активністю АОС, у першу чергу збільшенням втричі порівняно з контрольними даними активності СОД, у 1,8 раза — активності каталази та меншою мі-

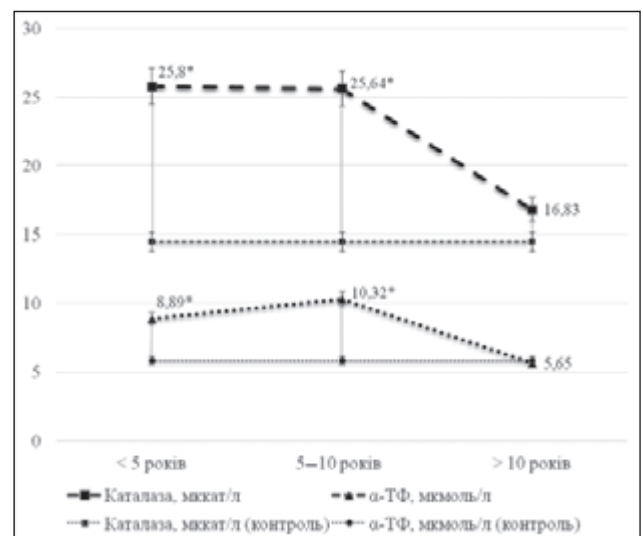


Рисунок 2. Показники АОС залежно від тривалості захворювання

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні значень дослідної і контрольної груп.

рою — збільшенням вмісту α -ТФ (у 1,5 раза; $p = 0,001$ у всіх випадках).

У період захворювання 5–10 років спостерігалися стабільно високі показники активності каталази, СОД та вмісту α -ТФ на тлі стабільно високих рівнів продуктів ПОЛ (ДК та МДА). Зниження активності АОС відбувалося при тривалості захворювання понад 10 років: вірогідно знижувалася активність каталази, СОД та рівень α -ТФ, тоді як інтенсивність ПОЛ лишалася досить високою.

Висновки

1. Отримані нами дані показали інтенсифікацію ПОЛ з максимальною вираженістю в пацієнтів із ЦД 2-го типу вже в перші 5 років захворювання, після чого відбувалося деяке зниження активності ПОЛ на тлі вірогідного зниження активності АОС.

2. У жінок, які хворіли понад 10 років, відмічено значуще зниження утворення вторинних продуктів ПОЛ — МДА порівняно з чоловіками, тоді як динаміка активності АОС за статтю суттєво не відрізнялась.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Список літератури

1. *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. Geneva, World Health Organization, 2014 — P. 14. — Режим доступу: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf
2. Паськів В.І. Шляхи удосконалення тактики надання допомоги хворим на цукровий діабет в амбулаторних умовах (фармакоепідеміологічний підхід) / В.І. Паськів // *Здоров'я України XXI сторіччя*. — 2015. — № 1. — С. 23-24.
3. Соколова Л.К. Сахарный диабет 2-го типа. Роль семейного врача / Л.К. Соколова // *Укр. мед. часопис*. — 2012. — № 1(87). — С. 70-73.
4. Попова Т.Н. Интенсивность свободнорадикальных процессов в печени крыс при сахарном диабете 2 типа и введении эпифамина / Т.Н. Попова, А.А. Агарков, А.Н. Вережкин // *Экспериментальные статьи*. — 2013. — № 4(19). — С. 129-134.
5. Ishonina O.G. Comparative characteristics of antioxidant status in women with diabetes type 2 of different age groups / O.G. Ishonina, Z.I. Mikashinovich, E.V. Olempieva, T.D. Kovalenko // *Adv. Gerontol.* — 2011. — № 24(4) — P. 645-649.

6. Бардымова Т.П. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная система у больных сахарным диабетом II типа // Т.П. Бардымова, Л.И. Колесникова, В.А. Петрова // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. — 2005. — № 6(44). — С. 50-54.

7. Сорокина Ю.А. Коэффициенты окислительного стресса как способ персонализации фармакотерапии в дебюте СД 2 типа / Ю.А. Сорокина, Л.В. Ловцова // *Universum: Медицина и фармакология: Эл. научн. журн.* — 2015. — № 1(14). — Режим доступу: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1868>

8. Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений // М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремниевская. — М.: Медицина, 2005. — 325 с.

9. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете / М.И. Балаболкин // *Сахарный диабет*. — 2002. — № 4. — С. 5-16.

10. Занозина О.В. «Порочный круг» взаимосвязи перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у больных сахарным диабетом 2 типа / О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // *Медицинский альманах*. — 2013. — № 6. — С. 167-170.

11. Ланкин В.З. Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2 / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Е.М. Кумскова // *Кардиологический вестник*. — 2008. — Т. 3, № 1. — С. 60-67.

12. Занозина О.В. Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании поздних осложнений сахарного диабета 2-го типа. Возможности антиоксидантной терапии / О.В. Занозина // *Международный эндокринологический журнал*. — 2010. — № 7(31) — С. 127-136.

13. Tappia P.S. Oxidative stress and redox regulation of phospholipase D in myocardial disease / P.S. Tappia, M.R. Dent, N.S. Dhalla // *Free Radic. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 41. — P. 349-361.

14. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // *Лаб. дело*. — 1983. — № 3. — С. 33-36.

15. Гончаренко М.С. Метод оценки перекисного окисления липидов / М.С. Гончаренко, А.М. Латинова // *Лаб. дело*. — 1985. — № 1. — С. 60-61.

Отримано 19.08.16 ■

Мокрий В.Я., Зяблицев С.В., Кришталь М.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПОЛА

Резюме. Введение. Заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2-го типа неуклонно растет как в Украине, так и во всем мире. Тяжесть данной патологии определяется количеством осложнений, в основе которых лежат процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). **Цель исследования** — изучить интенсивность процессов ПОЛ и активность антиоксидантных

систем (АОС) у 88 больных с СД 2-го типа и 50 человек, которые им не болеют, в зависимости от длительности заболевания и пола. **Результаты.** Полученные нами данные свидетельствуют, что максимальная интенсификация ПОЛ (содержание в крови диеновых конъюгат и малонового диальдегида) происходит в первые 5 лет с момента диаг-

ностривания СД 2-го типа. Активность АОС (активность супероксиддисмутазы и каталазы, а также уровень в крови α -токоферола) также достигает максимальных значений в первые 5 лет болезни, а в период 5–10 и более 10 лет достоверно снижается при достаточно высокой интенсивности ПОЛ. **Выводы.** У женщин, которые болели более 10 лет,

отмечено значимое снижение образования малонового диальдегида по сравнению с мужчинами, тогда как динамика активности АОС существенно не отличалась в зависимости от пола больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, перекисное окисление липидов, длительность заболевания, пол.

Mokrii V.Ya., Ziablytsev S.V., Cryshtal M.V.
O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

FEATURES OF OXIDATIVE STRESS FORMATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS DEPENDING ON THE DISEASE DURATION AND GENDER

Summary. Background. The incidence of type 2 diabetes is increasing in Ukraine and worldwide. The severity of this disease is determined by the number of complications, with lipid peroxidation (LPO) underlying. **The aim** of the study was to study the intensification of LPO and antioxidant systems (AOS) in 88 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and 50 people without the disease, depending on the duration of the illness and gender. **Results.** Our data indicate that the maximum intensification of LPO (blood levels of conjugated dienes and malondialdehyde) occurs within the first 5 years after diagnosis of T2DM. AOS acti-

vity (blood activity of superoxide dismutase and catalase and α -tocopherol blood level) reaches maximum values within the first 5 years of disease, and in 5–10 and more than 10 years significantly reduced at rather high intensity of LPO. **Conclusions.** Women with disease duration more than 10 years had significant reduction in the formation of malondialdehyde as compared to men, while dynamics of AOC activity did not significantly differ depending on the gender.

Key words: type 2 diabetes mellitus, lipid peroxidation, disease duration, gender.

УДК 616.379-008.65-06:616.5-002.46]-036-08

DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78758

ВЕРГУН А.Р., КРАСНИЙ М.Р., ЧУЛОВСЬКИЙ Я.Б.¹, ВЕРГУН О.М., МОЩИНСЬКА О.М.¹

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

¹Комунальна 4-та міська клінічна лікарня, м. Львів, Україна

ПРОЛЕЖНІ М'ЯКИХ ТКАНИН У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ: КЛІНІЧНІ СТРАТЕГІЇ, ПОКАЗНИКИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА АСПЕКТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

Резюме. Вступ. Причинами виникнення пролежневих трофічних виразок є ішемія та нейротрофічні зміни тканин, викликані їх тривалою хронічною компресією, постійним патологічним зволоженням та зсувом тканин, що детермінує виникнення локальної ішемії. Мета роботи: дослідити клінічні варіанти та гнійні ускладнення пролежнів у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу з позицій наявності інсулінорезистентності (ІР) у контексті оптимізації комплексного лікування. **Матеріали і методи.** Загальну вибірку ретро- та проспективного аналізу становили результати комплексного лікування 112 пацієнтів. Наявність ЦД 2-го типу підтверджено в 37 пацієнтів, 27 пацієнтів із пролежнями без ускладнень (I–III стадії) та ЦД становили I групу порівняння, із пролежнями IV стадії — II групу порівняння, інші 75 осіб — групу контролю. **Результати.** У хворих на ЦД 2-го типу (I група порівняння) спостерігалось вірогідно значуще зменшення НОМА-індексу функції β-клітин та збільшення НОМА-індексу ІР ($8,31 \pm 0,02$, $p < 0,01$). У хворих на ЦД 2-го типу з наявністю ускладнених пролежнів (II група порівняння) зареєстровано більш значне підвищення показників циркулюючого інсуліну ($p_2 < 0,01$), НОМА-індексу ІР ($p_2 < 0,05$) та значне зменшення НОМА-індексу функції β-клітин ($p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу показників НОМА-ІР та концентрації елементів у крові кореляційний зв'язок був встановлений тільки у хворих на ЦД 2-го типу (I та II групи порівняння): між показником НОМА-ІР та вмістом Mg^{2+} в еритроцитах виявлено негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = -0,72$; $P < 0,01$), між НОМА-ІР та концентрацією Zn^{2+} у сироватці крові — негативний зв'язок середньої сили ($r = -0,66$; $p < 0,01$) та між НОМА-ІР й рівнем Cr^{3+} у сироватці крові — негативний кореляційний ($r = -0,69$; $p < 0,01$). **Висновки.** Перевагою запропонованої класифікації пролежнів м'яких тканин та послідовності комплексного лікування є врахування особливостей патогенезу, морфогенезу та клінічного перебігу пролежнів з ускладненнями, які мають вплив на перебіг загоєння та потребують адекватних стратегій лікування гнійних ран — TIME і DOMINATE, що, на нашу думку, детермінує можливість впровадження в клінічну практику відділень паліативної допомоги, інших стаціонарних та амбулаторних закладів охорони здоров'я.

Ключові слова: пролежні, цукровий діабет 2-го типу, показники інсулінорезистентності, комплексне лікування.

Вступ

Як відомо, головними причинами пролежневих трофічних виразок є ішемія та нейротрофічні зміни тканин, спричинені їх тривалою хронічною компресією, постійним патологічним зволоженням та зсувом тканин, що детермінує виникнення локальної ішемії, нерідко в людей похилого віку на фоні атрофії підшкірної жирової клітковини та патології обміну речовин тощо [1, 2]. Незважаючи на проведення профілактичних заходів — декомпресії проблемних ділянок, періодичної зміни просторового положення тіла в поєднанні з обробкою зони пролежня і проведенням медикаментозної терапії, частота виникнення коліквацийних некротів та гнійних

ускладнень залишається високою та становить 20–63 % [1, 3–5]. Ці ускладнення вимагають комплексного підходу до хірургічного лікування та нерідко повторних некротів та секвестрнекротомій [9, 12, 13]. Сучасну міжнародну класифікацію пролежнів було подано у спільних настановах щодо профілактики та лікування пролежнів Євро-

Адреса для листування з автором:

Вергун А.Р.

E-mail: plagi@mail@meta.ua

© Вергун А.Р., Красний М.Р., Чуловський Я.Б., Вергун О.М., Мощинська О.М., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

пейської експертної комісії з пролежнів. Стадії пролежнів визначаються, виходячи з уявлення, що прогресування відбувається в напрямку від стадії I до стадії III або IV, хоча на практиці так буває не завжди [12–15]. При першій стадії пролежня цілісність шкіри не порушена, але на ній є обмежена зона стійкого почервоніння (еритеми), поява такої інфільтрації зазвичай вказує на високий ризик прогресування пролежнів. Друга стадія характеризується частковою втратою товщі шкіри, виглядає як плоска відкрита виразка, що покрита кіркою, або як рана з вологим або сухим дном без ознак ураження більш глибоких тканин [7, 8]. Також може мати вигляд міхура, заповненого серозною або серозно-кров'янистою рідиною. Для третьої стадії пролежнів характерна повна втрата товщі шкіри — ураження всієї шкіри (дерми та підшкірної жирової тканини). Для четвертої — некрогізація та абсцедування, можуть виникати гнійні запливи та/або некротичні маси, але останні не дають можливості побачити і верифікувати глибину ушкодження. Глибина залежить від анатомічних особливостей частини тіла, де вона розташована, зокрема, там, де немає підшкірної (жирової) клітковини, пролежні можуть бути неглибокими. Можливе поширення процесу на прилеглі сполучнотканинні структури, у тому числі розвиток остеомієліту [14].

Одним із факторів, що зумовлюють негативні результати лікування пролежнів у хворих на цукровий діабет (ЦД), є не лише погане загоювання ран та висока вірогідність розвитку генералізованих гнійних ускладнень, але й фонова інсулінорезистентність (ІР) — патологічний стан, який характеризується зниженою відповіддю тканин на біологічну дію гормону, що проявляється зменшенням інсулінозалежного транспорту глюкози переважно в печінці, жировій тканині та скелетній мускулатурі та призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії. ІР та компенсаторна гіперінсулінемія лежать в основі патогенезу ЦД 2-го типу, призводять до швидкого розвитку пізніх ускладнень хвороби та формування раннього атеросклерозу вільцевих судин [1, 3, 5, 6]. У хворих на ЦД 2-го типу прогресування атеросклеротичного ураження коронарних судин відіграє провідну роль у патогенезі серцевої недостатності (СН) та розвитку небезпечних ускладнень, що призводять до високої смертності таких пацієнтів.

Для ЦД 2-го типу характерні специфічні фактори, такі як ІР та гіперінсулінемія, гіперглікемія, ендотеліальна дисфункція, порушення коагуляційних властивостей крові. Цей перелік порушень становить ланцюговий причинно-наслідковий процес, пусковим механізмом якого є формування і прогресування ІР.

Складність патогенезу та конфігурації гнійних вогнищ, наявність локального порушення мікроциркуляції детермінують актуальність прогнозування необхідності повторних хірургічних санацій (некректомій) і пошук нових, вдосконалених алгоритмів лікування та прогнозування ризику гнійних ускладнень пролежнів [2, 4, 6].

Мета дослідження. Дослідити клінічні варіанти та гнійні ускладнення пролежнів у хворих на цукровий діабет 2-го типу з позицій наявності інсулінорезистентності в контексті оптимізації комплексного лікування.

Матеріал і методи

Загальну вибірку ретро- та проспективного аналізу становили результати комплексного лікування 112 пацієнтів, віком 40–93 роки: 74 чоловіків та 48 жінок, які лікувалися стаціонарно у відділенні паліативної допомоги (ВПД) комунальної 4-ї міської клінічної лікарні м. Львова; перебіг захворювання в них характеризувався формуванням пролежнів м'яких тканин. Проведено проспективний аналіз 37 клінічних спостережень та ретроспективно проаналізовано медичні карти інших 75 стаціонарних хворих (група контролю) із неускладненими та ускладненими пролежнями м'яких тканин, комплексно пролікованих консервативно та хірургічно. Наявність ЦД 2-го типу підтверджено в 37 пацієнтів, із них — з вираженим коліквацийним некрозом у ділянці пролежня — у 20 осіб, гнійними ускладненнями в ділянці пролежня — у семи хворих та періоститом/остеомієлітом прилеглих структур — у трьох. Таким чином, 27 пацієнтів із пролежнями без ускладнень (I–III стадії) та ЦД становили I групу порівняння, із пролежнями IV стадії — II групу порівняння, інші особи — групу контролю.

Результати дослідження

У структурі фонової патології в загальній вибірці переважали: серцево-судинні захворювання (ішемічна хвороба серця (ІХС), атеросклероз, порушення серцевого ритму, гіпертонічна хвороба) — 44 (39,29 %) випадки, неврологічна патологія (стан після порушення мозкового кровообігу, демієлінізуючі захворювання, неврити, нейропатії) — 42 (37,5 %), ожиріння — 14 (12,5 %), хронічне обструктивне захворювання легень — 8 (7,14 %), хронічні захворювання печінки та нирок — 5 (4,46 %), холелітіаз — 3 (2,68 %), цукровий діабет 1-го типу — 3 (2,68 %) та інші захворювання (хвороба Крона, туберкульоз, рак) — 7 (6,25 %) випадків. Усім пацієнтам проведено корекцію коморбідної патології, системну антибіотикотерапію та санацію ділянки пролежня антисептиками [9–11]. Основною профілактичних заходів були адекватний догляд, контроль і зниження рівня глюкози в крові, про що слід постійно пам'ятати як хворим, так і лікарям. Проведено декомпресію ділянки пролежня із застосуванням стандартних спеціальних засобів для догляду — декомпресійних ортопедичних матраців та кругів. Прецизійно хірургічно вилучено ділянку коліквацийного (вологого) некрозу шляхом його висічення en block у межах здорових тканин із видаленням гною і некротичного детриту. Під візуальним та тактильним контролем поетапно інтраопераційно діагностовано, розкрито та сановано гнійні запливи з прецизійною поетапною некр-, а у п'яти осіб — секвестрнекректомією, утворену порожнину промито розчином перекису водню та водним розчином антисептика полівінілпіролідоніюду, чим також досягнуто повноцінну евакуацію гною та залишків некротичного детриту. Догляд та комплексне лікування проведено згідно із сучасними стратегіями лікування гнійних ран — TIME і DOMINATE [10, 12, 19]. Стратегія DOMINATE у модифікованій послідовності включала: N (Nutrition) — адекватне нутритивне забезпечення із застосуванням (за показаннями) парентерального харчування, анаболічних

стероїдів [16]; O (Offloading) — розвантаження, декомпресію за допомогою стандартних ортопедичних засобів, що вдвічі зменшує вірогідність прогресування некробіозу порівняно з хворими, які не користуються засобами розвантаження (декомпресії); D (Debridement) — видалення нежиттєздатних тканин із рани, що включає некр- та секвестрнекретомію, пошук, розкриття та дренивання гнійних заплівів із санацією від гною та некротичного детриту [19], при цьому ятрогенно під час некретомії також видаляються клітини в стані некро- та парабіозу [9, 13–15]; I (Infection) — найдоцільніше поєднання загальної антибіотикотерапії та місцевого застосування антисептиків та антибіотиків; T (Tissue management) — створення у рані відповідного середовища, проведення адекватного відтоку ексудату, що забезпечується комбінованим дрениванням і тампонадою [17–19]; E (Educations) — передбачає адекватний догляд, спостереження за динамікою ранового процесу пролежнів та корекцію локального венозного та лімфатичного стазу, коморбідної патології [13, 16, 18].

Нами запропоновано, впроваджено та застосовано модифікацію класифікації пролежнів м'яких тканин, згідно з якою стадія I (поверхнєве (епідермальне) пошкодження) поділяється: на стадії Ia — стійка гіперемія обмеженої ділянки шкіри (еритеми), що найчастіше знаходиться над виступаючою кісткою та Ib — поверхнева десквамація епідермісу з утворенням пухирців, наповнених серозно-геморагічним вмістом, мацерацією, локальними вогнищами десквамації епідермісу; стадія II (втрата товщини шкіри з формуванням пролежневої виразки): на IIa — дно виразки з ознаками гранулювання і/або кіркування та IIb — дно виразки з вираженими фібринозними нашаруваннями; стадія III (повна втрата товщини шкіри з формуванням некрозу м'яких тканин; у рані можна побачити некротизовану підшкірну жирову клітковину, некротичний детрит, але не видно і не відчуються (при зондуванні чи пальцевої ревізії) на дотик кістки, сухожилля чи м'язи): на IIIa — формування обмеженого коагуляційного (сухого) некрозу та IIIb — формування обмеженого колікваційного (вологого) некрозу без вираженого абсцедування; стадія IV (глибоке ураження тканин (візуально диференціюються елементи некротизованої клітковини і/або м'язи та/або сполучнотканинної структури) із нагноєнням, абсцедуванням; часто зустрічаються «кишені» й «тунелі», заповнені гноем, некрозами та некротичним детритом; ураження тканин глибоке, можна побачити (або відчуті на дотик при зондуванні чи пальцевої ревізії) м'язи та/або сухожилля й кістки; характерна наявність фокальних «конгломератних» некротів, навколо яких або з-під яких виділяється гній): на IVa — формування абсцесу (флегмони) дна і/або стінок пролежня без (або з формуванням) гнійних заплівів та IVb — поширення процесу на прилеглі (сусідні) сполучнотканинної структури з формуванням узурувань, перихондриту, періоститу, остеомієліту тощо. У всіх випадках некротів та нагноєння було проведено адекватну хірургічну санацію.

Об'єктивним критерієм оцінки IP є індекс НОМА-IP (the Homeostasis Model Assessment) [8]. Це результат ділення значень рівнів глюкози і інсуліну натщесерце

на коефіцієнт 22,5. Норма становить < 2,77 відн.од. (що підтверджено в пацієнтів групи контролю). У хворих на ЦД 2-го типу (I група порівняння) спостерігалось вірогідно значуще зменшення НОМА-індексу функції β -клітин та збільшення НОМА-індексу IP ($8,31 \pm 0,02$, $p_1 < 0,01$). У I групі порівняння вміст глікованого гемоглобіну дорівнював $15,68 \pm 0,29$ %, рівень інсуліну — $23,82 \pm 0,55$ мкОД/мл, індекс НОМА — $8,31 \pm 0,02$ відн.од.

У пацієнтів II групи порівняння спостерігали збільшення концентрації імунореактивного інсуліну, параметрів, що характеризують IP. У хворих на ЦД 2-го типу з наявністю ускладнених пролежнів (II група порівняння) зареєстровано більш значне підвищення показників циркулюючого інсуліну ($28,810 \pm 0,563$ мкОД/мл, $p_2 < 0,01$), НОМА-індексу IP ($12,510 \pm 0,620$, $p_2 < 0,05$) та значне зменшення НОМА-індексу функції β -клітин ($p < 0,05$). Спостерігалось більш значне підвищення показників циркулюючого інсуліну ($28,810 \pm 0,563$ мкОД/мл, $p_2 < 0,01$), НОМА-індексу IP ($12,510 \pm 0,620$, $p_2 < 0,05$) та значне зменшення НОМА-індексу функції β -клітин ($p < 0,05$).

Виявлені нами зміни концентрації мікроелементів супроводжувалися порушенням параметрів IP. При проведенні кореляційного аналізу показників НОМА-IP та концентрації елементів у крові кореляційний зв'язок був встановлений тільки у хворих на ЦД 2-го типу (I та II групи порівняння): між показником НОМА-IP та вмістом Mg^{2+} в еритроцитах був виявлений негативний сильний кореляційний зв'язок ($r = -0,72$; $p < 0,01$), між НОМА-IP та концентрацією Zn^{2+} у сироватці крові — негативний зв'язок середньої сили ($r = -0,66$; $p < 0,01$) та між НОМА-IP і рівнем Cr^{3+} у сироватці крові — негативний кореляційний ($r = -0,69$; $p < 0,01$). Між показниками марганцю і міді в крові в пацієнтів із ЦД 2-го типу та параметрами IP кореляції виявлено не було. Досліджуючи аналогічні показники взаємозв'язку між концентрацією елементів у крові та параметрами IP у пацієнтів із ЦД 2-го типу II групи порівняння та без вираженої кардіальної патології, ми побачили сильний негативний кореляційний зв'язок між концентрацією магнію в еритроцитах, вмістом цинку та хрому в сироватці крові та НОМА-IP.

Некретомії/розкриття гнійних вогнищ здійснено в 78 хворих, із них половина (34 випадки) — у хворих на ЦД. Таким чином, сумарна кількість первинних некретомій (включаючи розкриття гнійних вогнищ) у загальній вибірці хворих (на період перебування у ВПД, включаючи прогресування локального процесу) становила 78 спостережень (69,64 %) загальної вибірки, серед хворих на ЦД — 25 (91,89 % субвибірки сумарної кількості спостережень у групах порівняння), у групі контролю — 58,67 % субвибірки. У I групі порівняння вимушених повторних хірургічних санацій потребували 11 осіб — половина випадків субвибірки, у II групі порівняння — у 8 осіб (2/3 клінічних спостережень субвибірки) (сумарно — 48,65 % субвибірки). У групі контролю (75 осіб) необхідність виконання повторних некретомій виникла у 20 % субвибірки (15 пацієнтів).

На тлі адекватного нутритивного забезпечення шляхом збалансованого харчування з достатнім вмістом амінокислот, вуглеводів, жирів, з корекцією порушень водно-електролітного обміну, парентеральним застосуванням амінолу, анаболічних стероїдів, вітамінотерапії проводили корекцію коморбідної патології, системну антибіотикотерапію та санацію ділянки пролежня антисептиками, здійснювали декомпресію ділянки пролежня за допомогою стандартних спеціальних засобів для догляду — декомпресійних ортопедичних матраців та кругів. При пролежнях з коліквацийним некрозом та гнійними ускладненнями виконували прецизійну некректомію коліквацийного (вологого) некрозу шляхом його висічення *en block* у межах здорових тканин [9, 11, 14] із видаленням гною і некротичного детриту, розкриттям гнійної порожнини та запливів [18]. Під візуальним і тактильним контролем поетапно інтраопераційно діагностували, розкривали та санували гнійні запливи з прецизійною поетапною некр-, а при необхідності — секвестрнекректомією, порожнину маятникоподібно санували розчином перекису водню та водним розчином полівінілпіролідонію для остаточної евакуації гною та залишків некротичного детриту, антисептичної обробки порожнини. Накладали контрапертури та здійснювали наскрізне дренажування утвореної порожнини гумовими випускниками, порожнину через основну рану та контрапертури [4, 6, 10] промивали перекисом водню та водним розчином полівінілпіролідонію [6, 7], чим досягали санацію та перевірку прохідності дренажів [6, 15, 16]. Виконували тампонаду основної рани марлевими тампонами, змоченими йоддицирином. У післяопераційному періоді згідно із сучасними стратегіями лікування гнійних ран — TIME і DOMINATE [11–14] здійснювали промивання порожнини через контрапертури розчином антисептиків, щоденну заміну тампонів із поєднанням антисептичних препаратів — діоксизолу, йоддицирину, димексиду та лідокаїну — та місцево застосовували мазеві пов'язки до повноцінного очищення та гранулювання рани [14–16]. Місцево для просочування тампонів і пов'язок використовували пропорційну суміш: 25 мл розчину діоксизолу, 25 мл розчину йоддицирину, 10 мл 30 % розчину димексиду, 4 мл 10 % лідокаїну у вигляді емульсії з необхідними антисептичними та анестезуючими властивостями. Суміш готували екстемпорально та зберігали в темному прохолодному місці для подальшої доперев'язочної емульгації та просочування перев'язочного матеріалу — стерильних марлевих тампонів, що наклали на рановий дефект (пролежень).

Обговорення

Стартову антибактеріальну терапію в більшості випадків здійснювали емпірично згідно з рекомендаціями сучасних стратегій комплексного лікування хронічних гнійних ран — TIME і DOMINATE, на підставі клінічних та епідеміологічних даних щодо домінуючих збудників, тяжкості інфекції, наявності й ступеня вираженості нефропатії, автономної нейропатії (змінюється моторика шлунково-кишкового тракту і всмоктування лікарського препарату), алергічних реакцій, попередньої антибіоти-

котерапії та її ефективності. Коригування терапії проводили за даними посіву з рани: якщо антибактеріальний засіб виявився неефективним, вносили корективи з урахуванням результатів посіву і призначали препарати, ефективні щодо всіх виділених мікроорганізмів [19].

Показанням для призначення антибіотика вважали наявність ознак інфекції: підвищення локальної температури, набряк, перифокальне запалення, зміну забарвлення, біль [2, 4, 8, 9]. Пацієнти з поверхневими виразковими дефектами без ознак інфікування не потребували системної антибактеріальної терапії. Тривалість антибіотикотерапії залежала від початкової тяжкості інфекції. Крім того, необґрунтоване призначення антибактеріальних засобів є однією з причин розвитку резистентності мікроорганізмів. При виборі антибіотика необхідно враховувати переважання бактеріальних асоціацій. З огляду на це призначали цефалоспорини II покоління (цефаклор, цефутоксим), лінкозаміди (лінкоміцин, кліндаміцин) у середньотерапевтичних дозах. Як альтернативу застосовували комбінації фторхінолонів (ципрофлоксацин, офлоксацин) із лінкозамідами [8, 9], а також триметоприму/сульфаметоксазолу і фузидієвої кислоти. Одночасно з антибактеріальною терапією проводили хірургічне очищення гнійно-некротичного вогнища з резекцією уражених ділянок кістки. У 30 % випадків ідентифікували неклостридіальні анаероби, стрептококи тощо. Препаратами вибору були лінкозаміди в комбінації із фторхінолонами. Як альтернативна схема — комбінації лінкозамідів із цефалоспоринами III покоління (цефтазидим) [7, 19], а також застосування у вигляді монотерапії нового класу антибактеріальних засобів — оксазоліндіонів (лінезолід). При альтернативних схемах призначали глікопептиди (ванкоміцин) у поєднанні з метронідазолом, як монотерапію — лінезолід [8, 9, 13, 16]. Можливе призначення карбапенемів (іміпенем/циластатин) у вигляді монотерапії.

У хворих на ЦД 2-го типу з ускладненими пролежнями (I та II групи) спостерігали збільшення концентрації циркулюючого інсуліну в крові порівняно з контрольною групою. У пацієнтів із ЦД 2-го типу виявляли достовірно значуще зменшення НОМА-індексу функції β -клітин та збільшення НОМА-індексу IP порівняно з іншими групами. У хворих на ЦД 2-го типу з II групи порівняння спостерігали помітне підвищення показників циркулюючого інсуліну, НОМА-індексу IP та значне зменшення НОМА-індексу функції β -клітин порівняно з особами із ЦД 2-го типу з I групи та з групою контролю. У хворих на ЦД 2-го типу з гнійними запливами та ІХС (та/або ожирінням) наявне найбільш виражене зростання показників НОМА-IP та зменшення НОМА-індексу функції β -клітин. При проведенні кореляційного аналізу параметрів НОМА-IP та концентрації мікроелементів у крові пацієнтів із ЦД 2-го типу II групи порівняння був виявлений середньої сили негативний кореляційний зв'язок між концентрацією магнію в еритроцитах, вмістом цинку та хрому в сироватці крові та показниками НОМА-IP.

Усім хворим на ЦД при наявності гнійних процесів подальшу корекцію глікемії здійснювали простим інсуліном. Критерієм переведення на пероральний прийом

або відміни препарату було покращення загального стану хворого (нормалізація температури, зниження лейкоцитозу і швидкості осідання еритроцитів) та стану рани [7–10]. Показником ефективності догляду та лікування є формування чистої гранулюючої ранової поверхні з мінімальною ексудацією [9–12, 14, 19], що було нами констатовано в усіх клінічних спостереженнях, і/або з наявністю крайової епітелізації [14, 19] та/або формування кірки, що зареєстровано нами в 7 пацієнтів. Критерієм відміни антибіотикотерапії вважали зникнення місцевих і загальних (якщо вони були наявні) ознак запалення та появу грануляції.

Висновки

1. Пролежні виникають внаслідок локальної ішемії і нейротрофічних змін тканин, спричинених їх хронічною компресією на фоні тривалого вимушеного положення хворого; системних та локальних розладів мікроциркуляції й інервації тканин, детермінованих основним захворюванням та гіподинамією.

2. У групах осіб із пролежнями, хворих на ЦД 2-го типу, виявлено збільшення концентрації циркулюючого інсуліну в крові, вірогідно значуще зменшення НОМА-індексу функції β-клітин та збільшення НОМА-індексу ІР порівняно з іншими групами.

3. У хворих на ЦД 2-го типу з наявністю ускладнених пролежнів спостерігається помітне підвищення показників циркулюючого інсуліну, НОМА-індексу ІР та значне зменшення НОМА-індексу функції β-клітин порівняно з особами із ЦД 2-го типу без гнійних заплівів.

4. При проведенні кореляційного аналізу параметрів НОМА-ІР та концентрації мікроелементів у крові пацієнтів із ЦД 2-го типу, гнійними ускладненими пролежнями був виявлений середньої сили негативний кореляційний зв'язок між концентрацією магнію в еритроцитах, вмістом цинку та хрому в сироватці крові та показниками НОМА-ІР.

5. Відсутність грануляції, патологічна ексудація з рани, наявність нежиттездатних локусів і неприємного запаху свідчили про критичну патогенну колонізацію рани і водночас про необхідність призначення поєднаного лікування — загальної антибіотикотерапії та місцевого застосування антисептиків та антибіотиків, проведення хірургічної санації патологічної порожнини.

6. У групах порівняння (хворі на ЦД) повторних санацій потребували 48,65 % субвибірки, проте в групі контролю (75 осіб без ЦД) необхідність виконання таких повторних некретомій була значно меншою, виникала в 15 пацієнтів (20 % субвибірки).

7. Перевагою запропонованої нами класифікації пролежнів м'яких тканин та послідовності комплексної терапії є врахування особливостей патогенезу, морфогенезу та клінічного перебігу пролежнів з ускладненнями, які мають вплив на перебіг загоєння та вимагають адекватних стратегій лікування гнійних ран — TIME і DOMINATE, що, на нашу думку, детермінує можливість впровадження в клінічну практику відділень паліативної допомоги, інших стаціонарних та амбулаторних закладів охорони здоров'я.

Список літератури

1. Risk profile characteristics associated with outcomes of hospital-acquired pressure ulcers: a retrospective review / J. Alderden, J.D. Whitney, S.M. Taylor [et al.] // *Critical Care Nurse*. — 2011. — Vol. 31, № 4. — P. 30-43.
2. The clinical efficacy of two semi-quantitative wound-swabbing techniques in identifying the causative organism(s) in infected cutaneous wounds / D.E. Angel, P. Lloyd, K. Carville, N. Santamaria // *Int. Wound J.* — 2011. — Vol. 8(2). — P. 176-185.
3. Biglari B. A retrospective study on flap complications after pressure ulcer surgery in spinal cord-injured patients / B. Biglari, A. Büchler, T. Reitzel // *Spinal Cord*. — 2014. — Vol. 52, № 1. — P. 80-83.
4. Cowan L.J. Prevalence of wet-to-dry dressings in wound care / L.J. Cowan, J. Stechmiller // *Adv. Skin Wound care*. — 2009. — Vol. 22(12). — P. 567-573.
5. Cullen Gill E. An exploration of fourth-year under graduate nurses knowledge of and attitude towards pressure ulcer prevention / E. Cullen Gill, Z. Moore // *J. Wound Care*. — 2013. — № 22(11). — P. 618-619.
6. Factors associated with pressure ulcer risk in spinal cord injury rehabilitation / G. DeJong, C.H. Hsieh, P. Brown [et al.] // *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. — 2014. — Vol. 93, № 11. — P. 971-986.
7. Survey of fungi and yeast in polymicrobial infections in chronic wounds / S.E. Dowd, J. Delton Hanson, E. Rees [et al.] // *J. Wound Care*. — 2011. — № 20(1). — P. 40-47.
8. Factors associated with the development of pressure ulcers after spinal cord injury / V. Eslami, S. Saadat, R. Habibi [et al.] // *Spinal Cord*. — 2012. — Vol. 50, № 12. — P. 899-903.
9. Wound care outcomes and associated cost among patients treated in US outpatient wound centers: data from the US Wound Registry / C.E. Fife, M.J. Carter, D. Walker, B. Thomson // *Wounds*. — 2012. — Vol. 24(1). — P. 10-17.
10. Factors in rehospitalisation for severe pressure ulcer care in spinal cord injury/disorders / B.L. Goodman, A. Schindler, M. Washington [et al.] // *Journal of Wound Care*. — 2014. — Vol. 23, № 4. — P. 165-172.
11. Support surfaces for pressure ulcer prevention / E. McInnes, A. Jammali-Blasi, S.E. Bell-Syer [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — Vol. 34, № 4. — D001735.
12. Moore Z.E. Dressings and topical agents for preventing pressure ulcers / Z.E. Moore, J. Webster // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 8. — CD009362.
13. Saladin L.K. Pressure ulcer prevalence and barriers to treatment after spinal cord injury: comparisons of four groups based on race-ethnicity / L.K. Saladin, J.S. Krause // *NeuroRehabilitation* — 2009. — Vol. 24, № 1. — P. 57-66.
14. Saunders L.L. Association of race, socioeconomic status, and health care access with pressure ulcers after spinal cord injury / L.L. Saunders, J.S. Krause, J. Acuna // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* — 2012. — Vol. 93, № 6. — P. 972-977.
15. Prevalence, location, grade of pressure ulcers and association with specific patient characteristics in adult spinal cord injury patients during the hospital stay: a prospective cohort study / A. Scheel-Sailer, A. Wyss, C. Boldt [et al.] // *Spinal Cord*. — 2013. — Vol. 51, № 11. — P. 828-833.

16. Sibbald R.G. Increased bacterial burden and infection: the story of NERDS and STONES / R.G. Sibbald, K. Woo, E.A. Ayello // *Adv. Skin Wound Care*. — 2006. — № 19(8). — P. 447-463.

17. Treadwell T. Site assessments: early steps on the journey toward outcomes / T. Treadwell, D.N. Keast // *Wounds*. — 2010. — Vol. 22. — P. 71-77.

18. Impact of pressure ulcers on outcomes in inpatient rehabilitation facilities / H. Wang, P. Niewczyk, M. Divita [et al.] //

American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation. — 2014. — Vol. 93, № 3. — P. 207-216.

19. Prospective, multicenter study of spinal cord stimulation for relief of Risk factors associated with pressure ulcer development in critically ill traumatic spinal cord injury patients / P. Wilczewski, D. Grimm, A. Gianakis [et al.] // *J. Trauma. Nurs.* — 2012. — Vol. 19, № 1. — P. 5-10.

Отримано 04.08.16 ■

Вергун А.Р., Красный М.Р., Чуловский Я.Б.¹, Вергун О.М., Мощинская О.Н.¹

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

¹Коммунальная 4-я городская клиническая больница, г. Львов, Украина

ПРОЛЕЖНИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ, ПОКАЗАТЕЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Резюме. Введение. Причиной возникновения пролежневых трофических язв является ишемия и нейротрофические изменения тканей, вызванные их длительной хронической компрессией, постоянным патологическим увлажнением и смещением тканей, что детерминирует возникновение локальной ишемии.

Цель работы: исследовать клинические варианты и гнойные осложнения пролежней у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с позиций наличия инсулинорезистентности (ИР) в контексте оптимизации комплексного лечения. **Материалы и методы.** Общую выборку ретро- и проспективного анализа составляли результаты комплексного лечения 112 пациентов. Наличие СД 2-го типа подтверждено у 37 пациентов, 27 пациентов с пролежнями без осложнений (I–III стадии) и СД составляли I группу сравнения, с пролежнями IV стадии — II группу сравнения, остальные 75 человек — группу контроля. **Результаты.** У больных СД 2-го типа (I группа сравнения) наблюдалось достоверно значимое уменьшение HOMA-индекса функции β -клеток и увеличение HOMA-индекса ИР ($8,31 \pm 0,02$, $p < 0,01$). У больных СД 2-го типа с наличием осложненных пролежней (II группа сравнения) констатировали более значительное повышение показателей циркулирующего инсулина ($p_2 < 0,01$), HOMA-индекса ИР ($p_2 < 0,05$)

и значительное уменьшение HOMA-индекса функции β -клеток ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа показателей HOMA-ИР и концентрации элементов в крови корреляционная связь была установлена только у больных СД 2-го типа (I и II группы сравнения): между показателем HOMA-ИР и содержанием Mg^{2+} в эритроцитах выявлена отрицательная сильная корреляционная связь ($r = -0,72$; $p < 0,01$), между HOMA-ИР и концентрацией Zn^{2+} в сыворотке крови — отрицательная связь средней силы ($r = -0,66$; $p < 0,01$) и между HOMA-ИР и уровнем Cr^{3+} в сыворотке крови — отрицательная корреляционная ($r = -0,69$; $p < 0,01$). **Выводы.** Преимуществом предложенной классификации пролежней мягких тканей и последовательности комплексного лечения является учет особенностей патогенеза, морфогенеза и клинического течения пролежней с осложнениями, которые влияют на течение заживления и требуют адекватных стратегий лечения гнойных ран — TIME и DOMINATE, что, по нашему мнению, детерминирует возможность внедрения в клиническую практику отделений паллиативной помощи, других стационарных и амбулаторных учреждений здравоохранения.

Ключевые слова: пролежни, сахарный диабет 2-го типа, показатели инсулинорезистентности, комплексное лечение.

Vergun A.R., Krasnyi M.R., Chulovsky Ya.B.¹, Vergun O.M., Moshchynska O.M.¹

Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Lviv, Ukraine

¹Municipal City Clinical Hospital № 4, Lviv, Ukraine

DECUBITUS ULCERS OF SOFT TISSUES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: CLINICAL STRATEGIES, INSULIN RESISTANCE INDICATORS, COMPREHENSIVE TREATMENT ASPECTS

Summary. Background. The causes of decubitus ulcers include ischaemia and neurotrophic tissue changes induced by their chronic compression, continuous pathologic moisture and shift of tissues that determine local ischaemia. **The aim of the article:** to study clinical options and suppurative complications of decubitus ulcers in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) in terms of insulin resistance (IR) in the context of combined treatment optimization.

Materials and methods. Total sample of retro- and prospective analyses involved results of comprehensive treatment of 112 patients. Type 2 DM was diagnosed in 37 patients, I comparison group included 27 patients with decubitus ulcers without complications (I–III stages) and DM, with decubitus ulcers stage IV — II comparison group; and the control group included other 75 individuals. **Results.** The patients with type 2 DM (I comparison group) had considerable decrease in HOMA index of β -cell function and increased HOMA index of IR (8.31 ± 0.02 , $p < 0.01$). Patients with type 2 DM with complicated decubitus ulcers (II comparison group) had more significant increase of circulating insulin indexes ($p_2 < 0.01$), HOMA index of IR ($p_2 < 0.05$), and considerable decrease on HOMA index of β -cell

function ($p_2 < 0.05$). The correlation analysis of HOMA-IR indicators and element concentration in the blood revealed the correlation only in patients with type 2 DM (I and II comparison groups): potent negative correlation ($r = -0.72$; $p < 0.001$) was revealed between the HOMA-IR and Mg^{2+} content in erythrocytes; intermediate negative correlation ($r = -0.66$; $p < 0.01$) — between HOMA-IR and Zn^{2+} concentration in the blood serum; and a negative one ($r = -0.69$; $p < 0.01$) — between HOMA-IR and Cr^{3+} level in the blood serum. **Conclusions.** The advantage of the proposed classification of decubitus ulcers of soft tissue and a sequence of comprehensive treatment is considering the features of pathogenesis, morphogenesis and clinical course of ulcers with complications that affect the course of healing and require appropriate strategies for the treatment of purulent wounds — TIME and DOMINATE, which, in our opinion, determines the possibility of the introduction into clinical practice of palliative care departments, other inpatient and outpatient health care facilities.

Key words: decubitus ulcers, type 2 diabetes mellitus, indicators of insulin resistance, complex treatment.

УДК 616.153.915-074:616.12-005.4

DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78759

ПАНЬКІВ І.В.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

ВПЛИВ ПРИЗНАЧЕННЯ ВІТАМІНУ D НА РІВЕНЬ АНТИТІЛ ДО ТИРЕОЇДНОЇ ПЕРОКСИДАЗИ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ АВТОІМУННОГО ГЕНЕЗУ

Резюме. Незважаючи на вивчення взаємозв'язків між дефіцитом і недостатністю вітаміну D з автоімунною тиреоїдною патологією, вплив додаткового призначення препаратів цього вітаміну при такій патології не з'ясований. Метою дослідження було вивчення впливу вітаміну D на вміст антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) у хворих на вперше виявлений гіпотиреоз на ґрунті автоімунного тиреоїдиту (АІТ).

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 52 пацієнти із вперше виявленим гіпотиреозом на ґрунті АІТ, які були рандомізовані на дві групи. Хворі першої групи додатково отримували холекальциферол у дозі 2000 МО/добу (14 000 МО/тижд) і препарати кальцію в дозі 1000 мг/добу протягом 12 тижнів. Хворим другої групи було призначено на тлі левотироксину лише препарати кальцію в дозі 1000 мг/добу протягом 12 тижнів. Позитивним результатом лікування вважали зниження титру антитіл до ТПО принаймні на 25%. **Результати.** У 94,2% хворих на гіпотиреоз встановлено дефіцит і недостатність вітаміну D. У хворих на гіпотиреоз відзначається вірогідна негативна кореляція між рівнем 25(ОН)D і титром антитіл до ТПО ($r = -0,172$; $p = 0,046$). Додаткове призначення вітаміну D призвело до вірогідного зниження рівня антитіл до ТПО ($-48,1\%$) у хворих на гіпотиреоз. Загалом зменшення рівня антитіл до ТПО на 25% і більше досягнуто в 73,1% хворих. Призначення препарату вітаміну D сприяло вірогідному підвищенню вмісту 25(ОН)D у сироватці крові з відповідним зниженням концентрації інтактного паратгормону у хворих на гіпотиреоз на ґрунті АІТ. **Висновки.** Установлено позитивний вплив додаткового призначення вітаміну D на рівень антитіл до ТПО у хворих на гіпотиреоз автоімунного генезу.

Ключові слова: гіпотиреоз, автоімунний тиреоїдит, вітамін D.

Вступ

Значення вітаміну D виходить далеко за рамки кісткового метаболізму. Вітамін D належить до одного з найголовніших чинників для розвитку життя на планеті та людської еволюції [1]. Шкіра є ключовим органом вітамін-D-ендокринної системи (VDES) людського організму, як місцем синтезу цього вітаміну, так і тканиною-мішенню для біологічно активних метаболітів вітаміну D [2]. На сьогодні інтенсивно вивчається роль вітаміну D не лише в регуляції рівня кальцію, але й в патогенезі хронічного системного запалення, порушенні чутливості тканин до інсуліну. Усе більше з'являється доказів його потенційної ролі в профілактиці різних хронічних неінфекційних захворювань — від онкології до серцево-судинних, автоімунних і метаболічних розладів [3].

Установлено, що адекватний вміст вітаміну D у крові може призвести до зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу, ожиріння, а також автоімунної деструкції β -клітин підшлункової залози та деяких кардіометаболічних чинників ризику і серцево-судинних захворювань (ССЗ) [4].

Препарати вітаміну D незабаром можуть стати додатковими та необхідними компонентами корекції інсуліно-резистентності, хронічного запалення і в профілактиці порушень вуглеводного обміну і ССЗ [5].

В окремих роботах вивчався вміст вітаміну D при автоімунній тиреоїдній патології [6–8]. Зокрема, обсерваційні дослідження [6] установили обернене співвідношення між рівнями вітаміну D у сироватці крові та титром антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО). До того ж головним обмеженням зазначених досліджень була незначна кількість обстежених. Крім того, на сьогодні відсутні дані про вплив додаткового призначення вітаміну D на рівень антитіл до ТПО у хворих на автоімунний тиреоїдит (АІТ).

Адреса для листування з автором:

Паньків Іван Володимирович

E-mail: endocr@i.ua

© Паньків І.В., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Тому метою цього дослідження є вивчення впливу додаткового призначення вітаміну D на показники титру антитіл до тиреоїдної пероксидази у хворих на вперше виявлений гіпотиреоз на ґрунті АІТ.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 52 пацієнти віком від 21 до 48 років, в яких було вперше впродовж останніх трьох місяців встановлено діагноз гіпотиреозу на тлі АІТ. Хворі з ураженнями нирок, серцево-судинною або печінковою недостатністю, онкологічною чи іншою аутоімунною патологією, епілепсією, туберкульозом не включалися в дослідження. Також виключали вагітних жінок та осіб, які отримували препарати вітаміну D і кальцію протягом попередніх шести місяців. Пацієнтам була призначена відповідна до рівня тиреотропного гормону (ТТГ) замісна доза препаратів левотироксину. Діагностику гіпотиреозу внаслідок АІТ здійснювали за підвищеним рівнем ТТГ, підвищеним принаймні вдвічі титром антитіл до ТПО і даними ультразвукової діагностики щитоподібної залози (ЩЗ) [9].

Пацієнти з вперше виявленим гіпотиреозом на ґрунті АІТ були рандомізовані на дві групи. Пацієнти першої групи (n = 26) отримували холекальциферол у дозі 2000 МО/добу (14 000 МО/тижд) і препарати карбонату кальцію в дозі 1000 мг/добу протягом трьох місяців. Пацієнтам другої групи (n = 26) було призначено лише препарати кальцію в дозі 1000 мг/добу протягом 12 тижнів. Дослідження проводилося в зимово-весняний період — із жовтня 2015 р. до квітня 2016 р. Протокол дослідження було пояснено пацієнтам, в яких отримана інформована згода на дослідження та пов'язані з ними процедури.

Включеним у дослідження пацієнтам проводилося клінічне, антропометричне та біохімічне обстеження. Вимірювали ріст (см), масу тіла (кг), визначали рівень ТТГ, вільного тироксину (вТ₄), інтактного паратгормону (іПТГ), вітаміну D, загального кальцію, фосфору, титр антитіл до ТПО.

Визначення рівня вітаміну D25(OH)D та іПТГ проводили за допомогою імунохемилюмінесцентного методу ECLIA на аналізаторі Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) із використанням тест-систем cobas. Функціональний стан ЩЗ оцінювали за допомогою визначення базальних концентрацій ТТГ і вільної фракції тироксину у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми DRG (Німеччина) на автоматичному аналізаторі iEMS Reader MF фірми Thermo Labsystems (Фінляндія). Нормальні значення ТТГ відповідали 0,23–4,0 мМО/л, вТ₄ — 10,2–23,2 пмоль/л. Визначення антитіл до ТПО (норма < 35 МО/мл) здійснювали радіоімунологічним методом із використанням стандартних наборів виробництва фірми Immunotech (Чехія).

Обстеження проводили на початку та наприкінці 12-тижневого лікування. Позитивним результатом лікування вважали зниження титру антитіл до ТПО принаймні на 25 %.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням програм SPSS 11.5. Вірогідність відмінностей показників між порівнюваними групами встановлювали за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні, t-критерію Стьюдента, заздалегідь перевіривши нормальність розподілу показників шляхом використання критерію Шапіро — Уїлка. Використовували методи варіаційної статистики з обчисленням середнього арифметичного M і стандартного відхилення SD. Кореляційний аналіз проводили за методом Пірсона. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у цьому дослідженні приймали меншим від 0,05.

Дослідження виконане відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Результати дослідження

Серед обстежених 52 пацієнтів із гіпотиреозом на ґрунті АІТ у 49 (94,2 %) відзначався дефіцит вітаміну D (вміст 25(OH)D < 20 нг/мл).

Рівень антитіл до ТПО у всіх обстежених перевищував 102 МО/мл. До того ж найвищі титри антитіл до ТПО спостерігалися в пацієнтів із більш низькими показниками 25(OH)D, хоча вони не досягнули рівня статистичної значущості (табл. 1).

Вірогідна негативна кореляція спостерігалася між рівнем 25(OH)D і титром антитіл до ТПО після поправки на вік ($r = -0,172$; $p = 0,046$) (табл. 2).

На тлі терапії впродовж трьох місяців не спостерігалось жодних несприятливих ефектів і відмови хворих від лікування.

На початок обстеження вік, показники антропометрії, функціонального стану ЩЗ і вмісту 25(OH)D не відрізнялися у двох групах (табл. 3). Через 3 місяці лікування спостерігалася вірогідна різниця в титрах антитіл до ТПО в пацієнтів першої групи порівняно з другою (табл. 3).

Відсоток змін медіани титру антитіл до ТПО становив $-48,1$ % у першій групі та $-11,2$ % у другій групі ($p = 0,032$). Загалом зменшення титру антитіл до ТПО на 25 % і більше досягнуто в 73,1 % пацієнтів першої групи і в 23,1 % пацієнтів другої групи ($p = 0,025$).

Призначення препарату вітаміну D призвело до вірогідного підвищення вмісту 25(OH)D у сироватці крові з відповідним зниженням концентрації іПТГ у першій групі.

Обговорення результатів

Отримані на сьогодні результати численних наукових досліджень свідчать про багатогранний вплив вітаміну D на різні органи і системи організму людини. Унаслідок цього дефіцит або недостатність вищезгаданого вітаміну набувають значущості предиктора розвитку широкого спектра патологічних станів [10].

Попри те, що в сучасних оглядах літератури припускають вплив низьких рівнів вітаміну D на розвиток

Таблиця 1. Показники функціонального стану щитоподібної залози, титру антитіл до ТПО, кальцію та фосфору відповідно до квартилів 25(OH)D

Параметри	Квартилі вмісту вітаміну D (нг/мл), n = 52				p
	1 (2,7–8,7) (n = 13)	2 (8,7–13,5) (n = 13)	3 (13,5–17,9) (n = 12)	4 (17,9–29,2) (n = 14)	
Вік, роки	37,1 ± 5,7	38,6 ± 5,8	41,4 ± 7,8	39,3 ± 6,4	> 0,05
Стать, ч : ж	2 : 11	3 : 10	2 : 8	3 : 11	> 0,05
ІМТ, кг/м ²	27,8 ± 3,4	28,7 ± 3,7	28,9 ± 3,5	28,4 ± 3,6	> 0,05
ТТГ, мМО/л	6,7 (32,2)	7,2 (41,5)	7,8 (39,3)	8,1 (42,6)	> 0,05
вТ ₄ , пмоль/л	104,0 ± 3,1	10,8 ± 3,9	11,1 ± 3,7	11,9 ± 3,8	> 0,05
Титр антитіл до ТПО, МО/мл	692,1 ± 128,5	507,0 ± 132,8	589,2 ± 144,6	486,4 ± 119,3	> 0,05
Загальний кальцій, ммоль/л	2,28 ± 0,11	2,27 ± 0,10	2,29 ± 0,14	2,27 ± 0,09	> 0,05
Фосфор, ммоль/л	1,28 ± 0,22	1,25 ± 0,19	1,29 ± 0,18	1,25 ± 0,16	> 0,05
іПТГ, нг/мл	46,6 ± 9,5	37,2 ± 8,2	41,3 ± 9,8	32,3 ± 7,9	> 0,05

Примітка: дані подані як середнє ± SD; вірогідність відмінностей при p < 0,05.

Таблиця 2. Кореляція між показниками функціонального стану щитоподібної залози, вітаміну D і паратгормоном

Параметри	ІМТ		25(OH)D		іПТГ	
	r	p	R	p	r	p
ТТГ	-0,09	> 0,05	0,14	> 0,05	-0,17	> 0,05
вТ ₄	0,12	> 0,05	-0,07	> 0,05	-0,03	> 0,05
Антитіла до ТПО	0,02	> 0,05	-0,172	< 0,05	0,11	> 0,05

Таблиця 3. Порівняльна характеристика функціонального стану щитоподібної залози та титру антитіл до ТПО в процесі лікування

Параметри	Перша група, n = 26	Друга група, n = 26	p
Вік, роки	39,3 ± 6,2	38,4 ± 6,8	> 0,05
Стать, ч : ж	4 : 22	6 : 20	> 0,05
ІМТ, кг/м ²	27,4 ± 3,7	28,1 ± 3,9	> 0,05
До лікування			
ТТГ, мМО/л*	7,2 (41,5)	7,4 (42,6)	> 0,05
вТ ₄ , пмоль/л	10,9 ± 3,8	11,1 ± 4,2	> 0,05
Титр антитіл до ТПО, МО/мл	639,1 ± 127,2	582,3 ± 114,7	> 0,05
Загальний кальцій, ммоль/л	2,27 ± 0,12	2,28 ± 0,11	> 0,05
Фосфор, ммоль/л	1,27 ± 0,21	1,26 ± 0,19	> 0,05
25(OH)D, нг/мл*	16,2 (72,5)	17,8 (64,9)	> 0,05
іПТГ, нг/мл	42,7 ± 9,1	39,2 ± 8,5	> 0,05
Доза левотироксину, мкг	84,8 ± 19,3	86,2 ± 19,8	> 0,05
Після лікування (через 12 тижнів)			
ТТГ, мМО/л	3,4 ± 1,6	3,6 ± 1,7	> 0,05
вТ ₄ , пмоль/л	16,3 ± 2,1	16,1 ± 1,9	> 0,05
Титр антитіл до ТПО, МО/мл*	319 (724)	527 (811)	< 0,05
Відсоток зміни титру антитіл до ТПО, %*	-48,1	-11,2	< 0,05
25(OH)D, нг/мл*	36,4 (92)	18,2 (64)	< 0,001
іПТГ, нг/мл*	26,4 (41)	36,7 (73)	< 0,05

Примітки: дані подані як середнє ± SD; * – дані подані як медіана; показник p розрахований за допомогою U-тесту Манна – Уїтні; вірогідність відмінностей при p < 0,05.

автоімунних захворювань, зв'язок між вітаміном D і автоімунними тиреоїдними захворюваннями, до яких належать дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і АІТ, досі не встановлений. В одному з останніх метааналізів здійснено оцінку взаємозв'язку між рівнями вітаміну D та автоімунними захворюваннями ЩЗ. Відбиралися роботи, що оцінювали зв'язок між вітаміном D та автоімунними тиреоїдними захворюваннями за базами даних PubMed, Embase, CENTRAL і China National Knowledge Infrastructure. Автори об'єднали стандартизовану різницю середніх або відношення ризиків (ВР) у моделі випадкових ефектів. 20 досліджень «випадок — контроль» забезпечили дані для кількісного метааналізу. Порівняно з групою контролю в пацієнтів з автоімунними захворюваннями ЩЗ відзначалися нижчі рівні 25(ОН)D і частіший дефіцит 25(ОН)D (ВР 2,99, 95 % ДІ 1,88–4,74). Крім цього, аналіз підгруп показав, що ДТЗ та АІТ частіше відмічалися в пацієнтів із низьким рівнем і дефіцитом 25(ОН)D. Тому можна припустити, що недостатність 25(ОН)D пов'язана з розвитком автоімунних тиреоїдних захворювань [11].

У проведеному нами дослідженні частота дефіциту вітаміну D серед хворих на гіпотиреоз унаслідок АІТ (94,2 %) відповідає результатам досліджень інших авторів у хворих на АІТ і ДТЗ [6, 7].

Проведені в Кореї перехресні дослідження вказують на збільшення частоти підвищеного титру антитіл до ТПО на тлі порушення ультразвукової картини ЩЗ у жінок пременопаузального віку з автоімунною тиреоїдною патологією ЩЗ і дефіцитом вітаміну D порівняно з жінками з достатнім забезпеченням вітаміну D [12]. У роботі дослідників із Таїланду доведено збільшення частоти недостатності та дефіциту вітаміну D в осіб із підвищеним титром антитіл до ТПО або тиреоглобуліну порівняно з особами з негативним титром антитіл [13]. У той же час в китайському перехресному популяційному дослідженні не встановило жодного співвідношення між статусом вітаміну D і позитивним титром антитіл до ТПО. Однак у цьому дослідженні спостерігалось обернене співвідношення між 25(ОН)D і вмістом ТТГ [14].

Ранні стадії порушення тиреоїдного автоімунітету (позитивний титр антитіл до ТПО при нормальному вмісті ТТГ) не були асоційовані з дефіцитом вітаміну D у дослідженні, проведеному в Голландії [15]. Недавнє китайське дослідження повідомляє про обернену кореляцію між вмістом 25(ОН)D і титром антитіл до рецептора ТТГ при ДТЗ, підкреслюючи зв'язок між вітаміном D і автоімунітетом ЩЗ [16].

Різна етнічна приналежність, вік, гетерогенність і тяжкість хвороби можуть пояснити суперечливі результати в різних перехресних дослідженнях, що зумовлює необхідність подальших інтервенційних досліджень.

Лише в індійському перехресному дослідженні спостерігалось слабе обернене співвідношення між рівнем антитіл до ТПО та вітаміну D [17].

У проведеному нами дослідженні також були встановлені обернені співвідношення між титром антитіл

до ТПО і рівнем 25(ОН)D. Це перше дослідження, що демонструє ефективність призначення вітаміну D у терапевтичних дозах хворим на гіпотиреоз унаслідок АІТ із вірогідним зниженням титру антитіл до ТПО.

Обмеження проведеного нами дослідження включають відсутність використання плацебо, короткий період спостереження та використання лише титрів антитіл до ТПО.

Висновки

1. Серед обстежених 52 пацієнтів із гіпотиреозом на ґрунті АІТ у 49 (94,2 %) відзначався дефіцит вітаміну D.

2. У хворих на гіпотиреоз установлена вірогідна негативна кореляція між рівнем 25(ОН)D і титром антитіл до ТПО ($r = -0,172$; $p = 0,046$).

3. Додаткове призначення вітаміну D призвело до вірогідного зниження рівня антитіл до ТПО ($-48,1$ %) у хворих на гіпотиреоз. Загалом зменшення рівня антитіл до ТПО на 25 % і більше досягнуто в 73,1 % хворих.

4. Призначення препарату вітаміну D призвело до вірогідного підвищення вмісту 25(ОН)D у сироватці крові з відповідним зниженням концентрації іПТГ у хворих на гіпотиреоз на ґрунті АІТ.

Конфлікт інтересів. Автор констатує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Список літератури

1. Reichrath J., Zouboulis C., Vogt T., Holick M. Targeting the vitamin D endocrine system (VDES) for the management of inflammatory and malignant skin diseases: An historical view and outlook // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2016. — Vol. 17. *Epub ahead of print.*
2. Muscogiuri G., Mitri J., Mathieu C. et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease // *Eur. J. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 171. — P. 101-110.
3. Rosen C.J., Adams J.S., Bikle D.D. et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement // *Endocr. Rev.* — 2012. — Vol. 33. — P. 456-492.
4. Dutta D., Mondal S.A., Choudhuri S. et al. Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation: An open label randomized prospective study from Eastern India // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2014. — Vol. 103. — P. 18-23.
5. D'Aurizio F., Villalta D., Metus P. et al. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? // *Autoimmun. Rev.* — 2015. — Vol. 14(5). — P. 363-369.
6. Tamer G., Arik S., Tamer I., Coksert D. Relative Vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis // *Thyroid.* — 2011. — Vol. 21. — P. 891-896.
7. Kivity S., Agmon-Levin N., Zisapfl M. et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases // *Cell. Mol. Immunol.* — 2011. — Vol. 8. — P. 243-247.
8. Ma J., Wu D., Li C. et al. Lower serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with 3 types of autoimmune thyroid diseases // *Medicine (Baltimore).* — 2015. — Vol. 94(39). — P. 1639.

9. Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria // *Autoimmun. Rev.* — 2014. — Vol. 13(4–5). — P. 391–397.

10. Kienreich K., Tomaschitz A., Verheyen N. et al. Vitamin D and cardiovascular disease // *Nutrients.* — 2013. — Vol. 5(8). — P. 3005–3021.

11. Wang J., Li S., Chen G. et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease // *Nutrients.* — 2015. — Vol. 7. — P. 2485–2498.

12. Choi Y.M., Kim W.G., Kim T.Y. et al. Low levels of serum Vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in premenopausal women // *Thyroid.* — 2014. — Vol. 24. — P. 655–661.

13. Chailurkit L.O., Aekplakorn W., Ongphiphadhanakul B. High Vitamin D status in younger individuals is associated with low circulating thyrotropin // *Thyroid.* — 2013. — Vol. 23. — P. 25–30.

14. Zhang Q., Wang Z., Sun M. et al. Association of high Vitamin D status with low circulating thyroid-stimulating hormone independent of thyroid hormone levels in middle-aged and elderly males // *Int. J. Endocrinol.* — 2014. — 631819.

15. Effraimidis G., Badenhop K., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 167. — P. 43–48.

16. Zhang H., Liang L., Xie Z. Low Vitamin D status is associated with increased thyrotropin-receptor antibody titer in Graves disease // *Endocr. Pract.* — 2015. — Vol. 21. — P. 258–263.

17. Goswami R., Marwaha R.K., Gupta N. et al. Prevalence of Vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: A community-based survey // *Br. J. Nutr.* — 2009. — Vol. 102. — P. 382–386.

Отримано 15.07.16 ■

Паньків І.В.

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

ВЛИЯНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ ВИТАМИНА D НА УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ К ТИРЕОИДНОЙ ПЕРОКСИДАЗЕ У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ АУТОИММУННОГО ГЕНЕЗА

Резюме. Несмотря на изучение взаимосвязей между дефицитом и недостаточностью витамина D с аутоиммунной тиреоидной патологией, влияние дополнительного назначения препаратов этого витамина при такой патологии не выяснено. Целью исследования было изучение влияния витамина D на содержание антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) у больных с впервые выявленным гипотиреозом на почве аутоиммунного тиреоидита (АИТ). **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 52 пациента с впервые выявленным гипотиреозом вследствие АИТ, которые были рандомизированы на две группы. Больные первой группы дополнительно получали холекальциферол в дозе 2000 МЕ/сут (14 000 МЕ/нед) и препараты кальция в дозе 1000 мг/сут в течение 12 недель. Больным второй группы были назначены на фоне левотироксина лишь препараты кальция в дозе 1000 мг/сут в течение 12 недель. Положительным результатом лечения считали снижение титра антител к ТПО по крайней

мере на 25 %. **Результаты.** У 94,2 % больных гипотиреозом установлен дефицит витамина D. У больных гипотиреозом установлена достоверная отрицательная корреляция между уровнем 25(ОН)D и титром антител к ТПО ($r = -0,172$; $p = 0,046$). Дополнительное назначение витамина D привело к достоверному снижению уровня антител к ТПО ($-48,1$ %) у больных гипотиреозом. В целом уменьшение уровня антител к ТПО на 25 % и больше достигнуто у 73,1 % больных. Назначение препарата витамина D привело к достоверному повышению содержания 25(ОН)D в сыворотке крови с соответствующим снижением концентрации интактного паратиреоидного гормона у больных гипотиреозом на почве АИТ. **Выводы.** Установлено положительное влияние дополнительного назначения витамина D на уровень антител к ТПО у больных гипотиреозом аутоиммунного генеза.

Ключевые слова: гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, витамин D.

Pan'kiv I.V.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

IMPACT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON THE LEVEL OF THYROID PEROXIDASE ANTIBODIES IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HYPOTHYROIDISM

Summary. In spite of studying the relationship between the deficiency and the lack of vitamin D in autoimmune thyroid disorders, the effect of additional administration of the preparations of this vitamin has not been clear in such pathology. The aim of study was to investigate the effect of vitamin D on the content of thyroid peroxidase antibodies (TPO) in patients with newly diagnosed hypothyroidism on the background of autoimmune thyroiditis (AIT). **Materials and methods.** The study included 52 patients with newly diagnosed hypothyroidism on the background of AIT, who were randomized into two groups. Patients of the first group additionally received cholecalciferol 2000 IU/day (14 000 IU/week) and calcium preparations in a dose of 1000 mg/day for 12 weeks. Patients of the second group were administered only calcium preparations at a dose of 1000 mg/day for 12 weeks in addition to levothyroxine. A positive result of treatment was considered a reduction of antibodies to TPO of at least 25 %.

Results. 94.2 % of patients with hypothyroidism had the deficiency and the lack of vitamin D. In patients with hypothyroidism, there was a significant negative correlation between the levels of 25(OH)D and the titer of antibodies to TPO ($r = -0.172$; $p = 0.046$). Vitamin D supplementation resulted in a significant decrease of the level of antibodies to TPO (-48.1 %) in patients with hypothyroidism. In general, lowering the level of antibodies to TPO by 25 % or more has been achieved in 73.1 % of patients. Administration of vitamin D contributed to a significant increase of the content of 25(OH)D in the blood serum with a corresponding reduction in the concentration of intact parathyroid hormone in patients with hypothyroidism resulted from AIT. **Conclusions.** The positive effect of supplemental vitamin D has been established in terms of the level of antibodies to TPO in patients with autoimmune hypothyroidism.

Key words: hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, vitamin D.

УДК 616.441-008.64:616-036.86(477.44)

DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78760

ВЕРНИГОРОДСЬКИЙ В.С., ВЛАСЕНКО М.В., ФЕТІСОВА Н.М., ВЕРНИГОРОДСЬКА М.В., КОСТЕНКО І.М., МЕЛЬНИЧУК Л.П.

Інститут реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

ДИНАМІКА ІНВАЛІДНОСТІ ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ У ВІННИЦЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА ПЕРІОД 2013–2015 рр.

Резюме. Актуальність. Гіпотиреоз посідає одне з провідних місць у структурі ендокринних захворювань. Актуальність проблеми втрати працездатності внаслідок гіпотиреозу підкреслюється зростанням не тільки первинної, але й хронічної інвалідності. **Мета дослідження:** вивчити особливості динаміки первинної й загальної інвалідності внаслідок гіпотиреозу. **Матеріали та методи.** Досліджувалась медико-експертна документація 596 хворих та інвалідів, у тому числі 375 хворих та інвалідів внаслідок післяопераційного гіпотиреозу (у тому числі 113 осіб, які були направлені на медико-соціальну експертну комісію (МСЕК) вперше, та 262 осіб, які проходили черговий переогляд), та 221 хворого та інваліда внаслідок ідіопатичного гіпотиреозу (у тому числі 31 особи, направленої на МСЕК вперше, та 190 осіб, які проходили черговий переогляд). Проведено аналіз офіційних статистичних даних інвалідності внаслідок гіпотиреозу дорослого працездатного населення. **Результати.** Динаміка інтенсивного показника внаслідок ідіопатичного та післяопераційного гіпотиреозу має позитивну тенденцію. Інтенсивний показник визнаних інвалідами внаслідок післяопераційного гіпотиреозу значно покращився. Однак інтенсивний показник первинної інвалідності ідіопатичного гіпотиреозу має негативну динаміку. **Висновок.** Враховуючи той факт, що показники повної та часткової реабілітації при ідіопатичному гіпотиреозі залишаються низькими, основним принципом дій щодо інвалідів стає їх реабілітація. Рекомендується впровадження в роботу лікувально-профілактичних закладів комплексу реабілітаційних заходів, відновне лікування в реабілітаційних центрах та санаторно-курортних умовах. **Ключові слова:** гіпотиреоз, інвалідність, реабілітація.

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Вивчити стан та динаміку інвалідності при гіпотиреозі та розробити рекомендації з медико-соціальної експертизи та реабілітації інвалідів».

Вступ

Захворювання щитоподібної залози за своєю поширеністю посідають провідне місце в структурі ендокринної патології. За даними різних авторів, поширеність маніфестного гіпотиреозу в загальній популяції перебуває в межах від 3 до 8 %, а враховуючи субклінічні форми — 10–12 % [2, 4, 6]. Медико-соціальне значення гіпотиреозу визначається не тільки його великою поширеністю й тенденцією до подальшого збільшення числа хворих, але й тією шкодою, що завдає гіпотиреоз суспільству як хронічне захворювання. У першу чергу це стосується патології серцево-судинної та нервової системи при гіпотиреозі, що є головною причиною інвалідності хворих [1, 5]. Безумовно, первинна та вторинна про-

філактика серцево-судинних та психоневрологічних ускладнень залежить не лише від якості лікування хворих на гіпотиреоз, своєчасного контролю рівня тиреотропного гормону (ТТГ) крові та його корекції, але також і від своєчасної медичної і соціальної реабілітації хворих, оцінки їх працездатності, переведення при необхідності на інвалідність з метою забезпечення умов для подальшого лікування і профілактики ускладнень. Ось чому вивчення динаміки інвалідності внаслідок гіпотиреозу в окремих регіонах і в цілому по Україні має важливе медико-соціальне значення та дасть можливість забезпечити сучасні підходи до реабілітації таких пацієнтів.

Адреса для листування з авторами:
Вернигородський В.С.
E-mail: ins_reab_inv@mail.ru

© Вернигородський В.С., Власенко М.В., Фетісова Н.М., Вернигородська М.В., Костенко І.М., Мельничук Л.П., 2016
© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016
© Заславський О.Ю., 2016

Мета дослідження — вивчити особливості динаміки первинної та загальної інвалідності внаслідок гіпотиреозу.

Матеріали й методи

Досліджувалась медико-експертна документація 596 хворих та інвалідів, у тому числі 375 хворих та інвалідів внаслідок післяопераційного гіпотиреозу (у тому числі 113 осіб, які були направлені на медико-соціальну експертну комісію (МСЕК) вперше, та 262 осіб, які проходили черговий переогляд) та 221 хворого та інваліда внаслідок ідіопатичного гіпотиреозу (у тому числі 31 особи, яких було направлено на МСЕК вперше, та 190 осіб, які проходили черговий переогляд). Проведено аналіз офіційних статистичних даних інвалідності внаслідок гіпотиреозу серед дорослого працездатного населення. Статистичний аналіз даних виконували згідно з рекомендаціями [3].

Результати

У результаті аналізу отриманих даних виявлено, що динаміка інтенсивного показника внаслідок ідіопатичного та післяопераційного гіпотиреозу має позитивну тенденцію. Інтенсивні показники визнаних інвалідами внаслідок післяопераційного гіпотиреозу значно покращились. Так, за період 2013–2015 років інтенсивний показник вірогідно зменшився з 0,99 до 0,74 ($p < 0,05$) (табл. 1).

Динаміка показника первинно визнаних інвалідами внаслідок ідіопатичного гіпотиреозу має позитивну спрямованість. Так, за 2013–2015 рр. інтенсивний показник зменшився з 0,61 до 0,46 (табл. 2).

Із загальної кількості оглянутих хворих на післяопераційний гіпотиреоз у 2015 р. 57,8 % були визнані інвалідами (проти 94,2 % у 2013 р.). Серед хворих з ідіопатичним гіпотиреозом ці показники становили: 94,1 % (у 2013 р.) проти 98,3 % (у 2015 р.). Звертає на себе увагу значне зменшення в динаміці частки хворих, які були не визнані інвалідами внаслідок післяопераційного гіпотиреозу, — з 2,1 % (у 2013 р.) до 36,8 % (у 2015 р.) та деяке збільшення цієї категорії хворих у 2014 р. — до 3,5 %. Проте якщо при післяопераційному гіпотиреозі цей відсоток у 2014 р. незначно збільшився, то при ідіопатичному гіпотиреозі він, навпаки, зменшився до 1,4 % (2014 р.) проти 2,3 та 1,6 % (2013, 2015 рр.).

Крім того, з 2,3 до 1,4 % (у 2013 та 2014 рр. відповідно) зменшилась частка хворих з ідіопатичним гіпотиреозом, які, не будучи визнані інвалідами, отримали відсоток втрати професійної працездатності у зв'язку з професійним захворюванням. При післяопераційному гіпотиреозі цей показник становив в 2013 р. 0,71 % та значно зріс у 2015 р. — до 5,2 %.

Негативною тенденцією можна вважати зменшення кількості хворих з післяопераційним гіпотиреозом

Таблиця 1. Динаміка інтенсивного показника первинно та повторно оглянутих на МСЕК хворих з післяопераційним гіпотиреозом (на 10 000 дорослого населення)

Контингент	Загальна кількість		Роки								
			2013			2014			2015		
	Абс.	%	Абс.	Інт. пок.	%	Абс.	Інт. пок.	%	Абс.	Інт. пок.	%
Визнані	338	90,8	132	0,99	94,2	108	0,79	95,5	98	0,74	57,8
Не визнані	25	6,7	3	0,02	2,1	4	0,02	3,5	18	0,13	36,8
Встановлено відсоток	6	1,6	1	0,07	0,71	–	–	–	5	0,03	5,2
Продовжено л/н	3	0,80	2	0,01	1,42	–	–	–	1	0,007	0,81
Усього	372	100	138	1,0	100	112	0,83	100	122	0,93	100

Примітка: л/н — листок непрацездатності.

Таблиця 2. Динаміка інтенсивного показника первинно та повторно оглянутих на МСЕК хворих з ідіопатичним гіпотиреозом (на 10 000 дорослого населення)

Контингент	Загальна кількість		Роки								
			2013			2014			2015		
	Абс.	%	Абс.	Інт. пок.	%	Абс.	Інт. пок.	%	Абс.	Інт. пок.	%
Визнані	211	96,3	81	0,61	94,1	69	0,49	97,1	61	0,46	98,3
Не визнані	4	1,82	2	0,01	2,3	1	0,007	1,4	1	0,007	1,6
Встановлено відсоток	3	1,36	2	0,01	2,3	1	0,007	1,4	–	–	–
Продовжено л/н	1	0,45	1	0,07	1,1	–	–	–	–	–	–
Усього	219	100	86	0,64	100	71	0,52	100	62	0,47	100

зом, яким було продовжено лікування за лікарняним листком, — з 1,42 % (у 2013 р.) до 0,82 % (у 2015 р.), оскільки в більшості випадків продовження термінів тимчасової непрацездатності у МСЕК хворим із сприятливим клінічним і трудовим прогнозом і здійснення в цей період максимально можливих лікувально-відновних заходів зумовлює відновлення працездатності. Це в подальшому може сприяти зниженню рівня первинної інвалідності.

Натомість при ідіопатичному гіпотиреозі цей показник становив 1,1 % у 2013 р. та взагалі був відсутнім у 2014, 2015 рр.

Спостерігались деякі відмінності в накопиченні контингенту інвалідів унаслідок післяопераційного та ідіопатичного гіпотиреозу серед працездатного населення. Серед хворих з післяопераційним гіпотиреозом показник первинної інвалідності на 10 000 працездатного населення збільшився з 0,22 (в 2013 р.) до 0,31 (в 2015 р.), а показник набутої інвалідності, навпаки, зменшився — з 72,1 до 47,6 на 10 000 працездатного населення (табл. 3).

Отже, загальна динаміка показника первинної інвалідності серед працездатного населення вна-

слідок післяопераційного гіпотиреозу загалом мала негативну тенденцію, та значно краща динаміка спостерігається щодо показників набутої інвалідності.

При ідіопатичному гіпотиреозі показник первинної інвалідності на 10 000 працездатного населення зменшився з 0,09 (в 2013 р.) до 0,05 (в 2014 р.), а показник набутої інвалідності — з 0,53 до 0,37 на 10 000 працездатного населення (табл. 4).

Отже, зменшення як рівня первинної інвалідності, так і рівня загального контингенту інвалідів серед працездатного населення підкреслює позитивну динаміку зменшення інвалідності внаслідок ідіопатичного гіпотиреозу.

Негативним моментом є збільшення частки інвалідів другої групи: у структурі загального контингенту інвалідів вона збільшилась з 4,5 % в 2013 р. до 8,8 % в 2015 р. — при післяопераційному гіпотиреозі (табл. 5) та з 4,5 % у 2013 р. до 8,8 % в 2015 р. — при ідіопатичному гіпотиреозі (табл. 6).

Отримані результати свідчать про зниження рівня реабілітаційних заходів саме серед контингенту тяжких інвалідів.

Таблиця 3. Загальний рівень інвалідності внаслідок післяопераційного гіпотиреозу (на 10 000 працездатного населення)

Контингент	Загальна кількість		Роки								
			2013			2014			2015		
	Абс.	%	Абс.	Інт. пок.	%	Абс.	Інт. пок.	%	Абс.	Інт. пок.	%
Первинна інвалідність	113	34,1	30	0,22	21,4	42	0,30	38,1	41	0,31	36,9
Набута інвалідність	218	65,8	101	0,76	72,1	64	0,47	58,1	53	0,41	47,6
Усього	331	100	205	2,14	100	243		100	154	0,12	100

Таблиця 4. Загальний рівень інвалідності внаслідок ідіопатичного гіпотиреозу (на 10 000 працездатного населення)

Контингент	Загальна кількість		Роки								
			2013			2014			2015		
	Абс.	%	Абс.	Інт. пок.	%	Абс.	Інт. пок.	%	Абс.	Інт. пок.	%
Первинна інвалідність	32	14,8	13	0,09	13,8	7	0,05	9,9	12	0,09	19,3
Набута інвалідність	184	85,1	72	0,53	83,7	63	0,46	89,8	49	0,37	79
Усього	216	100	85	0,64	100	70	0,52	100	61	0,47	100

Таблиця 5. Рівень набутої інвалідності внаслідок післяопераційного гіпотиреозу залежно від групи інвалідності (загальний)

Група	Кількість	2013		2014		2015	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	—	—	—	—	—	—	—
II	23	6	4,5	8	7,3	9	8,8
III	320	126	95,4	101	92,6	93	91,1
Усього	343	132	100	109	100	102	100

Таблиця 6. Рівень набутої інвалідності внаслідок ідіопатичного гіпотиреозу залежно від групи інвалідності (загальний)

Група	Кількість	2013		2014		2015	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	1	1	1,2	—	—	—	—
II	28	12	14,8	9	12,8	7	11,4
III	203	68	83,9	61	87,1	54	88,5
Усього	232	81	100	70	100	61	100

При аналізі показників динаміки набутої інвалідності слід відзначити, що при післяопераційному гіпотиреозі значно зросла в 2015 р. порівняно з 2013–2014 рр. частка осіб, у яких відбулось збільшення тяжкості інвалідності (з 22,1 % — у 2013 р. та 28,1 % — у 2014 р. до 37,2 % — у 2015 р.) (табл. 7). Інтенсивний показник становив при цьому 0,23 та 0,33 відповідно.

При ідіопатичному гіпотиреозі цей показник дещо зменшився і становив 17,4 % (2013 р.) проти 16,4 % (2015 р.) (табл. 8). Незначно зменшився при цій патології інтенсивний показник часткової реабілітації, перебуваючи в межах від 0,04 до 0,03. При післяопераційному гіпотиреозі він становив у 2013–2015 рр. 0,04–0,01 відповідно.

Негативна динаміка показників реабілітації спостерігається при ідіопатичному гіпотиреозі: у 84,7 % випадків (в 2014 р.) проти 63 % випадків (в 2015 р.) група інвалідності не змінилася, крім того, зменшився відсоток інвалідів, яким проведена повна реабілітація — 3,4 % (2013 р.) проти 1,3 % (2015 р.). Натомість значно зріс цей показник при післяопераційному гіпотиреозі — 2,1 % (2013 р.) проти 14,4 % (2015 р.). Це свідчить про ефективне відновне лікування, використання всіх методів профілактики ускладнень та прогресування патології.

При післяопераційному гіпотиреозі, натомість, значно зменшився відсоток осіб, у яких залишилася незмінною група інвалідності (з 71,4 % в 2013 р. проти 46,6 % в 2015 р.), при цьому відсоток інвалідів, яким проведена повна реабілітація, збільшився з 2,1 до 14,4 % відповідно (табл. 7).

Обговорення

Враховуючи той факт, що показники повної та часткової реабілітації ідіопатичного гіпотиреозу мають негативну динаміку, основними принципами дій щодо цих інвалідів стає їх реабілітація, яка дозволить досягнути та підтримати оптимальний рівень їх самостійності та життєдіяльності. Досягнення цієї мети можливе при створенні системи медико-соціальної реабілітації інвалідів.

Ця система має за мету забезпечення умов для проведення комплексних заходів з реалізації індивідуальних програм реабілітації інвалідів, спрямованих на відновлення їх особистого та соціального статусу та інтеграцію в життя суспільства.

Створення системи медико-соціальної реабілітації інвалідів внаслідок гіпотиреозу має базуватись не тільки на характеристиці контингенту інвалідів, але й на даних про потребу інвалідів у різних видах реабілітації.

Висновки

1. Зниження показників первинної та набутої інвалідності внаслідок ідіопатичного гіпотиреозу за період 2013–2015 рр. є позитивною тенденцією і свідчить про достатнє проведення реабілітаційних заходів у хворих та інвалідів даного контингенту, однак інтенсивний показник первинної інвалідності має негативну динаміку.

2. Зменшення рівня загального контингенту інвалідів внаслідок післяопераційного гіпотиреозу серед працездатного населення також має позитивну динаміку, що свідчить як про достатнє проведення реабілітаційних заходів у хворих та інвалідів даного контингенту, так і про сучасний підхід оцінки життєдіяльності цих хворих працівниками МСЕК.

Таблиця 7. Динаміка набутої інвалідності внаслідок післяопераційного гіпотиреозу

Група	Кількість	Роки								
		2013			2014			2015		
		Абс.	Інт. пок.	%	Абс.	Інт. пок.	%	Абс.	Інт. пок.	%
Без змін	232	100	0,75	71,4	77	0,56	70	55	0,41	46,6
Збільшення тяжкості	106	31	0,23	22,1	31	0,22	28,1	44	0,33	37,2
Часткова реабілітація	10	6	0,04	4,2	2	0,01	1,8	2	0,01	1,6
Реабілітація	20	3	0,02	2,1	–	–	–	17	0,12	14,4
Усього	368	140	0,84	100	ПО	0,59	100	118	0,86	100

Таблиця 8. Динаміка набутої інвалідності внаслідок ідіопатичного гіпотиреозу

Група	Кількість	Роки								
		2013			2014			2015		
		Абс.	Інт. пок.	%	Абс.	Інт. пок.	%	Абс.	Інт. пок.	%
Без змін	169	62	0,46	72	61	0,44	84,7	46	0,35	63
Збільшення тяжкості	37	15	0,11	17,4	10	0,07	13,8	12	0,09	16,4
Часткова реабілітація	10	6	0,04	6,9	–	–	–	4	0,03	5,4
Реабілітація	5	3	0,02	3,4	1	0,007	1,3	1	0,007	1,3
Усього	221	86	0,64	100	72	0,52	100	63	0,55	100

3. Враховуючи той факт, що показники повної та часткової реабілітації при ідіопатичному гіпотиреозі залишаються низькими, основним принципом дій щодо інвалідів стає їх реабілітація.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Список літератури

1. Вернигородський В.С. Сучасна методика оцінки ступеня втрати працездатності та реабілітація хворих на гіпотиреоз: Методичні рекомендації / Вернигородський В.С., Фетісова Н.М., Вернигородська М.В. — Вінниця, 2011. — 28 с.

2. Паньків В.І. Синдром гіпотиреозу / Паньків В.І. // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2012. — № 5(45). — С. 136-148.

3. Петри А. Наглядная статистика в медицине: Пер. с англ. / Петри А., Себин К. — М.: ГЭОТАР-Мед., 2003. — 144 с.

4. Приступюк О.М. Гіпотиреоз: ушкодження органів і систем / Приступюк О.М. // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2011. — № 4(36). — С. 104-109.

5. Смирнова Ю.А. Медико-соціальна експертиза і реабілітація при гіпотиреозі з позиції сучасної тиреології / Смирнова Ю.А., Радикова Ю.Н., Кузнецова В.М. // Медико-соціальні проблеми інвалідності. — 2012. — № 4. — С. 31-34.

6. Юзвенко Т.Ю. Вплив гіпотиреозу на окремі ланки метаболізму, структури і функції серця за умов інсулінорезистентності / Юзвенко Т.Ю. // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2014. — № 4(60). — С. 31-35.

Отримано 22.08.16 ■

Вернигородский В.С., Власенко М.В., Фетисова Н.М., Вернигородская М.В., Костенко И.М., Мельничук Л.П.

Institute for the Rehabilitation of Disabled Persons of Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pyrohov, Vinnytsia, Ukraine
Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница

ДИНАМИКА ИНВАЛИДНОСТИ БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ В ВИННИЦКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2013–2015 гг.

Резюме. Актуальность. Гипотиреоз занимает одно из ведущих мест в структуре эндокринных заболеваний. Актуальность проблемы инвалидов вследствие гипотиреоза подчеркивается ростом не только первичной, но и хронической инвалидности.

Цель исследования: изучить особенности динамики первичной и общей инвалидности вследствие гипотиреоза. **Материалы и методы.** Исследовалась медико-экспертная документация 596 больных и инвалидов, в том числе 375 больных и инвалидов вследствие послеоперационного гипотиреоза (в том числе 113 человек, которые были направлены на медико-социальную экспертную комиссию (МСЭК) впервые, и 262 человек, проходивших очередное переосвидетельствование) и 221 больного и инвалида вследствие идиопатического гипотиреоза (в том числе 31 человека, направленного на МСЭК впервые, и 190 человек, проходивших очередное переосвидетельствование). Проведен анализ официальных статистических данных инва-

лидности вследствие гипотиреоза взрослого трудоспособного населения. **Результаты.** Динамика интенсивного показателя вследствие идиопатического и послеоперационного гипотиреоза имеет положительную тенденцию. Интенсивный показатель признанных инвалидами вследствие послеоперационного гипотиреоза значительно улучшился. Однако интенсивный показатель первичной инвалидности идиопатического гипотиреоза имеет отрицательную динамику. **Выводы.** Учитывая тот факт, что показатели полной и частичной реабилитации при идиопатическом гипотиреозе остаются низкими, основным принципом действий в отношении инвалидов становится их реабилитация. Рекомендуется внедрение в работу лечебно-профилактических учреждений комплекса реабилитационных мероприятий, восстановительное лечение в реабилитационных центрах и санаторно-курортных условиях.

Ключевые слова: гипотиреоз, инвалидность, реабилитация.

Vernigorodsky V.S., Vlasenko M.V., Fetisova N.M., Vernigorodskaya M.V., Kostenko I.M., Melnichuk L.P.

Institute for the Rehabilitation of Disabled Persons of Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pyrohov, Vinnytsia, Ukraine

Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pyrohov, Vinnytsia, Ukraine

DYNAMICS OF DISABILITY OF PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM IN VINNYTSIA REGION IN 2013–2015

Summary. Relevance. Hypothyroidism is on one of the leading places in the structure of endocrine diseases. The relevance of disability problem as a result of hypothyroidism emphasizes the growth of not only primary, but also chronic disability. **Objective:** to study the features of the dynamics of primary and total disability due to hypothyroidism. **Materials and methods.** We have studied medical expert records of 596 sick people and disabled persons, including 375 patients and persons with disability due to postoperative hypothyroidism (in particular 113 persons, who were directed to sociomedical assessment (SME) for the first time, and 262 individuals undergoing regular re-examination), and 221 sick people and persons with disability due to idiopathic hypothyroidism (in including 31 individuals, who were directed to SME for the first time, and 190 people undergoing regular re-examination). The

analysis of the official statistics on disability due to hypothyroidism among adult working population has been performed. **Results.** Dynamics of intensive index due to idiopathic and postoperative hypothyroidism has a positive trend. Intensive index of invalidity as a result of postoperative hypothyroidism has greatly improved. However, intensive rate of primary disability due to idiopathic hypothyroidism has negative trend. **Conclusion.** Given the fact that the performance of complete and partial rehabilitation in idiopathic hypothyroidism remains low, the basic principle of action in terms of disabled people becomes their rehabilitation. It is recommended to introduce into the work of health care institutions of a complex of rehabilitation measures, rehabilitation treatment in rehabilitation centers and sanatorium conditions.

Key words: hypothyroidism, disability, rehabilitation.

УДК 616.01/09:616.43

НИКБЕРГ І.І., м. Сідней, Австралія

ПЕРЕБУВАННЯ ХВОРОГО НА ДІАБЕТ У ЛІКАРНІ З ПРИВОДУ СУПУТНЬОГО ЗАХВОРЮВАННЯ (КОРЕКЦІЯ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ ТА ДЕЯКІ ІНШІ ПИТАННЯ)

Виникнення супутнього захворювання досить часто змушує хворого на цукровий діабет (ЦД) звертатись за медичною допомогою до багатопрофільного або спеціалізованого лікувального стаціонару. Зокрема, таке звернення зумовлене необхідністю складного оперативного втручання. Якщо в доінсулінову еру від такого втручання у хворих на ЦД хірурги зазвичай утримувались, то зараз наявність діабету в значній кількості випадків не є протипоказанням до виконання потрібної операції. У хірургічній практиці сформувались апробовані підходи до режиму введення інсуліну в передта післяопераційному періодах та безпосередньо в день операції. Однак у випадках госпіталізації хворих на ЦД виникає досить багато інших проблем, що порушують звичний повсякденний лікувально-профілактичний режим хворого та суттєво погіршують його компенсацію. До таких проблем належать, зокрема, такі:

1. У переважній більшості випадків розпорядок, прийнятний у лікувальному відділенні, до якого потрапляє хворий, суттєво відрізняється від звичного для нього. Це стосується раннього часу підйому та прибирання в палаті, відбору проб на аналіз та інших ранкових маніпуляцій, що переривають нічний сон. Останній може порушуватись також нічними відвідуваннями чергової медичної сестри та виконанням нею невідкладних спостережень та маніпуляцій, що стосуються як самого хворого, так і його сусідів по палаті.

2. Упродовж дня, не завжди у фіксований час, у тому числі в так звану тиху годину, хворих оглядають лікарі, виконуються дослідження та інші маніпуляції за межами палати, інколи у віддалених приміщеннях.

3. Режим харчування та кулінарні якості їжі, що пропонується хворому, у багатьох випадках не збігаються з тими, до яких він звик і які рекомендовані йому в повсякденному житті.

4. Пригнічений настрій та тривога притаманні хворому у зв'язку з перебуванням у лікарні, станом його здоров'я та прогнозом лікування. Слід зазначити, що винуватцем виникнення госпітальної та післягоспітальної депресії (а вона є однією із суттєвих причин декомпенсації ЦД) може бути й медичний персонал, що нехтує етико-деонтологічними вимогами до контакту з хворими.

Сукупність цих чи інших обставин є реальним фактором ризику, що негативно впливає на самопочуття хворого, сприяє виникненню в нього тривалих депресивних станів. Однак особливого практично значення серед подібних проблем для хворого на ЦД 1-го типу, безумовно, набувають труднощі, пов'язані з дотриманням необхідного режиму інсулінотерапії, що не може перериватися під час перебування в лікарні. По-перше, може статися, що в лікарні відсутній саме той вид інсуліну (інсулінів), який призначено хворому і який він повсякденно використовує. Може трапитися, що у відділенні немає прибору для невідкладного визначення рівня глюкози в крові. Іноді медичний персонал (особливо чергові маніпуляційні сестри) недостатньо обізнаний із методикою виконання ін'єкцій інсуліну, передін'єкційного контролю дози потрібного інсуліну, порушує час його введення, погано орієнтується щодо швидкого виведення хворого з гострого гіпо- або гіперглікемічного стану. У випадках термінової госпіталізації хворий не завжди має при собі все, що може невідкладно знадобитись йому під час перебування в лікарні.

Щоб запобігти несприятливим ситуаціям у подібних випадках, лікар, який постійно спостерігає за хворим на ЦД, повинен заздалегідь пояснити пацієнтові, що при його стані та в його віці може виникнути потреба в невідкладній або плановій госпіталізації, тому відповідну госпіталізацію слід сприймати спокійно. У переважній більшості випадків це приведе до позитивного результату, вилікування від супутнього захворювання та покращання перебігу ЦД. З метою зменшення проблем, що можуть виникнути у зв'язку з госпіталізацією, людина з діабетом має бути психологічно та матеріально підготовленою до неї. Важливою

Адреса для листування з автором:
Нікберг Ілля Ісайович
E-mail: inikberg@hotmail.com

© Нікберг І.І., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

складовою такої готовності є наявність госпітальної укладки. До її складу повинні входити:

1) загальні та медичні документи. До них належать: паспорт або інше ідентифікаційне посвідчення, супровідна медична довідка з анамнестичними та поточними відомостями про стан здоров'я пацієнта, перелік ліків, що використовуються, індивідуальні пенсійні та медико-страхові документи, імена та адреси (телефони) осіб, з якими слід контактувати медичному персоналу у випадках госпіталізації хворого;

2) прилад для контролю рівня глюкози в крові. Крім індивідуального глюкометра, слід мати тест-смужки до нього, запасні батарейки, прилад для проколювання шкіри, запасні ланцети до приладу, ватні тампони, спирт, дезінфікуючі серветки, записник для занотовування результатів вимірювання;

3) інсулін та засоби для його введення. Якщо немає впевненості в наявності в лікарні потрібного інсуліну (інсулінів), хворий повинен мати при собі принаймні 2–3-тижневий його запас. Залежно від того, чим користується хворий — шприцами-ручками або флаконами, крім інсуліну слід мати необхідну кількість змінних голок (для щоденного оновлення) та інсулінових шприців. Також потрібні малоформатні дезінфікуючі серветки або невеликий флакончик з розчином спирту та ватні тампони. Усе це слід тримати в пластмасовій коробочці й до госпіталізації зберігати в холодильнику;

4) інші ліки. Зазвичай хворий на ЦД, особливо в похилому віці, крім інсуліну, регулярно вживає низку ліків (цукрознижуючих, серцево-судинних, антацидів, протиалергічних, седативних та інших). Подібні ліки майже завжди є в кожному стаціонарі. Та про всяк випадок доцільно, щоб хворий мав при собі двотижневий запас ліків, які він вживає. Крім них, він повинен мати 1–2 упаковки препарату глюкагон для швидкого виведення з гострого гіпоглікемічного стану та цукерки-драже з глюкозою (придбати в аптеці);

5) засоби особистої гігієни. Мило, шампунь, лосьйон, зубна паста та зубна щітка, ополіскувач для порожнини рота (лістерин або інший), при користуванні зубними протезами — склянка або спеціальна коробочка (є в аптеках) для нічного їх зберігання, серветки для догляду за обличчям та руками, туалетний папір, захисна шапочка для волосся голови, ножиці, дзеркальце, для чоловіків — електрична бритва;

6) потрібний одяг (залежно від статі). Піжама, нічна сорочка, шкарпетки, легкий костюм (типу три-

ко), труси (2–3 пари), майки (2–3 пари), шкарпетки (2–3 пари), невеликий рушник, теплий домашній одяг (у зимовий час);

7) інше. Блокнот, ручка (олівець), папір для нотаток (10–15 аркушів), адресна телефонна книжка, мобільний телефон, термос, чашка, невелика тарілка, кишеньковий ніжик, чайна та столова ложки, столові серветки, якщо потрібні — невеличкий радіоприймач із навушниками, настільний невеличкий годинник, книга (журнали) для читання, окуляри.

Якщо хворий на діабет потрапляє у великий багатопрофільний стаціонар, у його штаті може бути спеціаліст-ендокринолог. У такому випадку (при ЦД 1-го типу — обов'язково) його слід підключити для регулярного спостереження за хворим та корекції інсулінотерапії. Взагалі треба мати на увазі недостатню обізнаність лікарів інших спеціальностей стосовно перебігу та лікування ЦД. У більшості випадків знання лікарів ґрунтуються на застарілій інформації з часів їх студентського навчання. Особливо це стосується хворих на ЦД 1-го типу в похилому віці. Оцінюючи глікемічний стан таких хворих, лікарі здебільшого орієнтуються на загальні нормативи й намагаються, щоб рівень цукру натще обов'язково був у межах 3,5–5,5 ммоль/л, а постпрандіальний не перевищував 7–8 ммоль/л. Між тим сучасними науковими даними та клінічними спостереженнями доведено, що інсулінозалежні хворі похилого віку з стажем захворювання 15–20 років і більше при таких показниках глікемії почувають себе погано, зокрема, у них часто спостерігаються загрозливі у такому віці поєднані гіпоглікемічні та гіпотонічні стани. Тому в таких хворих не слід прискіпливо намагатися знижувати рівень цукру до наведених вище показників. Придатною нормою для людей із ЦД похилого віку можна вважати рівень глюкози натще 6–7 ммоль/л, а постпрандіальний — 9–10 ммоль/л. З цього слід виходити й при визначенні режиму харчування та виведення хворого з гіпоглікемічного стану. Зазначимо, зокрема, що біля ліжка хворого на ЦД (особливо в нічний час) повинен знаходитись термос із теплою підсолодженою водою (чаєм), печиво.

Дотримання викладених вище рекомендацій сприятиме більш спокійному перебуванню хворого на ЦД у стаціонарі та більш ефективному його лікуванню.

Отримано 13.07.16 ■

УДК 616.391-053.2

DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78761

ПРОБЛЕМИ ДЕФІЦИТУ ТА НЕДОСТАТНОСТІ ВІТАМІНУ D В УКРАЇНСЬКІЙ ТА ПОРТУГАЛЬСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЯХ: ОСНОВНІ ПИТАННЯ

VITAMIN D DEFICIENCY AND INSUFFICIENCY IN UKRAINIAN AND PORTUGUESE POPULATION: KEY HIGHLIGHTS

21–22 червня 2016 року в м. Лісабон (Португалія) спільними зусиллями португальської та української асоціацій остеопорозу та особисто професором ендокринології Mário Rui Mascarenhas (медичний факультет Університету Лісабона, Santa Maria Hospital), президентом Португальського товариства остеопорозу та метаболічних захворювань кісток (SPODOM — Portuguese Society of Osteoporosis and Bone Metabolic Diseases) Ana Paula Barbosa та президентом українського підрозділу EVIDAS (European Vitamin D Association Scientific society), президентом Української асоціації остеопорозу професором В.В. Поворознюком була проведена Перша українсько-португальська конференція з питань остеопорозу. В рамках конференції відбулося міжнародне робоче засідання з питань дефіциту та недостатності вітаміну D. Українські та португальські науковці зібралися 23 червня 2016 року на базі Santa Maria Hospital (м. Лісабон, Португалія), щоб обговорити особливості впливу порушень статусу вітаміну D при різних супутніх захворюваннях та актуальні питання сучасної діагностики й лікування дефіциту та недостатності вітаміну D. На ключових питаннях, що розглядалися під час робочого засідання, ми зупинимося в цьому огляді.

The important event in life of Portuguese and Ukrainian divisions of EVIDAS (European Vitamin D Association Scientific society) took place on 23 of June, 2016 — the International Workshop on Vitamin D was held through the united efforts of Mário Rui Mascarenhas, Professor of Endocrinology at the Medical Faculty of the University of Lisbon, Professor Ana Paula Barbosa, President of the Portuguese Society of osteoporosis and metabolic bone diseases (SPODOM) and Professor Vladyslav Povoroznyuk, President of the Ukrainian division of EVIDAS, President of the Ukrainian Association of Osteoporosis. Ukrainian and Portuguese scientists, whose professional interest is focused on studying of vitamin D deficiency and insufficiency, gathered at the Santa Maria Hospital (Lisbon, Portugal) to exchange views on key highlights of the topic.

Дефіцит вітаміну D у пацієнтів із хронічними захворюваннями

Перша секція робочого засідання була присвячена обговоренню питань дефіциту вітаміну D в осіб із хронічними захворюваннями.

Paula Freitas (м. Порто, Португалія) відзначила, що зв'язок між дефіцитом вітаміну D і цукровим діабетом (ЦД) підтверджений результатами різних досліджень. Наприклад, у Nurses' Health Study (Pittas A.G. et al., 2006) продемонстрована позитивна роль вітаміну D і кальцію в зниженні ризику розвитку ЦД 2-го типу. Було встановлено, що жінки, які приймають понад 800 МО вітаміну D на добу, мають на 23 % нижчий ризик розвитку ЦД 2-го типу порівняно з жінками, які приймають менше від 200 МО вітаміну D на добу. Аналогічно у Women's Health study (Liu S. et al., 2005) прийом вітаміну D у дозі 511 МО на добу або більше асоціювався зі зниженням ризику розвитку ЦД 2-го типу на 27 % порівняно з прийомом 159 МО вітамі-

Vitamin D deficiency in adult patients with chronic diseases

The first module of workshop covered the relationship of vitamin D status and various chronic diseases.

Paula Freitas (Porto, Portugal) noted the link between vitamin D deficiency and diabetes mellitus (DM) and presented data of various studies on this topic. For example, in the Nurses' Health Study (Pittas A.G. et al., 2006) a potential beneficial role for both vitamin D and calcium intake in reducing the risk of type 2 diabetes had been suggested. It had been estimated, that women, who consumed more than 800 IU per day of vitamin D had 23 % lower risk for developing incident type 2 DM in comparing with women who consumed less than 200 IU per day. Similarly, in the Women's Health study (Liu S. et al., 2005) an intake of 511 IU per day or more of vitamin D had been associated with 27 % lower risk of de-



ну D на добу або менше. Y. Song at al. (2013) проаналізували дані 21 проспективного дослідження (загальна кількість пацієнтів — 76 220 осіб), у яких визначався ризик розвитку ЦД 2-го типу з урахуванням базового рівня 25(OH)D. Цей ризик був на 38% нижчим у вищому тертилі 25(OH)D порівняно з найнижчим тертилем. Лінійний аналіз показав, що підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові на 4 нг/мл асоціюється зі зниженням ризику ЦД 2-го типу на 4%. Ефективність терапії препаратами вітаміну D щодо рівня глікемії або розвитку ЦД 2-го типу продемонстровано в декількох дослідженнях. Під час клінічних випробувань, у які були включені особи з нормальною толерантністю до глюкози, препарат вітаміну D мав нейтральний вплив на рівень глікемії, у тому числі натще, і на резистентність до інсуліну й не впливав на розвиток ЦД 2-го типу. Потенційний ефект вітаміну D був більш вираженим в осіб з високим ризиком розвитку ЦД (Pittas A.G. et al., 2007). Проте в дослідженні M.B. Davidson et al. (2013) не було встановлено впливу високих доз вітаміну D на секрецію інсуліну, чутливість до інсуліну або розвитку ЦД у популяції з порушенням глікемії натще, толерантності до глюкози та низьким рівнем вітаміну D. У недавньому подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні (Al-Sofiani M.E., 2014) встановлено, що прийом препарату вітаміну D протягом 12 тижнів підвищує концентрацію вітаміну D у сироватці крові й покращує активність β -клітин в осіб з дефіцитом вітаміну D та ЦД 2-го типу без будь-якого вірогідного впливу на рівень HbA1c або чутливість до інсуліну.

Також у ряді досліджень описані ефекти вітаміну D на розвиток ЦД 1-го типу, як імуноопосередковані, так і безпосередній вплив на β -клітини. Поширеність ЦД 1-го типу обернено корелює з ультрафіолетовим випромінюванням, підтверджуючи, що низький рівень синтезу вітаміну D може мати важливе значення в патогенезі ЦД 1-го типу. Нестача вживання вітаміну D у дитячому віці

veloping type 2 DM compared with an intake of 159 IU per day or less. Y. Song at al. (2013) had included 21 prospective studies and a total of 76,220 participants and had calculated the risk of type 2 DM developing, according to 25(OH)D baseline level. There had been a 38% lower risk of type 2 DM developing in the highest tertile of 25(OH)D compared with the lowest tertile with little heterogeneity between studies. A linear analysis had shown that a 4 ng/ml increment in 25(OH)D levels was associated with 4% lower risk of type 2 DM. The effect of vitamin D supplementation on glycemia or type 2 DM incident had been reported in several trials with mixed results. In trials that had been included participants with normal glucose tolerance at baseline, vitamin D supplementation had a neutral effect on measures of glycemia, including fasting plasma glucose and insulin resistance and no effect on incident type 2 DM. The potential effect of vitamin D supplementation was more prominent among people with high risk of DM (Pittas A.G. et al., 2007). However, M.B. Davidson et al. (2013) had found no effect of high-dose vitamin D supplementation on insulin secretion, insulin sensitivity or incident DM in population with impaired fasting glycemia or impaired glucose tolerance and low vitamin D levels. In recent double-blind randomized clinical trial (Al-Sofiani M.E., 2014) it had been estimated that vitamin D repletion for 12 weeks increased serum vitamin D concentrations and improved β -cell activity in vitamin D deficient type 2 DM with no significant changes in HbA1c or insulin sensitivity.

Many effects of vitamin D on the pathophysiology of type 1 DM had been described, including changes in the immune-mediated destruction, but also the β -cell itself. It also had been reported that specific vitamin D polymorphism interacted with the HLADRB1 allele, which predisposed to type 1 DM. The prevalence of type 1 DM had been inversely correlated with ultraviolet radiation

асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ЦД 1-го типу в більш пізньому віці.

На закінчення Р. Freitas підкреслила, що впровадження в клінічну практику міжнародних керівництв щодо щоденного вживання невеликих доз вітаміну D (500–1000 МО) може сприяти зменшенню тягаря ЦД.

Секретар українського підрозділу EVIDAS д.м.н. Н.І. Балацька (Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, Український науковий центр проблем остеопорозу, м. Київ, Україна) у своїй доповіді підкреслила, що результати недавніх досліджень довели зв'язок дефіциту вітаміну D з деякими аутоімунними захворюваннями, у тому числі ревматоїдним артритом (РА), та навели результати дослідження зв'язку між рівнем 25(OH)D у сироватці крові й активністю захворювання в пацієнтів із РА. Основну групу становили 93 пацієнти віком від 27 до 80 років із загостренням РА, контрольну групу — 93 практично здорові особи. Результати дослідження продемонстрували, що тільки 7,6 % пацієнтів з РА мали нормальний рівень вітаміну D (30 нг/мл і вище). Недостатність вітаміну D (21–29 нг/мл) діагностовано в 37,6 %, дефіцит вітаміну D (нижче від 20 нг/мл) — у 54,8 % хворих, тяжкий дефіцит вітаміну D мали 13,98 % пацієнтів з РА. Дефіцит вітаміну D збільшує ризик високої активності РА в три рази (OR = 3,00; 95% ДІ 1,01–8,86; $p < 0,05$). Також встановлено, що рівень 25(OH)D у сироватці крові негативно корелював зі швидкістю осідання еритроцитів, рівнем С-реактивного білка, гемоглобіну й індексом DAS28. Отже, дефіцит вітаміну D може бути важливим фактором у наростанні ступеня тяжкості РА. Препарати вітаміну D можуть бути корисними для зниження активності захворювання в пацієнтів із РА.

Взаємозв'язок між субклінічним і клінічним гіпертиреозом, рівнем вітаміну D і змінами мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) був темою доповіді професора **В.І. Паньківа (Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна)**. Професор В.І. Паньків зазначив, що тяжкість гіпертиреозу корелює зі зниженням МЩКТ та збільшенням ризику переломів, найвищий ризик переломів мають жінки віком понад 65 років з рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) менше від 0,1. Проте нормалізація функції щитоподібної залози сприяє процесу відновлення кісткової маси. Субклінічний гіпертиреоз достатньо поширений, він зустрічається у 24 % осіб, старших за 60 років, які отримують замісну терапію левотироксином, і зумовлює додаткову втрату кісткової маси на 1 % за рік. У пацієнтів з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози рівень вітаміну D у сироватці нижчий, ніж у популяції в цілому.

Було проведено кілька досліджень статусу вітаміну D у хворих із субклінічним і клінічним гіпертиреозом. Професор В.І. Паньків навів результати дослідження рівня вітаміну D у 80 жінок репродуктивного віку із субклінічним і клінічним гіпертиреозом і його можливого впливу на прогресування захворювання. Рівень вітаміну D ($14,9 \pm 1,8$ нг/мл) був вірогідно нижчим у пацієнтів з дифузним токсичним зобом у стані суб- і декомпенсації порівняно з групою жінок з дифузним токсичним зобом

and altitude, suggesting that low vitamin D synthesis might be important in the pathogenesis of type 1 DM. Lack of vitamin D supplementation in infancy had been associated with increased risk of type 1 DM later in life.

In the conclusion P. Freitas accented, that applying international guidelines on vitamin D supplementation using in small daily doses of vitamin D (500–1000 IU) might contribute to reduce the burden of diabetes by preventing vitamin D deficiency.

The secretary of Ukrainian division of EVIDAS Natalya Balatska (D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Ukrainian scientific center of osteoporosis, Kyiv, Ukraine) in her report emphasized that recent studies had proved the relationship between vitamin D deficiency and several autoimmune disorders, including rheumatoid arthritis (RA). N. Balatska presented data of studying the associations between serum level of 25(OH)D and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. 93 patients aged 27 to 80 yrs with exacerbation of RA had been examined. Control group had consisted of 93 practically healthy persons. It had been estimated that only 7.6 % of patients with RA had normal blood level of vitamin D (30 ng/ml and over). Vitamin D insufficiency (21–29 ng/ml) had taken place in 37.6 %, vitamin D deficiency (lower than 20 ng/ml) — in 54.8 % of patients and 13.98 % subjects with RA had severe vitamin D deficiency. The risk of a high RA activity had significantly increased when the level of 25(OH)D had been lower than 20 ng/ml (OR = 3.00; 95% CI 1.01–8.86; $p < 0.05$). Also 25(OH)D had been associated with erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, Hb level and DAS-28 index. So, vitamin D deficiency could be important factor in worsening of RA. And vitamin D supplementation might be useful for improving disease activity in patients with RA.

Association between subclinical and overt hyperthyroidism, vitamin D and bone mineral density (BMD) changes were in focus of report of **Volodymyr Pankiv, Professor of Endocrinology at the Ukrainian Scientific Centre of Endocrine Surgery (Kyiv, Ukraine)**. Prof. V. Pankiv noted, that the severity of hyperthyroidism correlated with the decrease in BMD and the increase in fracture risk; women over 65 years old with a TSH < 0.1 had the greatest fracture risk. Nevertheless, normalizing thyroid function alone was able to effect some reversal of bone loss. Also Prof. V. Pankiv mentioned, that subclinical hyperthyroidism was surprisingly prevalent, and took place in up to 24 % of those over age 60 who received thyroxine replacement. Subclinical hyperthyroidism contributed to an estimated additional 1 % bone loss per year in those individuals. Patients with thyroid autoimmune diseases had lower blood level of vitamin D by comparison to a general population. However, there were few studies examining vitamin D status in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. Prof. V. Pankiv presented study results of vitamin D blood level in 80 patients of reproductive age with subclinical and overt hyperthyroidism and its' possible influence on disease progression. Vitamin D level (14.9 ± 1.8 ng/ml) had been significant-

у стані компенсації ($21,2 \pm 2,4$ нг/мл) і контрольною групою ($23,9 \pm 2,7$ нг/мл). Результати кореляційного аналізу свідчили про наявність у хворих на дифузний токсичний зоб у стані суб- і декомпенсації вірогідного негативного взаємозв'язку між рівнем вітаміну D і рівнем антитіл до рецептора тиреотропного гормону ($r = -0,47$; $p < 0,05$). Зниження МЩКТ було зареєстроване в 52,7 % хворих із синдромом гіпертиреозу, у тому числі остеопенія — у 40 % і остеопороз — у 12,7 %. Основним фактором, що призвів до зниження МЩКТ у хворих з синдромом гіпертиреозу, була надмірна продукція гормонів щитоподібної залози, а також застосування супресивних доз левотироксину. Був зроблений висновок, що рівень вітаміну D у сироватці крові залежить від ступеня компенсації гіпертиреозу. Встановлена вірогідна асоціація між рівнем 25(OH)D і рівнем антитіл до рецептора ТТГ у групі пацієнтів з некомпенсованим тиреотоксикозом.

Manuel Bicho (м. Лісабон, Португалія) розповів про роль дефіциту вітаміну D у розвитку серцево-судинних захворювань. Він підкреслив, що нормальний статус вітаміну D сприяє зниженню систолічного артеріального тиску, резистентності судин, товщини інтими артерії й рівня загального холестерину, підвищенню секреції інсуліну/чутливості до нього, а також зменшенню запальних цитокінів. Також у доповіді М. Bicho було розглянуто деякі потенційні механізми впливу дефіциту вітаміну D на розвиток серцево-судинних захворювань.

Luis Costa (м. Лісабон, Португалія) у своїй доповіді приділив увагу питанням дефіциту вітаміну D у хворих на рак. Він зазначив, що вітамін D має потенційний протипухлинний ефект, який реалізується опосередковано через вітамін-D-рецептори (VDR) шляхом промоції диференціювання клітин та апоптозу, пригнічення проліферації клітин, ангиогенезу та інвазії пухлинних клітин. Було доведено, що наявність VDR у пухлинах простати асоціювалася зі зменшеним ризиком смертності від раку, що вказує на роль вітаміну D у прогресуванні раку простати (Hendrickson W. et al., 2011). Метааналіз опублікованих рандомізованих контрольованих досліджень показав, що використання препаратів вітаміну D сприяє зниженню загальної смертності від раку, але не впливає на захворюваність (Keum N., 2014). Ці дані свідчать про те, що застосування препаратів вітаміну D може бути актуальним для покращання виживання пацієнтів зі злоякісними пухлинами.

Володимир Новошицький (Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна) навів результати дослідження рівня вітаміну D у хворих на пародонтит. У цьому дослідженні концентрацію 25(OH)D в сироватці крові визначали у 198 хворих на генералізований пародонтит. Вивчали вік-зумовлену втрату зубів залежно від рівня вітаміну D. Гіповітаміноз D реєстрували в 73,7 % хворих на пародонтит. Не спостерігалось вірогідної різниці між рівнем 25(OH) D у сироватці крові у пацієнтів з тяжким пародонтитом і пародонтитом середньої тяжкості. Результатами дослідження виявлено вірогідно вищі показники втрати зубів з віком у хворих на пародонтит, які мали дефіцит або недостатність вітаміну D.

ly lower in patients with diffuse toxic goiter in the state of sub- and decompensation, comparatively with the group of women with diffuse toxic goiter in the state of stable thyrotoxicosis compensation (21.2 ± 2.4 ng/ml) and control group (23.9 ± 2.7 ng/ml). The results of correlation analysis had testified the presence in patients with diffuse toxic goiter in the state of thyrotoxicosis sub- and decompensation significant negative connection between vitamin D range and level of thyrotropin receptor antibodies ($r = -0.47$; $p < 0.05$). Frequency of BMD disorders in patients with thyrotoxicosis syndrome had been 52.7 %, including osteopenia in 40 % and osteoporosis in 12.7 %. A basic factor that had resulted in the decline of BMD in patients with thyrotoxicosis syndrome had been excessive products of thyroid hormones, and also TSH-suppressive doses of levothyroxine. It was concluded, that the vitamin D blood level depended on the degree of thyrotoxicosis compensation. Significant association between 25(OH)D range and level of thyrotropin receptor antibodies had been established in the group of patients with an uncompensated thyrotoxicosis.

Manuel Bicho (Lisbon, Portugal) told about role of vitamin D deficiency in cardiovascular diseases. He emphasized, that normal vitamin D status played role in lowering of systolic blood pressure, vascular resistance, arterial intima thickness and total cholesterol level, in increasing of insulin secretion/sensitivity and in decreasing of inflammatory cytokines. Also M. Bicho characterized some potential mechanisms through which vitamin D deficiency might affect cardiovascular diseases.

Luis Costa (Lisbon, Portugal) told about vitamin D deficiency in patients with cancer. He noted that vitamin D had potential anticancer effects mediated through the vitamin D receptor (VDR) by promotion of cell differentiation and apoptosis, inhibition of cellular proliferation, inhibition of angiogenesis and inhibition of tumor cell invasion. It had been proved that high VDR expression in prostate tumors was associated with a reduced risk of lethal cancer, suggesting a role of the vitamin D pathway in prostate cancer progression (Hendrickson W. et al., 2011). A meta-analysis of published randomized controlled trials had shown that vitamin D supplementation consistently decreased total cancer mortality but not incidence (Keum N., 2014). That data suggested that vitamin D might be more relevant for survival.

Volodymyr Novoshytsky (Department of dentistry, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education MH of Ukraine, Kyiv, Ukraine) presented study results of vitamin D level in patients with chronic periodontitis (CHP). Serum concentration of 25(OH)D had been examined in 198 patients with CHP. Tooth loss age depending on the level of vitamin D had been evaluated in patients with CHP. Deficiency and insufficiency of vitamin D had been found in 73.7 % patients with chronic periodontitis. No significant correlation between vitamin D levels in patients with severe and moderate periodontitis had been observed. The significant correlation between tooth loss and age in patients with CHP that had vitamin D deficiency and insufficiency had been estimated.

Статус вітаміну D в українській та португальській популяціях

Поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D у населення України була темою доповіді керівника українського підрозділу EVIDAS професора В.В. Поворознюка (Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, Український науковий центр проблем остеопорозу, м. Київ, Україна). Дослідження статусу вітаміну D в українській популяції складалося з двох етапів. На першому етапі в 1575 осіб із різних регіонів України визначали рівні 25(OH)D, паратгормону та МШКТ. Дефіцит вітаміну D (нижче від 20 нг/мл) діагностовано у 81,8 % осіб, недостатність вітаміну D (21–29 нг/мл) — у 13,6 %. Нормальний рівень вітаміну D (30 нг/мл і більше) мали лише 4,6 % осіб. Вторинний гіпертиреоз встановлено в 11,9 % учасників дослідження. Найнижчий рівень 25(OH)D у сироватці крові реєструвався в осіб 80–89 років. Жителі Південного регіону України мали найвищий середній рівень вітаміну D, а найнижчий рівень вітаміну D було встановлено в мешканців Західного регіону України. На другому етапі дослідження вивчали статус вітаміну D у 300 практично здорових дітей віком 10–18 років із різних регіонів України. Дослідження проводилося в жовтні та листопаді (таким чином був виключений вплив сезонних чинників на рівень 25(OH)D у сироватці крові). Дефіцит вітаміну D встановлено в 92,2 % обстежених дітей, недостатність вітаміну D — у 6,4 %. Нормальний рівень 25(OH)D визначався в 1,4 % дітей. Найбільш високу поширеність дефіциту вітаміну D у дітей (91,5 %) визначено в Західному регіоні України.

Професор В.В. Поворознюк відзначив, що висока поширеність дефіциту вітаміну D в українській популяції є стимулом для лікарів щодо пошуку ефективних методів його лікування та профілактики. Одним із способів корекції й профілактики дефіциту та недостатності вітаміну D є вживання фортифікованих продуктів харчування, наприклад, було впроваджено випічку хліба з високим вмістом клітковини та концентрацією холекальциферолу 25 μg на 277 г продукту.

Ще одним питанням, що розглядалося в доповіді професора В.В. Поворознюка, були зміни з боку скелетних м'язів залежно від рівня вітаміну D у жінок різного віку. Професор В.В. Поворознюк підкреслив, що дефіцит і недостатність вітаміну D є одним із факторів розвитку саркопенії — геріатричного синдрому, що характеризується прогресуючою та генералізованою втратою м'язової маси та сили. Рівень вітаміну D знижується з віком, синтез вітаміну D у шкірі в осіб літнього віку є в чотири рази нижчим порівняно з особами молодого віку. В епідеміологічному дослідженні у 18 країнах, розташованих на різних широтах, оцінювали рівень 25(OH) у жінок у постменопаузальному періоді. Результати продемонстрували низькі концентрації 25(OH)D у 64 % учасників дослідження з різних країн світу (Hilger J. et al., 2014). Використання препаратів вітаміну D у жінок у постменопаузальному періоді є ефективним засобом профілактики саркопенії та важливим для збільшення м'язової сили й контролю прогресування втрати м'язової маси (Cangussu L.M. et al., 2015).

Професор В. Поворознюк ознайомив слухачів із результатами двох українських досліджень — дослідження

Vitamin D status in Ukrainian and Portuguese population

The prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in Ukrainian population was presented in the report of Prof. Vladyslav Povoroznyuk (D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Ukrainian scientific center of osteoporosis, Kyiv, Ukraine). The study of vitamin D status in Ukrainian population had consisted of two stages. On the first stage the 25(OH)D, iPTH levels and BMD had been examined in 1575 people from different regions of Ukraine. The vitamin D deficiency (lower than 20 ng/ml) was determined in 81.8 % of people, vitamin D insufficiency (21–29 ng/ml) — in 13.6 %. Normal blood level of vitamin D (30 ng/ml and over) had only 4.6 %. Secondary hyperthyroidism was determined in 11.9 % of population. The highest levels of vitamin D were in age group of 20–34 yrs, the lowest one — in age group of 35–44 yrs. In people aged over 50 yrs highest levels of vitamin D were in age group of 50–59 yrs and the lowest — in 80–89 yrs. The residents of southern region of Ukraine had the highest mean level of vitamin D, and the lowest one had been determined in people from western part of the country. On the second stage of the study 300 particularly healthy children aged 10–18 yrs from different regions of Ukraine had been observed during October and November (so, the influence of seasonal factors on 25(OH)D levels had been excluded). The prevalence of vitamin D deficiency was determined in 92.2 % of examined children, the vitamin D insufficiency — in 6.4 %. 1.4 % of children had the normal blood level of 25(OH)D. The highest prevalence of vitamin D deficiency in children (91.5 %) was determined in western part of Ukraine. Prof. V. Povoroznyuk concluded that high prevalence of vitamin D deficiency in Ukrainian population stimulated doctors to search for the effective methods of treatment and further prophylaxis of the disorder. And one of the way of the correction and prophylaxis of vitamin D deficiency and insufficiency was the using of fortified food, for example, the backing of high-fiber bread with a cholecalciferol concentration of 25 μg per 277 g had been developed.

Skeletal muscle changes depending on vitamin D level in women of various ages was another highlight of the report. It had been noted that vitamin D deficiency and insufficiency was one of the factors that lead to sarcopenia — the geriatric syndrome characterized by the progressive and generalized loss of muscle mass, strength and performance. Vitamin D levels declined with age and cutaneous vitamin D levels were up to four times lower in older compared with younger individuals. An epidemiological study in 18 countries located at different latitudes had been evaluated 25(OH)D concentration in postmenopausal women and in result had been observed low concentrations almost throughout the planet. 64 % of the participants had inadequate concentrations (Hilger J. et al., 2014). Vitamin D supplementation alone in postmenopausal women was an expressive protective factor against the occurrence of sarcopenia, permitting an important increase in muscle strength and control of

стану скелетних м'язів і рівня вітаміну D у жінок різного віку й дослідження ролі вітаміну D і фізичних вправ у корекції вікових змін скелетних м'язів у жінок у постменопаузальному періоді. У першому дослідженні брали участь 122 здорові жінки віком 20–83 роки. Згідно з геронтологічною класифікацією обстежені жінки були розподілені на групи: молодий вік — до 44 років ($n = 35$), середній вік — 45–59 років ($n = 26$), літній вік — 60–74 роки ($n = 44$), старечий вік — 75–89 років ($n = 17$). В усіх учасників дослідження оцінювали показники знежиреної маси всього тіла, верхніх і нижніх кінцівок, а також силу скелетних м'язів, функціональний стан скелетних м'язів і рівень 25(OH)D. Була встановлена вірогідна кореляція між показниками знежиреної маси тіла та рівнями 25(OH)D у сироватці крові у жінок середнього віку, а також вірогідна кореляція між функціональним станом скелетних м'язів і рівнем 25(OH)D у жінок літнього віку.

У другому дослідженні брали участь 38 жінок у постменопаузальному періоді віком 53–82 роки (середній вік — $67,00 \pm 7,08$ року, середній зріст — $160,31 \pm 6,83$ см, середня маса тіла — $63,25 \pm 8,59$ кг, індекс маси тіла — $24,62 \pm 3,09$ кг/м²), які не мали системних захворювань і не приймали будь-яких ліків, що впливають на кістковий і м'язовий метаболізм. Усі жінки були розподілені на контрольну групу ($n = 10$), групу, у якій призначалася індивідуальна терапія препаратом вітаміну D ($n = 11$), і групу жінок, яким призначалися індивідуальна терапія препаратом вітаміну D та програма лікувальної фізкультури (ЛФК) OTAGO протягом 12 місяців ($n = 17$). Було встановлено, що використання індивідуальної терапії препаратом вітаміну D разом з програмою ЛФК OTAGO протягом 12 місяців значно покращує щоденну активність, м'язову силу, якість життя й знижує частоту падіння в жінок у постменопаузальному періоді. Необхідне подальше проведення рандомізованих контрольованих досліджень із більш тривалим періодом спостереження для оцінки профілю безпеки вітаміну D, перш ніж він буде рекомендований як засіб для лікування саркопенії в клінічній практиці.

Luis Raposo (м. Порто, Португалія) розповів про ситуацію з гіповітамінозом D у Португалії (дослідження PORMETS). Він підкреслив, що частота гіповітамінозу D становить 85,6 %, і вона вища в осіб з надмірною масою тіла та малорухливим способом життя, особливо в період із грудня по травень. Кореляція між рівнями паратгормону і 25(OH)D є невірогідною. Середній рівень 25(OH)D (14,11 нг/мл) у португальській популяції є відносно низьким порівняно з цим показником в інших країнах Європи та серед населення в усьому світі. Незважаючи на те, що в деяких європейських країнах впроваджені національні рекомендації щодо використання препаратів вітаміну D і фортифікації продуктів, у Португалії такі заходи офіційно не затверджені на національному рівні. Для дорослих препарати вітаміну D (у дозі 700–800 МО/добу) рекомендовані тільки особам літнього віку (старше від 65 років) і пацієнтам з остеопорозом, остеопенією та високим ризиком розвитку остеопорозу.

Кореляцію між рівнем вітаміну D у сироватці крові, МЩКТ і показником якості трабекулярної кісткової тканини (TBS) у чоловіків було розглянуто в доповіді професора **Mário Rui Mascarenhas (медичний факультет Лісабонського**

the progressive loss of lean mass (Cangussu L.M. et al., 2015). Prof. V. Povoroznyuk presented data of two Ukrainian studies — the evaluation of skeletal muscle and vitamin D level in women of various ages and the investigation of role of vitamin D and exercises in correction of age-related skeletal muscle changes in postmenopausal women. The first study had involved 122 healthy women aged 20–83 years. According to the gerontological classification, the examined women had been divided into groups: younger — up to 44 years ($n = 35$), middle — 45–59 years old ($n = 26$), older — 60–74 years ($n = 44$), senile age — 75–89 years ($n = 17$). Lean mass of the total body, upper and lower extremities, as well as strength of skeletal muscle, functional capacity of skeletal muscle and the level of 25(OH)D had been evaluated in all studying groups. A significant correlation between parameters of lean mass and the level of 25(OH)D in women of middle age had been determined. Also a significant correlation between the skeletal muscle functionality and level of 25(OH)D in women of older age had been found. The second study had involved 38 postmenopausal women aged 53–82 years (mean age — 67.00 ± 7.08 yrs; mean height — 160.31 ± 6.83 cm; mean weight — 63.25 ± 8.59 kg, body mass index — 24.62 ± 3.09 kg/m²), who were free of systemic disorders and did not take any medications known to affect skeletal and muscle metabolism. All women had been divided into the control group ($n = 10$), group of women who took an individually-targeted vitamin D therapy ($n = 11$) and group of women who took an individually-targeted vitamin D therapy and OTAGO Exercise Programme during 12 months ($n = 17$). It had been determined that using individually-targeted vitamin D therapy and OTAGO Exercise Programme during 12 months significantly improved daily activity, muscle strength, quality of life and reduced fall frequency in postmenopausal women. Further large randomized controlled trials were required with a longer follow-up period in order to assess the safety profile of vitamin D supplementation in younger and older people before it would be recommended as a treatment for sarcopenia in clinical practice.

Luis Raposo (Porto, Portugal) told about prevalence of hypovitaminosis D in Portugal (PORMETS study). He emphasized that hypovitaminosis D was very prevalent (85.6 %), and the prevalence was higher in overweight people with sedentary lifestyle, particularly in the period December — May. The correlation between PHT and 25(OH)D was weak and not statistical significant. Mean 25(OH)D level (14.11 ng/ml) was relatively low in comparing with other European and worldwide population. Although several European countries had adopted measures at national level to vitamin D supplementation and fortification, there was no legislation in Portugal about food fortification. Vitamin D supplementation (700–800 UI/day) in adults was only recommended in the elderly (over 65 yrs) and for subjects with osteoporosis, osteopenia or at major risk of osteoporosis.

The correlation between vitamin D blood level, bone mineral density (BMD) and trabecular bone score (TBS)

університету, **Santa Maria Hospital, м. Лісабон, Португалія**). У дослідження були включені 56 дорослих чоловіків без хронічних захворювань, що впливають на кісткову масу. У них визначалися рівні 25(OH)D, паратгормону й остеокальцину в сироватці крові, МЩКТ на рівні L1-L4, загальна жирова та знежирена маса тіла й показник TBSL1-L4. Дефіцит вітаміну D встановлено в 55,3 % чоловіків, недостатність — у 30,4 %, і тільки 14,3 % чоловіків мали нормальний статус вітаміну D. Було встановлено вірогідну кореляцію 25(OH)D з масою тіла, МЩКТ, загальною жировою масою й показником TBSL1-L4. Чоловіки з дефіцитом вітаміну D мали більш високу масу тіла й більш низькі показники TBS порівняно з чоловіками з недостатністю та нормальним рівнем вітаміну D. Був зроблений висновок, що рівень 25(OH)D у сироватці крові впливає на якість кісткової тканини, яка визначається за показником TBS. У чоловіків з низьким рівнем 25(OH)D може бути гірша якість кісткової тканини, і, можливо, рівень паратгормону теж негативно впливає на якість кісткової тканини. Необхідні подальші дослідження з більшим числом учасників, і, можливо, необхідно проводити дослідження також у чоловіків з остеомалациєю.

Професор Ана Паула Барбоза (університетська ендокринологічна клініка Лісабонського університету, відділення ендокринології, цукрового діабету та метаболізму, Santa Maria Hospital, м. Лісабон, Португалія) ознайомила присутніх з попередніми результатами дослідження зміни рівня вітаміну D у сироватці крові протягом літнього та зимового періодів в осіб молодого віку в Португалії. У 268 здорових дорослих осіб (190 жінок, 78 чоловіків) віком від 18 до 35 років у зимовий та літній періоди року в крові натше вимірювали рівні 25(OH)D, паратгормону, кальцію, фосфору, показники функції печінки та нирок, рівні ТТГ і інших гормонів. Було встановлено вірогідну варіабельність показників 25(OH)D та ПТГ між зимовим та літнім сезонами. Крім того, середній рівень 25(OH)D був відносно низьким, це дає можливість припустити, що багато осіб молодого віку мають дефіцит або недостатність вітаміну D, наприклад, як це описано в інших країнах Південної Європи.

Лікування дефіциту та недостатності вітаміну D

Секретар українського підрозділу EVIDAS д.м.н. Н.І. Балацька (Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, Український науковий центр проблем остеопорозу, м. Київ, Україна) докладно зупинилася на питаннях лікування порушень статусу вітаміну D. У практичних рекомендаціях з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D для населення країн Центральної Європи зазначено:

- у разі дефіциту вітаміну D (рівень 25(OH)D нижче від 20 нг/мл) рекомендовані терапевтичні дози вітаміну D;
- у разі субоптимального рівня вітаміну D (21–29 нг/мл) рекомендоване помірне збільшення добової дози вітаміну D;
- у разі нормального рівня вітаміну D (30–49 нг/мл) схеми призначення й дози препаратів вітаміну D слід зберегти незмінними;
- у разі високого рівня вітаміну D (50–100 нг/мл) дози препаратів можна не змінювати при нижньому рівні та помірно знизити при вказаній верхній межі;

in men were in focus of the report of **Prof. Mário Rui Mascarenhas (Medical Faculty of the University of Lisbon, Santa Maria Hospital, Lisbon, Portugal)**. 56 normal adult men without chronic diseases, influencing on the bone mass, had been included in the study. The measurement of the 25(OH)D, iPTH and osteocalcin blood levels had been conducted as well as BMD at the L1-L4, total fat and lean body masses had been determined by DXA and TBS at the L1-L4 had been evaluated. Vitamin D deficiency had been estimated in 55.3 % of men, vitamin D insufficiency took place in 30.4 %, and only 14.3 % had normal vitamin D status. Significant 25(OH)D serum levels correlations with weight, BMD, total fat body mass and TBS (L1-L4) had been found. Men with vitamin D deficiency had higher weight and lower TBS in comparison with groups of insufficiency and normal vitamin D status. It was concluded that blood level of 25(OH)D played an important role on the bone quality accessed by TBS, as normal men with low 25(OH)D might have worse bone quality and it was possible that PTH might also act negatively in the bone quality. Prof. M.R. Mascarenhas noted that further studies were needed on a larger cohort and it might be worth to investigate also men with osteomalacia.

Prof. Ana Paula Barbosa (Endocrinology University Clinic of the University of Lisbon, Endocrinology, Diabetes and Metabolism Department, Santa Maria Hospital, Lisbon, Portugal) presented preliminary results of study the variation of vitamin D blood levels through summer and winter in a Portuguese young adult population. In 268 healthy adults (190 women, 78 men), aged 18 to 35 years, fasting blood had been taken to measure 25(OH)D, iPTH, calcium, phosphorus, liver and renal functions, TSH and other hormones, in summer and in winter. Significant variations summer/winter of both 25(OH)D and iPTH blood levels had been found. Also, the means of 25(OH)D had been relatively low, suggesting that many young adults had deficiency/insufficiency of vitamin D, such as it was described in other south European countries.

Therapy of vitamin D deficiency and insufficiency

Natalya Balatska (Kyiv, Ukraine) paid attention to the treatment of vitamin D status abnormalities. It had been noticed, that according to Practical guidelines for supplementation of vitamin D and treatment of deficits in Central Europe recommended vitamin D intakes in general population and groups being at risk of vitamin D deficiency were:

- in case of vitamin D deficiency (25(OH)D level less than 20 ng/ml) — therapeutic doses;
- in case of suboptimal vitamin D level (21–29 ng/ml) — moderate increasing of vitamin D daily dose;
- in case of adequate vitamin D status (30–49 ng/ml) — the supplementation scheme and dose should be maintained;
- in case of high vitamin D supply (50–100 ng/ml) — the supplementation dose can be maintained for lower concentrations of this range or moderately decreased for higher concentrations;

— у разі високого рівня вітаміну D, що спричиняє ризик щодо загальних порушень здоров'я (100–200 нг/мл), необхідне зменшення дози препарату вітаміну D до досягнення цільового рівня 25(OH)D;

— у разі токсичного рівня вітаміну D (понад 200 нг/мл) необхідне припинення прийому препарату вітаміну D до отримання цільового рівня 25(OH)D; такі особи, можливо, потребують конкретного медичного втручання для корекції токсичних ефектів вітаміну D.

Рекомендовані терапевтичні дози для пацієнтів з підтвердженим дефіцитом вітаміну D становлять 7000–10000 МО/добу (175–250 мкг/добу) залежно від маси тіла, або 50000 МО/тиждень (1250 мкг/тиждень). Рекомендована тривалість лікування становить 1–3 місяці. Рекомендовані підтримуючі дози: 800–2000 МО/добу (20,0–50,0 мкг/добу) залежно від маси тіла призначаються в період з вересня по квітень; 800–2000 МО/добу (20,0–50,0 мкг/добу) залежно від маси тіла рекомендовані протягом усього року, якщо не було забезпечено достатнього синтезу вітаміну D шкірою протягом літа; особам літнього віку (65 років і старше) рекомендований прийом вітаміну D у дозі 800–2000 МО/добу (20,0–50,0 мкг/добу) протягом всього року через зниження синтезу вітаміну D у шкірі. Доцільне повторне визначення рівня 25(OH)D через 3–4 місяці прийому препарату вітаміну D, а потім — раз на півроку, бажано проводити моніторинг концентрацій у крові кальцію, фосфору, загальної лужної фосфатази та кальційурії.

Згідно з рекомендаціями ESCEO (Європейське товариство з клінічних і економічних аспектів остеопорозу й остеоартриту), для забезпечення здорового стану кісткової тканини мінімальна концентрація 25(OH)D у сироватці крові в загальній популяції та в пацієнтів з остеопорозом має становити 50 нмоль/л (тобто 20 нг/мл). У випадках, коли концентрація 25(OH)D нижча від вищезазначеного рівня, рекомендоване застосування препаратів вітаміну D у дозі 800–1000 МО/добу. Доза препарату вітаміну D до 10000 МО/добу (верхня межа безпеки) є безпечною до досягнення верхнього порогового рівня 25(OH)D 125 нмоль/л. Щоденне споживання продуктів харчування, збагачених кальцієм і вітаміном D (наприклад, йогурт або молоко), може допомогти підвищити рівень надходження вітаміну D в організм. Немає чітких доказів додаткових переваг прийому препаратів вітаміну D, якщо рівень 25(OH)D становить понад 50 нмоль/л. З іншого боку, для пацієнтів літнього віку, які мають підвищений ризик падінь і переломів, мінімальний рівень 25(OH)D у сироватці крові, рекомендований ESCEO, становить 75 нмоль/л (тобто 30 нг/мл).

Для пацієнтів з остеопорозом і остеоартрозом терапія дефіциту вітаміну D має складатися з періоду насичення, тривалість якого розраховується індивідуально, і періоду підтримуючої терапії. Терапія в період насичення полягає в поєднанні прийому препарату кальцію (у його складі — 1000 мг кальцію і 800 МО вітаміну D) і 3000 МО вітаміну D на добу. Підтримуюча терапія для пацієнтів з системним остеопорозом полягає в поєднанні прийому препарату кальцію (1000 мг кальцію і 800 МО вітаміну D) і 1000 МО вітаміну D на добу; для пацієнтів з остеоартрозом — 2000 МО вітаміну D на добу.

— in case of risk for overall health outcomes (100–200 ng/ml) it was necessary to reduce of vitamin D supplementation until obtaining target 25(OH)D concentration;

— in case of toxic level of vitamin D (over 200 ng/ml) it was necessary to require cessation of vitamin D supplementation until obtaining target 25(OH)D concentration; such people might need specific medical intervention to correct toxic effects.

Recommended therapeutic doses for patients with verified vitamin D deficiency were 7,000–10,000 IU/day (175–250 µg/day), depending on body weight, or 50,000 IU/week (1250 µg/week). Recommended treatment duration was 1–3 months. Recommended maintenance doses: 800–2,000 IU/day (20.0–50.0 µg/day), depending on body weight, was recommended between September and April; 800–2,000 IU/day (20.0–50.0 µg/day), depending on body weight, was recommended throughout the whole year, if sufficient skin synthesis of vitamin D was not ensured in the summer; the elderly (65 years and above) should be supplemented with 800–2,000 IU/day (20.0–50.0 µg/day) throughout the whole year, because of the reduced efficacy of vitamin D skin synthesis. It was reasonable to reevaluate 25(OH)D concentration after 3–4 months and then to monitor semi-annually, especially with the coincidence of exacerbating factors such as obesity that needs therapeutic doses covering the upper range of standard dosage. In cases with severe deficits, monitoring of serum calcium and phosphate concentrations, total alkaline phosphatase activity and calciuria rate in spot urine (Ca/CR ratio) might be desirable.

The ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) recommended that 50 nmol/l (i.e. 20 ng/ml) should be the minimal serum 25(OH)D concentration at the population level and in patients with osteoporosis to ensure optimal bone health. Below that threshold, supplementation was recommended at 800 to 1000 IU/day. Vitamin D supplementation was safe up to 10,000 IU/day (upper limit of safety) resulting in an upper limit of adequacy of 125 nmol/l 25(OH)D. Daily consumption of calcium- and vitamin-D-fortified food products (e.g. yoghurt or milk) could help improve vitamin D intake. Above the threshold of 50 nmol/l, there was no clear evidence for additional benefits of supplementation. On the other hand, in fragile elderly subjects who were at elevated risk for falls and fracture, the ESCEO recommends a minimal serum 25(OH)D level of 75 nmol/l (i.e. 30 ng/mL), for the greatest impact on fracture.

For patients with osteoporosis and osteoarthritis individual targeted therapy of vitamin D deficiency consisted of saturation period, the duration of which was calculated individually, and maintenance therapy period, during which patients took it constantly. Therapy in saturation period combined calcium (1000 mg of calcium and 800 IU of vitamin D) and 3000 IU of

Вплив препаратів вітаміну D на рівень глюкози та ліпідний профіль у пацієнтів з ЦД 2-го типу був темою доповіді **David Barbosa (м. Лісабон, Португалія)**. На підставі результатів деяких епідеміологічних досліджень щодо зв'язку між рівнем вітаміну D та ЦД 2-го типу можна припустити, що препарати вітаміну D сприяють покращанню глікемічного контролю та впливають на ліпідний профіль у хворих на ЦД 2-го типу, хоча майже всі інтервенційні дослідження не продемонстрували впливу вітаміну D на глікемічний індекс. З метою перевірки цих даних було проведено дослідження з участю 21 жінки із ЦД 2-го типу, у якому оцінювалися вищезазначені показники до і через рік після початку прийому препарату вітаміну D (холекальциферол 750 МО/добу + фосфат кальцію 600 мг/добу). Встановлено, що після прийому препарату вітаміну D протягом року середній рівень 25(OH)D був вірогідно вищим, а загальний рівень холестерину був вірогідно нижчим, ніж до початку лікування. Однак зниження рівнів ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності й тригліцеридів було статистично невірогідним. Не спостерігалось будь-яких змін глікемічного профілю. Отже, результати даного дослідження збігаються з даними інших дослідників, рівень вітаміну D може бути маркером загального стану здоров'я, але не є потенційною терапевтичною мішенню у хворих на ЦД 2-го типу.

Аналізуючи доповіді, які прозвучали під час робочого засідання, можна зробити висновок, що проблеми дефіциту та недостатності вітаміну D у населення України й Португалії є схожими, незважаючи на більш сприятливе географічне розташування Португалії з більшою кількістю сонячних днів протягом року, ніж в Україні. Робоче засідання стало блискучою можливістю для науковців обох країн обмінятися професійними ідеями, а також поділитися результатами діяльності українського та португальського підрозділів EVIDAS. Залишається побажати продовження українсько-португальського співробітництва з питань вирішення проблем дефіциту вітаміну D у населення цих країн!

Підготувала Наталія Купріненко ■

vitamin D per day. Maintenance therapy for patients with systemic osteoporosis consisted of combined calcium (1000 mg of calcium and 800 IU of vitamin D) and 1000 IU of vitamin D; for patients with osteoarthritis — 2000 IU of vitamin D.

Effects of vitamin D supplementation in the glucose and lipid blood profiles in patients with type 2 diabetes mellitus were discussed in the report of **David Barbosa (Lisbon, Portugal)**. It was mentioned, that according to results of some epidemiological studies about links between vitamin D level and type 2 DM, it might be suggested that supplementation with vitamin D could improve glycemic control and influence on lipid profile in type 2 DM patients. Although almost all interventional studies had not shown an effect of vitamin D supplementation on glycemic indices. To check those data the 21 women with type 2 DM had been evaluated before and one year after beginning of the vitamin D supplementation (cholecalciferol 750 IU/day + calcium phosphate 600 mg/day). It had been found, that mean 25(OH)D level was significantly higher as well as the total cholesterol level was significantly lower after one year of using vitamin D supplementation. However the decreasing of LDL- and HDL-cholesterol and triglycerides levels were statistically nonsignificant. No changes were observed in glycemia. So, the results of the study were consistent with data of recent studies in that area, that vitamin D was possible marker of the general health, but not a potential type 2 DM therapeutic target.

To be concluded, all the aspects that were discussed during the workshop emphasized the commonality of problem of vitamin D of deficiency and insufficiency in Ukrainian and Portuguese population. The workshop has provided the brilliant opportunity to scientists of both countries to exchange their views as well as has let Portuguese and Ukrainian divisions of EVIDAS to share the results of their professional work.

Prepared by Nataliia Kuprinenko ■

УДК 612.349.8:61(091)

DOI: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78762

РЕЗНИКОВ А.Г.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

ФРЕДЕРИК БАНТИНГ И ОТКРЫТИЕ ИНСУЛИНА (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ТРАГИЧЕСКОЙ ГИБЕЛИ)

Резюме. Статья посвящена памяти канадского ученого Фредерика Бантинга, автора открытия инсулина. Приведены краткие биографические данные ученого и история его открытия. Отмечена роль предшественников Бантинга в выяснении патогенеза сахарного диабета и решении проблемы получения терапевтического препарата инсулин.

Ключевые слова: инсулин, история открытия.

Сэр Фредерик Грант Бантинг ушел из жизни 75 лет тому назад, на пятидесятом году жизни, но обессмертил свое имя открытием инсулина, спасшего впоследствии бесчисленное количество жизней больных сахарным диабетом. Это открытие, сделанное тридцатилетним ученым, показало всему миру, какое ог-

ромное значение имеет физиологическая наука для решения сложнейших проблем практической медицины.

Намерение вернуться к событиям почти столетней давности и написать об открытии инсулина и его авторе возникло у меня еще двадцать лет назад, когда я работал в Канаде, в Университете Западного Онтарио (г. Лондон), а затем на кафедре физиологии Университета Торонто, где и произошло это эпохальное событие.

Канадский Лондон насчитывает около полумиллиона жителей и находится между Великими озерами, ближе к озеру Эри. Именно в Лондоне молодой доктор Бантинг, выпускник Университета Торонто, имел медицинскую практику и преподавал ортопедию в университете. К этому времени он уже прошел боевое крещение в Канадской медицинской службе на полях Первой мировой войны, служил в Англии и Франции и был награжден Военным крестом за проявленный героизм. После демобилизации в связи с тяжелым ранением Бантинг работал хирургом детского госпиталя в Торонто. Затем переехал в Лондон, где получил должность доцента в Университете Западного Онтарио, не оставляя при этом медицинскую практику. Свое время Бантинг делил между Лондоном и Торонто, где преподавал фармакологию в университете.

В нескольких кварталах от моей арендованной квартиры находился дом-музей Бантинга. Здесь он жил и принимал пациентов. На соседнем доме — большое мозаичное панно, изображающее двух ученых



Фредерик Бантинг (1891–1941)

Адрес для переписки с автором:
Резников Александр Григорьевич
E-mail: reznikov39@gmail.com

© Резников А.Г., 2016
© «Международный эндокринологический журнал», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

во время работы в лаборатории. Рядом пылает Flame of Hope — Пламя надежды, которое зажгла в 1989 г. королева-мать Великобритании. Надпись гласит: «Это Пламя надежды будет погашено тогда, когда будет найдено радикальное средство лечения сахарного диабета».

Придя в музей, я оказался на тот момент единственным посетителем. Молодой человек, директор музея, с энтузиазмом сообщил много интересного, особенно после того, как я рассказал о нашем институте и его основателе — академике В.П. Комиссаренко, о его встречах с Чарлзом Бестом и Джеймсом Коллипом, непосредственно причастными к открытию инсулина (копии их фотографий с дарственными надписями академику бережно храню в служебном кабинете). В дом-музее среди прочего экспонируется диплом лауреата Нобелевской премии по физиологии и медицине, которой Фредерик Бантинг был удостоен вместе с Джоном Мак-Леодом в 1923 г., то есть уже через два года после открытия. Из оригинальных вещей сохранились письменный стол, медицинские инструменты, кровать и др. На стенах — оригиналы живописных пейзажных работ небольшого формата, принадлежащие кисти Бантинга. Узнал, что он входил в так называемую Группу семи — художников, воспевавших природу Канады. С друзьями по искусству Бантинг принял участие в полярной экспедиции, которую профинансировало правительство страны. Из рассказа директора узнал и о том, что хотя Бантинг занимался время от времени научными изысканиями в созданном при Университете Торонто департаменте медицинских исследований им. Бантинга и Беста (рак, силикоз, экстремальные состояния), он много путешествовал, выступая с докладами об истории открытия инсулина и пропагандируя новый метод лечения сахарного диабета.

Вскоре после посещения дома-музея возникли обстоятельства, которые способствовали продолжению заочного знакомства с Бантингом. Приняв приглашение перейти на исследовательскую работу на кафедре физиологии Университета Торонто, на которой состоялось открытие инсулина, вместе с ее новоизбранным шефом, профессором Джоном Чаллисом, я в первый же день обратил внимание на отсутствие в вестибюле современного здания Medical Science Building какого-либо мемориального знака Мак-Леода, тогда как имелся бюст Бантинга. Коллеги объяснили, что между собой непочтительно называют Мак-Леода lucky son of a bitch («удачливый сукин сын»). На самом деле бюст Мак-Леода установлен в соседнем здании, в котором расположена аудитория его имени и которое возведено на месте бывшей кафедры физиологии.

Чем же Мак-Леод заслужил такое пренебрежительное отношение? Вернемся к истокам саги об инсулине.

Изучая последствия удаления поджелудочной железы у собаки, Оскар Минковски и его ассистент неожиданно для себя обнаружили глюкозу в ее моче и пришли к правильному выводу о связи сахарного диабета с недостаточной функцией железы. Доклад Йозефа Меринга и Оскара Минковски на заседании Страсбургского общества естествознания и медицины



Фотографии Джеймса Коллипа (вверху) и Чарльза Беста (внизу) с дарственными надписями академику В.П. Комиссаренко

в 1889 г. положил начало дальнейшим поискам в этом направлении. Известна удачная попытка Эммануэля Эдона предотвратить развитие сахарного диабета у панкреатэктомированной собаки пересадкой ей аутологичного кусочка поджелудочной железы.

Предпринимались безуспешные попытки использовать экстракты поджелудочной железы для лечения сахарного диабета. Впоследствии, уже после открытия инсулина, стала понятной причина неудач — белковый гормон разрушался под действием протеолитических ферментов поджелудочной железы.

Новый подход к решению проблемы предложил Леонид Соболев в 1900 г. Вызвав у собаки атрофию поджелудочной железы перевязкой панкреатического протока, он обратил внимание на то, что при этом сохранились в целостности островки Лангерганса — скопления клеток, физиологическая функция которых была неизвестна. Сахарный диабет у собаки не возник, и это дало ученому основание предположить, что именно клетки островков выделяют в кровь некое вещество, необходимое для сохранения глюкозного гомеостаза. Это же утверждали английский физиолог Э. Шарпи-Шефер и другие. Спустя 20 лет Мозес Баррон [4] повторил эксперименты Л. Соболева и опубликовал результаты. Прочитав эту публикацию, Бантинг загорелся мыслью получить в чистом виде гормональное вещество из островков Лангерганса, уцелевших после перевязки выводного панкреатического протока. Своей идеей он поделился с профессором физиологии Ф. Миллером, который положительно воспринял ее и дал некоторые рекомендации по реализации.

Согласно распространенной версии, основанной на воспоминаниях Бантинга и фигурирующей в многочисленных публикациях, идея возникла у Бантинга ночью, когда он испытывал подсознательное беспокойство после прочтения статьи Баррона и пребывал в состоянии дремоты. (Кстати, это же подтвердил директор музея). В два часа ночи он встал и набросал записку, после чего уснул. Согласно заметкам Бантинга, которые хранятся в архиве Академии медицины г. Торонто, записка была следующего содержания: «Перевязать протоки поджелудочной железы у собаки. Поддерживать собак живыми, пока не дегенерируют ацинусы, сохраняя островки. Попытаться изолировать их внутрисекреторный продукт, чтобы уменьшить глюкозурию» [5].

С просьбой предоставить лабораторное помещение, животных и необходимые материалы молодой хирург, не имевший ученой степени, обратился к заведующему кафедрой физиологии Университета Торонто профессору Мак-Леоду, но не встретил понимания. Мак-Леод из литературных источников знал о неудачных попытках лечить сахарный диабет употреблением в пищу сырой поджелудочной железы или введением ее цельных экстрактов. Никакие доводы Бантинга не помогали, и Мак-Леод неохотно уступил только после повторной настойчивой просьбы Бантинга, подкрепленной Ф. Миллером. В помощники Бантингу он определил студента Чарльза Беста, который владел ме-

тодической определения содержания глюкозы (декстрозы) в крови. Когда же полученный из островков Лангерганса собак водный экстракт в количестве 10 мл был введен панкреатэктомированной собаке с сахарным диабетом (гипергликемией), уровень глюкозы в крови через один час снизился почти вдвое к обоюдной радости экспериментаторов. Помимо определения концентрации углевода в крови, экспериментаторы определяли его также в моче и отношение к содержанию азота в моче.

Эксперименты были начаты в мае 1921 г., а уже в декабре сообщение о результатах было сделано на заседании Американского физиологического общества в Нью-Хейвене (США). Бантинг выступил неудачно, не смог ответить на некоторые вопросы маститых физиологов. На помощь пришел Мак-Леод. Содержание его выступления создавало впечатление, что открытие принадлежит именно ему, хотя коллеги понимали, что его авторы — Бантинг и Бест. В феврале статья Бантинга и Беста «Внутренняя секреция поджелудочной железы» появилась в «Журнале лабораторной и клинической медицины» [2]. Более детально работа была представлена в коллективной статье Бантинга и соавт. [3] и в мае 1922 г. доложена Мак-Леодом на заседании Американской ассоциации врачей в Вашингтоне. Доклад был восторженно принят участниками собрания.

Мак-Леод быстро оценил перспективу практического применения гормонального препарата и активно включился в работу по организации его очистки и работки. Он привлек к работе биохимика Дж. Коллипа, который получил очищенный гормон, названный Мак-Леодом инсулином (Бантинг предлагал назвать его айлетинном, от англ. *islet* — островок). (Справедливости ради следует сказать, что название «инсулин» для гипотетического, но еще не открытого гормона первым предложил в 1916 г. Э. Шарпи-Шефер). Для получения коммерческого препарата инсулина, появившегося на фармацевтическом рынке уже в 1922 г., использовали поджелудочные железы крупного рогатого скота, применяя метод инактивации протеолитических ферментов подкисленным этанолом.

В историю медицины навсегда вошел первый случай клинического применения инсулина. В январе 1922 г. в детской больнице Торонто Бантинг лично ввел экстракт островков Лангерганса крупного рогатого скота четырнадцатилетнему Леонардо Томпсону, фактически умиравшему в связи с тяжелой формой сахарного диабета. Эффект превзошел ожидания — больной начал поправляться.

Страдавший диабетом студент Дж. Джилкрайст добровольно вызвался быть испытуемым, что помогло Бантингу установить терапевтические и предельные дозы инсулина.

В 1923 г. Университет Торонто присудил Ф. Бантингу ученую степень доктора наук.

Приоритет Бантинга и Беста в открытии инсулина тщетно пытались оспорить некоторые ученые. Особенно любопытна история с французским исследователем Эженом Глеем [1]. В 1905 г. он вызвал атрофию

экзокринных клеток поджелудочной железы посредством введения в выводной проток растительного масла, а затем получил экстракт железы со сахароснижающим эффектом у панкреатэктомированной собаки. По неясным причинам он не опубликовал результаты работы (вероятно, не придавал значения перспективе практического применения), а запечатал протоколы экспериментов в конверт и отдал его на хранение в Парижское биологическое общество. И лишь после публикации об инсулине попытался оспорить приоритет Бантинга, потребовав в 1922 г. вскрыть свой конверт, что и было сделано в присутствии свидетелей. Однако официально приоритет Бантинга не был опровергнут, что и за свидетельствовало решение Нобелевского комитета.

Бантинг был чрезвычайно эмоциональным и вспыльчивым человеком. Однажды в пылу спора он даже набросился на Коллипа с кулаками. Но он был одержим чувством справедливости. Человек высоких моральных принципов, Бантинг отказался от оформления патента на открытие нового лекарства, который мог бы несказанно обогатить его, и передал все коммерческие права Университету Торонто. В этом он сумел убедить Коллипа и Мак-Леода, которые вначале сопротивлялись отказу от оформления патента. О благородстве ученого свидетельствует и тот факт, что он требовал включения Беста в список лауреатов и добровольно отдал ему половину денежного вознаграждения Нобелевского лауреата. Взбешенный Мак-Леод, чтобы сохранить лицо, вынужден был отдать половину премии Коллипу. Впоследствии председатель Нобелевского комитета признал, что следовало включить Беста в список лауреатов.

Во время Второй мировой войны Ф. Бантинг занимался проблемами авиационной медицины, служил офицером связи, координировал исследования канадских и английских ученых, изучавших влияние высоты, скорости и других факторов на организм человека. 21 февраля 1941 г. у бомбардировщика, на борту которого он летел в Англию, отказали двигатели, и в условиях плохой видимости самолет потерпел аварию над островом Ньюфаундленд при попытке приземления. Ученый умер от тяжелых травм еще до того, как подошла медицинская помощь.

Сотрудники нынешней кафедры физиологии Университета Торонто бережно хранят память о своих зна-

менитых предшественниках. Об их месте в истории человечества напоминает хранящаяся на кафедре почетная награда — Меч Уинстона (Winston Sword).

Открытие инсулина вошло в историю науки еще и потому, что он стал первым белком, у которого удалось выяснить первичную аминокислотную структуру, а затем и синтезировать в лаборатории.

Ежегодно 14 ноября, в день рождения Ф. Бантинга, отмечается Всемирный день борьбы с диабетом. Проблема сахарного диабета не только не потеряла своей актуальности, но стала вызовом для человечества вследствие роста заболеваемости, прежде всего за счет сахарного диабета типа 2 (инсулиннезависимого). Над ее решением трудятся патофизиологи, эндокринологи, генетики, иммунологи, фармакологи, социальные службы. Найдены и широко применяются эффективные лекарственные средства уменьшения инсулинорезистентности, так называемые инсулиносенситайзеры, и другие препараты патогенетической терапии. Но и при данной форме диабета инсулинотерапия не утратила своего значения, поскольку примерно в 15 % случаев болезни она необходима если не в дебюте болезни, то по мере ее прогрессирования. Не теряя оптимизма, следует в то же время признать, что Пламя надежды будет погашено нескоро.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликта интересов и соблюдение этических норм

Список литературы

1. Ефетов К.А. Триумф и трагедия Фредерика Бантинга / К.А. Ефетов // *Химия и жизнь*. — 2006. — № 5. — С. 30-35.
2. Banting F.G. The internal secretion of the pancreas / F.G. Banting, C.H. Best // *J. Lab. Clin. Med.* — 1922. — Vol. 7. — P. 251-266.
3. Banting F.G. The effect produced on diabetes by extracts of pancreas / F.G. Banting, C.H. Best, J.B. Collip, W.R. Campbell, A.A. Fletcher, J.J.R. Macleod, E.C. Noble // *Trans. Assoc. Am. Physicians.* — 1922. — Vol. 37. — P. 337-347.
4. Barron M. The relation of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis / M. Barron // *Surg. Gynec. Obstet.* — 1920. — Vol. 3. — P. 437-448.
5. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy / Rosenfeld L. // *Clin. Chem.* — 2002. — Vol. 48 (12). — P. 2270-2288.

Получено 03.07.16 ■

Резніков О.Г.

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

ФРЕДЕРІК БАНТИНГ ТА ВІДКРИТТЯ ІНСУЛІНУ (до 75-річчя з дня трагічної загибелі)

Резюме. Статтю присвячено пам'яті канадського вченого Фредеріка Бантинга, автора відкриття інсуліну. Наведено стислі біографічні дані вченого та історія його відкриття. Згадується роль попередників Бантинга у розкритті патогенезу цукрового діабету та розв'язанні проблеми отримання терапевтичного препарату інсулін.

Ключові слова: інсулін, історія відкриття.

Reznikov A.G.

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

FREDERICK BANTING AND INSULIN DISCOVERY (75th Anniversary of Tragic Death)

Summary. The article has been written in order to commemorate Canadian scientist Frederick Banting, the discoverer of insulin. There are briefly enlightened biography of the scientist and a history of insulin discovery. There is mentioned the role of scientist's predecessors in decoding pathogenesis of diabetes and resolving the problem of development of therapeutic preparation of insulin.

Key words: insulin, discovery.

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ — ВИБІР ЛІДЕРІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Підвищення кваліфікації, обмін досвідом, ділові контакти, все для оснащення медичних закладів різного профілю і багато іншого чекає на вас на Форумі!

25–27 квітня 2017 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» відбудеться головна подія галузі охорони здоров'я України — VIII Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації» — міжнародна професійна платформа для обміну досвідом та підвищення кваліфікації, що об'єднує потужну науково-практичну програму й найбільші в Україні спеціалізовані виставки останніх досягнень ринку охорони здоров'я та фармацевтики.

Форум давно визнаний авторитетною платформою, що об'єднує керівників галузі охорони здоров'я, науковців, лікарів різних спеціальностей, інвесторів, виробників, представників і дистриб'юторів медичного та лабораторного обладнання, інструментарію, повного спектра товарів медичного призначення, фармацевтичної продукції, словом, усіх представників медичної спільноти України та зарубіжжя.

За час роботи Форуму його відвідали понад 73 000 фахівців галузі охорони здоров'я з України, країн СНД і далекого зарубіжжя, відбулося понад 400 науково-практичних заходів, доповідачами виступили понад 3300 експертів галузі.

Організатори Форуму — Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, компанія LMT.

Подія відбудеться за підтримки Президента України та під патронатом Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я.

Офіційна підтримка Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації.

За сприяння медичних асоціацій, громадських об'єднань, вищих навчальних медичних закладів, соціальних фондів України та зарубіжжя.

Генеральний партнер Форуму: Toshiba Corporation.

Партнери: UMT+, «Мед Ексім», «Здраво», «Поліпромсинтез», «БТЛ-Україна», «МЕДІО», «Хімлаборреактив», Amed, «Експерт», «УКР ДІАГНОСТИКА», RH, «Вектор-Бест-Україна», «Виола Медтехніка», In Medical, «Сінево Україна».

Серед учасників Форуму 2009–2016 років: «ЗМ Україна», «Такеда Україна», «Абботт Лабораторіс С.А.», «Балтон», «БіоЛайн Україна», «БІОМЕД ЛТД», «Біо Тест Мед», «Здраво», «Гемопласт», НВЛ «Гранум», «Рош Україна», «Зьоринг ГмбХ», «Індар», «Інтермедіка», «УкрТелеМед», «Квант», «Медапаратура», «Медігран», «Меркатор Медікаль», «Модем 1», «Нова медична група», «Оніко», «ОСД Східна Європа», НВО «Практика», «Профімед-Сервіс», «РАДМІР», «Сервісмед», «Сканер», «СпортМедІмпорт», «Телеоптик»,

«Фармаско», «ЮТАС», Medonica, Labco, «Агат-Мед», «Діапроф-мед», «Альфа СПА», Bio-Rad Laboratories, «Контакт», «ЛАБВІТА», «Оптима-Фарм», «Фотоніка Плюс», «ХЕМА», SonoScape, «МК Квертімед Україна», «Діамеб», Integrated Medical Group, «Вера Медіка», «Ерба Лахема», «Дюсо», «Інтеро», «Кормей», «Ледум», «Рамінтек», «Рідан Інжиніринг», «Т.В.К. Груп», «Теспро», «Шерл», «Ювіс», «Юнайтед Медікал Сервіс», «Рехафлекс», «Меркурій Вест», «Ампрі Україна», «Організація медичного бізнесу», «ІМЕСК», «МІЗ-МА», «ЛАБВЕЛЛ», «ВОЛЕС», «БМТ УА», «Укроргсинтез», «РУС-Ко» та багато інших.

Експозиційна частина Форуму буде представлена більше ніж 350 учасниками — компаніями — лідерами ринку охорони здоров'я України та зарубіжжя.

Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO — повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення вітчизняного та зарубіжного виробництва.

MEDRadiology — конвенціональна рентгенодіагностика, рентгенівська комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, ультразвукова діагностика, ядерна медицина, променева терапія, радіаційна безпека.

MEDLab — комплексне забезпечення медичних лабораторій.

MEDTech — медична техніка та обладнання для амбулаторного та стаціонарного лікування й діагностики.

MEDSolutions — комплексні рішення для закладів охорони здоров'я: проектування, інжиніринг, автоматизація.

IT MED — телекомунікаційні та медичні інформаційні технології.

MEDRehab&Physio — обладнання та технології для фізіотерапії та медичної реабілітації.

MEDCleanTech — чисті приміщення, клінінг, спецодяг та засоби індивідуального захисту.

MEDInnovation — інноваційні розробки та перспективні проекти науково-дослідних установ медичного профілю і медичних ВНЗ.

MEDDent — обладнання, матеріали та технології в галузі стоматології.

Health Beauty — професійне обладнання, матеріали та сучасні технології для естетичної медицини, пластичної хірургії. Напрямок anti-aging.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO — лікарські препарати, парафармацевтична продукція, товари медичного призначення, лікувальна косметика, комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Форум на три дні стане майданчиком для презентацій інноваційних технологій для всіх галузей медицини. Фахівці зможуть побачити обладнання й техніку в дії, отримати консультації експертів, оцінити переваги та вибрати для себе кращі пропозиції.

Сервіс «Призначити ділову зустріч» дозволить ефективно використовувати свій час на Форумі та заздалегідь визначити компанію, з якою ви хочете провести ділові переговори.

У рамках виставки реалізуються ділові пакети пропозицій **BusinessPoint** і **BuyersProgram**, що дозволяють залучити на виставку фахівців, які приймають рішення на ринку охорони здоров'я.

Останні інноваційні розробки профілактики, діагностики та лікування будуть представлені в рамках **VI Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»** (вноситься до «Ресстру з їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій»).

Конгрес — міжнародна міждисциплінарна платформа для підвищення кваліфікації, навчання, обміну досвідом та конструктивного діалогу вчених, практикуючих лікарів і експертів різних сфер медицини.

Фахівці з понад **100 лікарських спеціальностей** мають унікальну можливість брати участь в симпозіумах, конференціях, круглих столах, семінарах, майстер-класах, представляти власні дослідження, знайомитися й обговорювати останні методи й методики діагностики, профілактики та лікування.

Організатори, співорганізатори та партнери Конгресу: медичні установи МОЗ України, науково-дослідні інститути НАМН України, кафедри НМАПО імені П.Л. Шупика, авторитетні асоціації й об'єднання, медичні установи Міністерства оборони України, Міністерства соціальної політики України, вищі навчальні медичні заклади, установи післядипломної освіти та багато інших.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають сертифікати про підвищення кваліфікації.

Тематичні напрямки Конгресу

Науково-практичні програми:

- «Організація й управління охороною здоров'я»;
- «Дні приватної медицини»;
- «Дні лабораторної медицини»;
- «Радіологія: ультразвукова діагностика, конвенційна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна томографія,

магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека»;

- «Функціональна діагностика»;
- «Телемедицина та медичні інформаційні системи»;
- «Військова медицина»;
- «Медицина невідкладних станів»;
- «Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія, комбустіологія»;
- «Фізична терапія і реабілітаційна медицина»;
- «Травматологія та ортопедія»;
- «Онкологія»;
- «Терапія, кардіологія, неврологія, гастроентерологія, ендокринологія, гематологія та трансфузіологія»;
- «Загальна практика — сімейна медицина»;
- «Гінекологія, репродуктологія, акушерство, перинатологія, неонатологія, педіатрія»;
- «Офтальмологія»;
- «Отоларингологія»;
- «Урологія і нефрологія»;
- «Дерматовенерологія»;
- «Health Beauty»: пластична хірургія, дієтологія;
- «Організація і управління фармацією»;
- «Сестринська справа».

Тільки в рамках Форуму відбудуться унікальні освітні школи, що дозволяють тестувати сучасне медичне обладнання та отримувати кваліфіковану консультацію від професіоналів в рамках зони **MEDZOOM**:

- школа головного лікаря;
- Українська лабораторна школа;
- Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики;
- Українська кардіологічна школа ім. акад. М.Д. Стражеска;
- терапевтична школа;
- тактична медицина;
- школа екстреної медичної допомоги;
- школа реабілітаційної терапії;
- школа Health Beauty;
- Українська школа медсестринства.

Паралельно з Міжнародним медичним форумом відбудеться **VI Міжнародна виставка медичного туризму SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo** — головна виставка медичного туризму України, яка об'єднує лідерів галузі, що дозволяє налагоджувати довгострокове співробітництво на професійному міжнародному рівні. У рамках виставки будуть представлені національні експозиції, провідні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти України, Польщі, Угорщини, Болгарії, Ізраїлю, Словаччини, Словенії, Туреччини, Південної Кореї, Малайзії, Румунії та багатьох інших країн.

Вхід на Форум/Конгрес вільний за умови попередньої реєстрації.

Чекаємо вас на VIII Міжнародному медичному форумі «Інновації в медицині — здоров'я нації», VI Міжнародному медичному конгресі

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»
25–27 квітня 2017 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» (Україна, м. Київ, вул. Салютна, 2Б, метро «Нивки»).

Додаткова інформація

З питань участі у виставках:

Тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98

E-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

З питань участі в Конгресі:

Тел.: +380 (44) 206-10-99

E-mail: congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині – здоров'я нації

VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

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



За підтримки:
• Президента України



Під патронатом:
• Комітету Верховної Ради України
з питань охорони здоров'я



Офіційна підтримка:
• Кабінету Міністрів України
• Міністерства охорони
здоров'я України
• Київської міської державної
адміністрації



Організатори:
Національна академія
медичних наук України



НМАПО імені
П. Л. Шупика



Компанія LMT

Генеральний
партнер:

TOSHIBA
Leading Innovation >>

MEDICAEXPO

МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

PHARMAEXPO

МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

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

КРАЇН

30

**25-27
КВІТНЯ
2017**

60

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

350

750

ДОПОВІДАЧІВ

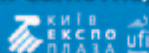
ВІДВІДУВАЧІВ

11 000

100

ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б



НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний
стратегічний
партнер:



Генеральний
інформаційний
партнер:



Генеральний
інформаційний партнер
виставки PHARMAEXPO:



Офіційні інформаційні партнери:



Генеральний
інтернет-партнер:



З питань участі у Форумі:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

МОНОГРАФІЯ «МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ І ГІПОТИРЕОЗ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ»

**Івано-Франківський національний медичний університет,
2016. — 360 с.; автори: професор Н.В. Скрипник,
професор В.А. Гриб, асистент Т.С. Вацеба**

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) стали однією з найпоширеніших ендокринних патологій як у дітей, так і в дорослих. Висока частота захворювань ЩЗ залежить від багатьох причин, серед яких найвагомішими вважають техногенне забруднення довкілля, припинення централізованої йодної профілактики, негативні зміни в структурі харчування значної частини населення за нових соціально-економічних умов. Значна частота патології ЩЗ зумовлює її важливе медико-соціальне значення. Протягом останнього десятиліття відбулися істотні зміни в уявленнях про механізм дії гормонів, етіологію, патогенез, діагностику та лікування патології ЩЗ, захворюваність на яку внаслідок впливу несприятливих екологічних та соціальних чинників зростає.

Дослідженнями останніх років встановлено вплив гормонів ЩЗ на дію інсуліну. Протягом останніх двох десятиріч світова спільнота приділяє особливу увагу питанням подолання наслідків йодного дефіциту в масштабах планети. Ліквідація спричинених дефіцитом йоду захворювань означає вирішення однієї з глобальних проблем здоров'я людей. Особливо це стосується Прикарпатського регіону, де бракує йоду в ґрунті, харчових продуктах та воді. Це свідчить про актуальність досліджень, присвячених діагностиці та лікуванню захворювань ЩЗ, особливо пов'язаних з її гіпофункцією. Метаболічний синдром (МС) та гіпотиреоз асоціюються з підвищенням серцево-судинної захворюваності і смертності, дисліпідемією, ожирінням, артеріальною гіпертензією, дисбалансом адипоцитокінів та прозапальних цитокінів, імунологічними порушеннями. Дотепер остаточно не вивчені всі можливі причини й механізми розвитку інсулінорезистентності (ІР) при МС. Незважаючи на той факт, що кожен прояв МС добре відомий, цілісного сприйняття, а отже, і настороженості щодо синдрому в лікарів широкої практики до цього часу немає.

З огляду на вищезазначене видання монографії є вкрай необхідним і своєчасним.

Матеріали монографії професора Надії Василівни Скрипник, професора Вікторії Анатоліївни Гриб і асистента Тамари Сергіївни Вацеби, що вийшла у світ



у червні 2016 р., викладено на 360 сторінках тексту, покажчик літератури містить 481 джерело вітчизняної та англійської літератури.

У монографії систематизовано й викладено в доступній формі з урахуванням найновіших наукових даних теоретичний і практичний матеріал стосовно патогенезу патології ЩЗ та МС.

У вступі автори висвітлюють основні передумови написання монографії.

У першому розділі «Метаболічний синдром в умовах йодного дефіциту» висвітлений сучасний стан про-

блеми МС та йодної недостатності в регіонах Українських Карпат, їх поширеність, механізми патогенезу. Досить детально висвітлено питання про роль йодної недостатності та гіпотиреозу у формуванні ІР, ґрунтовно розглядаються імунологічні основи, роль адипоцитокінів у патогенезі МС із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Значна увага приділена сучасному підходу до лікування та профілактики МС в умовах йодної недостатності.

У другому розділі автори подають загальну характеристику обстеженого контингенту хворих, опис комплексу застосованих сучасних методик — загальноклінічних, інструментальних і лабораторних обстежень хворих, а також статистичну обробку отриманих результатів.

У третьому розділі «Клініко-біохімічні особливості перебігу метаболічного синдрому з цукровим діабетом 2-го типу в умовах йодного дефіциту» наведені основні клініко-біохімічні характеристики обстежених осіб, проведено розподіл обстежених хворих за кількістю компонентів МС у регіонах Українських Карпат, проведено оцінювання сумарного серцево-судинного ризику згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2007 р.), визначено ризик загальної серцево-судинної смертності у хворих на МС із ЦД 2-го типу з використанням системи SCORE, оцінена якість життя обстежених хворих з використанням шкали EURO QOL 5D.

У четвертому розділі детально описані клініко-біохімічні особливості перебігу МС у хворих на ЦД 2-го типу залежно від йодного дефіциту, наявності явного та субклінічного гіпотиреозу, зміни ліпідного спектра крові та регуляції рівня ліпідемії, роль оксидативного стресу та антиоксидантного захисту, стан функціональних показників печінки, значення кортизолу в регуляції розвитку МС із ЦД 2-го типу.

У п'ятому розділі «Оцінка ступеня йодного дефіциту у хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом 2-го типу в регіонах Українських Карпат» наведені критерії тяжкості йодного дефіциту в Карпатському регіоні, особливості поширеності та структури тиреоїдної патології, функціонального стану ЩЗ у хворих на МС із ЦД 2-го типу в різних клімато-географічних зонах Українських Карпат, проведена дуже скрупульозна робота зі збору клініко-епідеміологічних даних, аналіз опитування обстежених хворих у передгірному та високогірному регіонах, зіставлення даних ультразвукових і пальпаторних досліджень ЩЗ, визначення медіани йодурії.

Шостий розділ «Дослідження ролі гормонів жирової тканини, прозапальних факторів та деяких показників імунітету в розвитку МС у хворих із ЦД 2-го типу в умовах йодної недостатності» присвячено участі гормонів жирової тканини (адипонектину та резистину), прозапальних факторів у механізмі формування МС із ЦД 2-го типу.

У сьомому розділі монографії висвітлені кореляційні взаємозв'язки між гормонами-адипоцитокі-

нами — адипонектином, резистином, кортизолом, інсуліном, прозапальними цитокінами — TNF- α , IL-6, С-реактивним білком, ліпідним спектром крові та критеріями йодної недостатності — рівнем ТТГ і медіаною йодурії в Карпатському регіоні. Цікавими є виявлені кореляційні взаємозв'язки між ІР і рівнем ТТГ, НОМА-ІР і йодурією. У розділі показано, що зменшення йодурії, яке асоціюється з гіпотиреозом, призводить до збільшення ІР.

Наведені результати дослідження свідчать про тісний зв'язок та взаємозумовленість порушень вуглеводного, ліпідного обміну, оксидативного стресу та антиоксидантного захисту, гуморальних, імунологічних механізмів, функціонального стану печінки та ЩЗ, гормонів жирової тканини адипоцитокінів у хворих на МС із ЦД 2-го типу в умовах йодного дефіциту. Авторами сформульовано нову концепцію гіпотиреоз-асоційованого МС. Важливим слід вважати обґрунтування положення, що метаболічними передумовами розвитку гіпотиреоз-асоційованого МС у хворих на ЦД 2-го типу за умов йодного дефіциту є зниження функціонального стану ЩЗ, гіперглікемія, зростання ступеня глікування гемоглобіну, ІР високого ступеня, гіперкортизолемія, наявність оксидативного стресу та пригнічення антиоксидантних систем, формування істотної дисліпідемії, порушення функції печінки. У розділі наведені детальні схеми патогенезу та алгоритму діагностики гіпотиреоз-асоційованого МС.

Восьмий розділ «Профілактика та лікування метаболічного синдрому з цукровим діабетом 2-го типу в умовах йодної недостатності» присвячений лікуванню МС. Важливими є висновки про доцільність диференційованого комплексного лікування хворих на МС з ЦД 2-го типу в умовах йодної недостатності.

Зміст монографії переконливо доводить її наукове, прикладне й педагогічне значення. А практичні рекомендації надають конкретні методи ранньої діагностики та лікування.

Монографія професора Н.В. Скрипник, професора В.А. Гриб, асистента Т.С. Вацеби «Метаболічний синдром і гіпотиреоз: патогенетичні взаємозв'язки, діагностика, лікування» написана ґрунтовно, грамотно і з використанням власного досвіду.

Отже, створена колективом авторів монографія буде корисна практичним лікарям ендокринологам, кардіологам, педіатрам, лікарям сімейної медицини, лікарям-інтернам, студентам. Ця монографія може бути використана викладачами вищих навчальних закладів, а також для післядипломної освіти лікарів-курсантів.

**Кравченко В.І.,
керівник відділу епідеміології ендокринних захворювань
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
імені В.П. Комісаренка НАМН України»,
доктор медичних наук,
професор,
заслужений діяч науки і техніки України** ■

ПАМ'ЯТІ ОЛЕКСАНДРА МАКСИМОВИЧА ПРИСТУПЮКА



На 67-му році життя передчасно відійшов у вічність відомий український вчений-ендокринолог, доцент кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Олександр Максимович Приступюк. Пішов із життя неперевершений вчений, лікар і педагог, людина надзвичайної працездатності й самовідданості, особистість із високим почуттям громадянського обов'язку.

Олександр Максимович Приступюк народився 30 жовтня 1949 року в селі Волиця Польова Теофіпольського району Хмельницької області. Після закінчення середньої школи Олександр вступив на фельдшерське відділення Київського медичного училища № 2. Отримавши диплом фельдшера, працював у селі Великий Лазучин Теофіпольського району на Хмельниччині, де завідував фельдшерсько-акушерським пунктом. Хлопця гартували віддаленість від районної лікарні, осіння непогода, весняне бездоріжжя. Потрібно було брати всю відповідальність за стан хворого на себе й допомагати людям. Саме це стало карбом життєвого шляху Олександра Максимовича.

Після військової служби на Балтійському флоті О.М. Приступюк вступив на лікувальний факультет

Київського медичного інституту ім. акад. О.О. Богомольця, який з відзнакою закінчив у 1978 році. У 1981 році Олександр Максимович закінчив клінічну ординатуру за фахом «ендокринологія». О.М. Приступюк починає впритул займатися проблемами цукрового діабету та вивчає стан процесів переокислення ліпідів при цукровому діабеті. Результати роботи втілились у кандидатську дисертацію, захищену в 1985 році. Він був майстерним лектором, добрим наставником і вихователем студіюючої молоді. Також Олександр Максимович наставляв молодь, обіймаючи посаду заступника декана медичного факультету № 1 Національного медичного університету. Багатогранною була педагогічна робота Олександра Максимовича. Як викладач він фактично був ровесником становлення ендокринології як окремої клінічної дисципліни для викладання студентам. За участю Олександра Максимовича створені навчальні посібники та підручники з ендокринології. Він — співавтор підручників з ендокринології українською, російською та англійською мовами. Особливо дбав Олександр Максимович про впровадження української лексики. Він уклав перший в Україні українсько-російсько-

латинський тлумачний словник з ендокринології. Наукові інтереси Олександра Максимовича переважно були зосереджені на використанні ентеросорбції як методу корекції атерогенного характеру дисліпідемій у хворих на цукровий діабет. З плином часу важливість ентеросорбції як методу патогенетичного лікування багатьох порушень, зумовлених цукровим діабетом, не втрачає своєї актуальності.

Не можна залишити поза увагою й адміністративну діяльність Олександра Максимовича. Упродовж 1985–1996 років на нього були покладені обов'язки головного ендокринолога м. Києва. Він обіймав посаду головного спеціаліста під час чорнобильського лихоліття. Улюбленим виразом Олександра Максимовича був такий: «Душа людини — у щитоподібній залозі». Для спасіння її з ініціативи Олександра Максимовича в 1986 році по м. Києву було видано наказ про обов'язкові щорічні обстеження щитоподібної залози в дітей. Наукове обґрунтування, адміністративний супровід цього заходу послідовно та наполегливо здійснювались Олександром Максимовичем. Безсумнівно, ще одним вагомим адміністративним досягненням О.М. Приступюка була організація в м. Києві спеціалізованого акушерського стаціонару для надання допомоги вагітним з ендокринною патологією.

Олександр Максимович Приступюк став одним з ініціаторів впровадження самоконтролю як необхідного та дуже важливого методу лікування хворих на цукровий діабет. А скільки прочитано

лекцій та здійснено консультативних прийомів від Новгород-Сіверського на півночі до Севастополя на півдні, від закарпатського Перечина на заході до луганського Свердловська на сході! Така широка географія просвітницької та консультативної діяльності О.М. Приступюка. Свій життєвий шлях він торував разом із дружиною Маріанною та дітьми — синами Максимом і Левом й донькою Людмилою. Вони продовжують батьківську справу.

Діяльність Олександра Максимовича визнана та була відзначена почесними грамотами київського міського голови, Міністерства охорони здоров'я, Кабінету Міністрів України.

Олександр Максимович був досвідченим педагогом та вченим, його особистість суттєво впливала на всіх, хто перебував поряд з ним.

У пам'яті рідних, друзів, колег та учнів Олександр Максимович назавжди залишиться уособленням високого професіоналізму, наукової сумлінності й принциповості в поєднанні з людяністю, щирістю та доброзичливістю. Схиляємо голови в глибокій скорботі перед світлою пам'яттю Олександра Максимовича Приступюка.

Редакційна рада «Міжнародного ендокринологічного журналу» висловлює глибоку скорботу з приводу смерті Олександра Максимовича Приступюка — талановитого лікаря, вченого, громадського діяча, харизматичної людини зі щирим серцем і відкритою душею, ім'я якого назавжди лишиться в наших серцях. ■

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

1. Статья подается в электронном варианте на украинском, или русском, или английском языке в формате MSWord (расширения .doc, .docx, .rtf), гарнитура Times New Roman; кегль 12; интервал 1,5; поля 2,5 см по обе стороны текста. Статья высылается на электронный адрес редакции (информацию см. ниже).

2. Объем оригинальных статей должен составлять 8–10 страниц формата А4, включая список литературы, таблицы, иллюстрации, подписи к ним, рецензий — 4 страницы, сообщений о наблюдениях из практики — 4–6 страниц, методических сообщений — 6–8 страниц.

3. К обязательным структурным элементам статьи относятся:

- УДК;
- название;
- фамилии и инициалы авторов;
- место работы авторов;
- данные о связи публикации с плановыми научно-исследовательскими работами, фондами, грантами (в случае их наличия);
- текст статьи (таблицы, иллюстрации с подписями);
- информация о наличии или отсутствии конфликта интересов;
- список литературы;
- резюме на украинском, русском и английском языках;
- сведения об авторах, фотографии авторов;
- краткое содержание статьи на английском языке.

4. Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру:

Введение. В нем кратко освещается состояние рассматриваемой проблемы, дается обоснование проведения исследования.

Цель исследования формулируется отдельным пунктом.

Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования. Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. Также приводится информация об одобрении исследования локальным или центральным этическим комитетом, указание на наличие письменных информированных согласий от пациентов на участие в исследовании.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, упоминаются только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Все буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом использовании.

Обсуждение. Выделяются новые и важные аспекты результатов исследования и сопоставление их с данными

ми других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включать обоснованные рекомендации. Наряду с сильными сторонами исследования необходимо указать имеющиеся возможные ограничения (например, недостаточно большое количество пациентов, не применены самые современные методы исследования, учтены какие-либо факторы и др.).

Объединение рубрик (например, «Результаты» и «Обсуждение») недопустимо!

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы или может быть представлено в виде выводов.

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. При упоминании в тексте фамилий отдельных авторов им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

Конфликт интересов. В обязательном порядке должно быть декларировано отсутствие у авторов конфликта интересов (в таких случаях указывается: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов») или же упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку исследованию (в виде грантов, дарения или предоставления оборудования, реактивов, расходных материалов, лекарств и др.), а также принявшие другое финансовое или личное участие, которое может привести к конфликту интересов.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

5. Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в соответствии с их первым упоминанием. Желательно наличие копии иллюстраций (рисунков, схем, диаграмм) в форматах той программы, в которой они были сделаны. Если иллюстрации в статье представлены в виде фотографий, необходимо подать их копию в формате *JPG или *TIF, оригинальным размером, с разрешением 300 точек на дюйм. Подписи к иллюстрациям печатаются через 1,5 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски.

6. Таблицы. Таблицы располагаются в тексте статьи в соответствии с первым упоминанием. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая

расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Названия лекарственных средств должны соответствовать международной номенклатуре препаратов.

7. Список литературы. Библиография должна содержать ссылки на работы, опубликованные в научных изданиях последних 7 лет. В виде исключения допускаются единичные ссылки на более ранние публикации. В оригинальных статьях цитируется не более 20, а в передовых статьях и обзорах литературы — не более 40 источников. В список литературы не включаются неопубликованные работы.

Список литературы печатается через 1 интервал и представляется в двух вариантах.

Первый вариант списка литературы оформляется в соответствии с «Примерами оформления библиографического описания в списке источников» (Бюллетень ВАК Украины, № 5, 2009), литературные источники приводятся по алфавиту, работы одного автора — в хронологическом порядке. Должна быть представлена дополнительная информация о статьях, написанных латиницей, — номера DOI, PubMed ID и проч.

Второй вариант списка литературы должен быть оформлен символами латинского алфавита по стандартам National Library of Medicine (NLM). Источники на украинском, русском и других языках, использующих символы кириллицы, необходимо преобразовывать следующим образом: название журнала и Ф.И.О. авторов следует транслитерировать (транслитерацию можно осуществить автоматически на сайте <http://translit.kh.ua/>), а название статьи — перевести на английский язык (не транслитерировать!). Более подробную информацию можно получить на сайте <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>

Примеры оформления списка литературы согласно требованиям ВАК, а также согласно стандартам NLM приведены на сайте www.mif-ua.com в разделе «Авторам».

8. Резюме оформляется на трех языках (украинском, русском, английском). Все три варианта обязательно включают: название статьи, фамилии и инициалы авторов, их место работы, ключевые слова (не больше 6). Резюме должно быть структурированным и включать 5 обязательных рубрик: «Актуальность»; «Цель исследования»; «Материалы и методы»; «Результаты»; «Заключение» (Introduction; Objective; Materials and Methods; Results; Conclusions). Объем основной части резюме должен быть не меньше 200 и не больше 250 слов. Резюме не должно содержать аббревиатур, сносок и ссылок.

Резюме обзоров, лекций, дискуссионных статей составляются в произвольной форме.

9. Краткое содержание статьи на английском языке (аннотация) должно быть объемом не менее 2 печатных страниц (шрифт Times New Roman, размер шрифта — 12, через 1,5 интервала, с полями слева 3,5 см, справа — 1 см, сверху и снизу — по 3 см). Обязательно следует указать название статьи, фамилии авторов, учреждение, в кото-

ром выполняется работа, город и страну и включить следующие разделы: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Выводы». Данные материалы размещаются на web-сайте журнала.

10. Сведения об авторах. В конце статьи указываются фамилии, имена и отчества (полностью, а не инициалы) всех авторов, их ученые степени и научные звания, почтовый адрес, номера телефонов, электронные адреса.

Фотографии авторов должны быть портретного вида, подаваться в формате .JPG или .TIF, оригинальным размером, с разрешением 300 точек на дюйм, с физическим размером не менее 3 × 4 см.

11. Сопроводительная документация. К оригинальной статье прилагаются: сопроводительное письмо от руководства учреждения, в котором проводилось исследование; декларация отсутствия конфликта интересов, авторское соглашение (его текст доступен на сайте www.mif-ua.com в разделе «Авторам»), декларация соблюдения этических норм при проведении исследования. Данные документы в электронном (отсканированном) виде присылаются на электронный адрес редакции вместе со статьей, подаваемой к публикации.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

12. Процедура рецензирования. Все статьи, присланные для публикации, рецензируются. Независимыми рецензентами проводится двойное слепое рецензирование. В случае отсутствия у каждого из рецензентов замечаний к статье она принимается для публикации. В случае получения от рецензентов каких-либо замечаний к статье она возвращается автору на доработку. Присланная автором статья после доработки направляется на повторное рецензирование. Окончательное решение о публикации статьи после рецензирования принимает главный редактор.

Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления присланных статей.

Статьи, отправленные авторам для исправления, должны быть возвращены в редакцию не позднее чем через 10 дней после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки соответственно изменяет и дату ее поступления в редакцию.

При невыполнении вышеуказанных требований к оформлению публикаций статья возвращается авторам без рассмотрения.

В случае отправки статьи для публикации в редакцию издания автор автоматически принимает условия авторского соглашения на использование этой статьи издателем.

Материалы для публикаций присылать

на электронный адрес редакции:

medredactor@i.ua

(в теме письма обязательно указать название периодического издания —

«Международный эндокринологический журнал»)

или

главного редактора

(Паньків Володимир Іванович):

endocr@i.ua

Если вы хотите приобрести одну из книг наложенным платежом,
вам нужно позвонить к нам в интернет-магазин и сделать заказ:
+380 (44) 223-27-42, +380(67) 325-10-26.

**Книги можно приобрести
в фирменном магазине медицинской литературы «БУКВАМЕД»:**

КИЕВ, 04112, ул. Дорогожицкая, 9, НМАПО им. П.Л. Шупика.
Телефоны: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

Подробнее о книгах на сайте WWW.BOOKVAMED.COM.UA

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		
Э01057	100 избранных лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчуна, И.М. Ильиной. — 948 с.	260,00
Э01068	Акромегалия и гигантизм / А.С. Аметов, Е.В. Доскина. — 152 с.	162,00
Э01100	Акромегалия и гигантизм: монография / Ю.И. Караченцев, О.О. Хижняк и др. — 132 с.	100,00
Э01105	Арифметика диабетика или арифметика здоровья / С.А.Чумак. — 48 с.	26,00
Э01061	Артериальные гипертензии при эндокринных заболеваниях (2-е изд., перераб. и доп.) / Ю.Н. Сиренко, Б.Н. Маньковский. — 140 с.	28,00
Э01081	Болезни щитовидной железы: руководство / Петунина Н.А., Трухина Л.В. — 216 с.	216,00
Э01143	Большеви попереково-крижовий синдром при цукровому діабеті: діагностичні та лікувальні аспекти / Ткаченко О.В., Кононець О.М. — 95 с.	120,00
Э01097	Гирсутизм / Соболева Е.Л.	42,00
Э01030	Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей / О.Н. Ткачева. — 176 с.	105,00
Э01093	Диабетическая нейропатия (2-е изд., перераб. и доп.) / Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г.	230,00
Э01003	Эндокринологія в Україні: Тематичний показник науково-дослідних робіт, дисертацій та об'єктів інноваційної діяльності (2004–2008 роки) / Укладачі І.В. Сидорова, Г.В. Торяник, Н.В. Завадська, Т.Ю. Бурма, В.П. Варавін, за ред. Ю.І. Караченцева. — 268 с.	100,00
Э01094	Эндокринологія. Підручник для ВНЗ III-IV р.а.: Рекомендовано МОН / Боднар П.М. — 464 с.	219,00
Э01070	Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 208 с.	439,00
Э01130	Заболевания щитовидной железы / Мкрутмян А.	184,00
Э01019	Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. — 496 с.	236,00
Э01124	Индивидуальный подход к ведению пациентов с гипергликемией на фоне сахарного диабета 2-го типа. Рекомендации Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета 2012.	70,00
Э01139	Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра / Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. — 192 с.	80,00
Э01039	Клінічна ендокринологія: Підручник для мед. ВНЗ III-IV рів. акред. Рекомендовано МОЗ / В.М. Хворостінка, В.М. Лісовий. — 544 с.	192,00
Э01058	Конспект эндокринолога. Часть 1: Сахарный диабет и метаболический синдром / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 80 с.	35,00
Э01059	Конспект эндокринолога. Часть 2: Патология щитовидной железы, возрастной дефицит андрогенов / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	35,00
Э01066	Конспект эндокринолога. Часть 3: Рекомендации по контролю гликемии у стационарных больных, разработанные Американской ассоциацией клинических эндокринологов и Американской диабетической ассоциацией / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 32 с.	35,00

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

Э01077	Конспект эндокринолога. Часть 4: Лечение ожирения у взрослых. Европейские клинические рекомендации (2008) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 32 с.	35,00
Э01136	Лікувально-профілактичний режим хворих на цукровий діабет / І.І.Нікберг. — 208 с.	66,00
Э01103	Малая энциклопедия врача-эндокринолога (книга 2) / А.С.Ефимов, Н.А.Зуева и др. — 140 с.	26,00
Э01051	Медикаментозное лечение гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа: алгоритм начальной и последующей терапии. Консенсус Американской ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета / Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. — 20 с.	35,00
Э01111	Медицинский самоконтроль и образ жизни больного сахарным диабетом / Никберг И.И. — 544 с.	150,00
Э01122	Метаболический синдром у женщин. Методические рекомендации / С.Р.Кузьмина-Крутецкая. — 76 с.	36,00
Э01020	Нарушение половой функции у мужчин при сахарном диабете / М.И. Коган. — 224 с.	103,00
Э01071	Нейроэндокринология: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 472 с.	743,00
Э01118	Непальпируемые узловые образования щитовидной железы / Шулутко А.М. — 144 с.	151,00
Э01082	Ожирение и нарушения липидного обмена: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 264 с.	446,00
Э01099	Ожирение и репродуктивная система женщины. Пособие для врачей / Мишарина Е.В.	54,00
Э01116	Ожирение: профилактика и лечение (2-е изд.) / З.А. Калмыков. — 108 с.	32,00
Э01062	Ожирение: профилактика и лечение / З.А. Калмыков. — 108 с.	28,00
Э01096	Очерки клинической эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова и др. — 594 с.	200,00
Э01076	Практична тиреоїдологія / В.І. Паньків. — 224 с.	110,00
Э01121	Превентивная диабетология. Руководство для врачей / Г.Ф.Генделека. — 608 с.	350,00
Э01141	Профилактика поздних макрососудистых осложнений сахарного диабета: руководство / Древаль А.В.	112,00
Э01073	Радиойодтерапия тиреотоксикоза: руководство / Цыб А.Ф., Древаль А.В., Гарбузов П.И. и др. — 160 с.	90,00
Э01115	Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ: руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — 1024 с.	1156,00
Э01063	Сахара и сахарозаменители / В.В. Корпачев. — 320 с.	35,00
Э01060	Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска. Монография / Н.А. Кравчун и др. — 256 с.	60,00
Э01022	Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Руководство для врачей / И.И. Дедов. — 344 с.	203,00
Э01109	Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 448 с.	737,00
Э01123	Сахарный диабет и репродуктивная система женщины. Пособие для врачей / В.В.Потин. — 40 с.	42,00
Э01126	Сахарный диабет у детей и подростков: руководство. - 2-е изд., перераб. и доп. / Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. — 272 с.	303,00
Э01040	Сахарный диабет. Беременные и новорожденные / И.И. Евсюкова. — 272 с.	86,00
Э01083	Сахарный диабет. Диагностика, лечение, контроль заболевания: справочник / Бем Б.О., Хин П. — 272 с.	134,00
Э01142	Сахарный диабет. Иммуниет. Цитокины / Зак К.П. — 488 с.	223,00
Э01038	Сахарный диабет: диагностика и лечение / Э. Питерс-Хармел, Р. Матур. — 796 с.	448,00
Э01007	Сахарный диабет: от ребенка до взрослого / Сенаторова А.С., Караченцев Ю.И., Кравчун Н.А., Казаков А.В., Рига Е.А., Макеева Н.И., Чайченко Т.В. — 260 с.	100,00
Э01010	Сахарный диабет: практика и контроль (5-е изд., перераб.) / Мавродий В.М. — 82 с.	35,00
Э01074	Сахарный диабет: физиотерапевтические и комплементарные методы лечения: научно-методическое пособие / С.Т. Зубкова, А.Д. Гавловский и др. — 232 с.	50,00
Э01110	Система орексинсодержащих нейронов. Структура и функции / Перекрест С.В.	89,00

Э01006	Словарь-справочник эндокринолога /А.В. Казаков, Н.А. Кравчун, И.М. Ильина, М.И. Зубко, О.А. Гончарова, И.В. Чернявская. — 382 с.	100,00
Э01013	Современные методы лечения ожирения. Руководство для врачей / Ю.И.Седлецкий. — 416 с.	80,00
Э01001	Сучасна інтенсивна інсулінотерапія /Н.О. Кравчун, Л.Г. Полозова, О.В. Козаков, О.А. Сакало. — 68 с.	30,00
Э01002	Фундаментальна та клінічна ендокринологія: проблеми, здобутки, перспективи (Восьмі Данилевські читання): Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків, 26–27 лютого 2009 р.). /За ред. Ю.І. Караченцева. — 146 с.	25,00
Э01101	Цукровий діабет та вагітність: навчальний посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів післядипломної освіти / Караченцев Ю.І. та ін. — 146 с.	80,00
Э01092	Школа здоровья. Избыточная масса тела и ожирение: руководство / Еганян Р.А., Калинина А.М. — 184 с.	163,00
Э01036	Эндокринные заболевания: справочник для практикующих врачей / Г.А. Мельниченко, А.Ю. Токмакова, Д.Е. Колода, Н.В. Лаврищева. — 128 с.	161,00
Э01140	Эндокринные синдромы. Диагностика и лечение / Древаль А.В. — 415 с.	552,00
Э01029	Эндокринология беременности в норме и патологии (2-е изд.) / В.М.Сидельникова. — 352 с.	362,00
Э01032	Эндокринология. Внутренние болезни по Дэвидсону / Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера. — 176 с.	250,00
Э01033	Эндокринология. Клинические рекомендации / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — 304 с.	216,00
Э01137	Эндокринология. Руководство для врачей / В.В.Потемкин. — 776 с.	809,00
Э01084	Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — 1072 с.	1114,00
Э01127	Эндокринология: учебник / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. — 432 с.	756,00
Э01089	Эндокринотерапия раннего рака молочной железы / Семиглазов В.Ф. — 96 с.	149,00
Э01117	Эндохирургия новообразований надпочечников. Клиническое руководство / Емельянов С.И. — 168 с.	130,00
Э01135	Эпонимические синдромы в эндокринологии / Мельниченко Г.А.	462,00
ТЕРАПИЯ, СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА		
T01193	The Merck Manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение: руководство / Под ред. М.Х. Бирса. — 3744 с.	2376,00
T01265	Актуальні питання геронтології і геріатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Стаднюк Л.А. и др. — 528 с.	150,00
T01267	Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / Зозуля І.С. — 122 с.	80,00
T01264	Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря / Бережной В.В. — 342 с.	80,00
T01113	Алгоритмы диагностики / С.С.Вялов. — 128 с.	87,00
T01229	Алкоголизм, табакокурение, игромания, панические атаки - ушная иглотерапия и психотерапия / Я.С.Песиков. — 260 с.	400,00
T01195	Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 480 с.	564,00
T01127	Антибактериальная терапия в амбулаторно-поликлинической практике: карманный справочник / Под ред. Ю.Ю. Белоусова. — 256 с.	112,00
T01126	Антибактериальная терапия в медицине критических состояний (2-е изд., исправ. и доп.) / В.И. Черный, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова и др. — 392 с.	100,00
T01103	Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зинovieв. — 128 с.	32,00
T01203	Атлас и основы классической иглотерапии / Я.С. Песиков. — 220 с.	300,00
T01202	Атлас и основы клинической ушной иглотерапии / Я.С. Песиков. — 352 с.	400,00
T01210	Атлас клинической медицины. Внешние признаки болезней: руководство / Томилов А.Ф. — 176 с.	702,00

T01205	Болезнь Гоше / Лукина Е.А. — 64 с.	124,00
T01199	Боли в животе / Ивашкин В.Т. — 112 с.	238,00
T01026	Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика). — 178 с.	61,00
T01232	Ведення випадку туберкульозу: навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів / С.М.Лепшина. — 255 с.	100,00
T01104	Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н.Гильмияновой. — 190 с.	173,00
T01017	Внутренние болезни (4-е изд.) / Под ред. С.И. Рябова.	289,00
T01175	Внутренние болезни (в таблицах и схемах): Справочник (3-е изд., перераб. и доп.) / Зборовский А.Б., Зборовская И.А.	460,00
T01130	Внутренние болезни. 333 тестовые задачи и комментарии к ним: учебное пособие (2-е изд., перераб. и доп.) / Дворецкий Л.И., Михайлов А.А., Стрижова Н.В., Чистова В.С. — 160 с.	135,00
T01062	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 1. Введение в клиническую медицину. Основные синдромы. Гриф УМО / Т.Р. Харрисон. — 461 с.	304,00
T01064	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 6. Эндокринные болезни и нарушения обмена веществ / Т.Р. Харрисон. — 415 с.	304,00
T01131	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: учебное пособие / Ананченко В.Г. и др. — 456 с.	351,00
T01132	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учебное пособие / Абрамова А.А. и др. — 640 с.	466,00
T01040	Внутренние болезни. Система органов пищеварения / Г.Е. Ройтберг. — 560 с.	668,00
T01201	Внутренние болезни: Справочник практикующего врача / Тополянский А.В. — 816 с.	454,00
T01055	Внутренние болезни: учебник. В 2 томах. Том 1 (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 672 с.	429,00
T01056	Внутренние болезни: учебник. В 2 томах. Том 2 (2-е изд., испр. и доп.) (книга + CD-диск) / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 592 с.	429,00
T01168	Внутренняя медицина: В 3 т. — Т. 1. Учебник для мед. вузов III-IV ур. аккред. Рекомендовано МЗ / Под ред. Е.Н. Амосовой. — 1064 с.	270,00
T01169	Внутренняя медицина: В 3 т. — Т. 2. Учебник для мед. вузов III-IV ур. аккред. Рекомендовано МЗ / Под ред. Е.Н. Амосовой. — 1128 с.	456,00
T01075	Внутрішня медицина: Підруч. для мед. ВНЗ III-IV рів. акред. Допущено МОЗ / Н.М. Середюк. — 1104 с.	400,00
T01076	Внутрішня медицина: Підруч. для мед. ВНЗ III-IV рів. акред. У 3 т. — Т. 1. Рекомендовано МОЗ / За ред. К.М. Амосової. — 1056 с.	250,00
T01194	Восстановительная медицина: учебник / Епифанов В.А. — 304 с.	335,00
T01133	Госпитальная терапия. Курс лекций: учебное пособие / Люсов В.А., Байкова О.А., Евсиков Е.М. и др. — 480 с.	459,00
T01080	Депрессии и неврозы в общемедицинской практике. Клиника. Диагностика. Лечение. Клинические случаи. / М.Б. Никишова. — 136 с.	62,00
T01263	Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение / Поворознюк В.В. — 261 с.	65,00
T01246	Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / Поворознюк В.В. — 261 с.	65,00
T01140	Диагностика болезней внутренних органов: Т.4. Диагностика болезней системы крови / А.Н. О कोरोков. — 504 с.	140,00
T01142	Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. О कोरोков. — 456 с.	104,00
T01143	Диагностика болезней внутренних органов: Т.7. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. О कोरोков. — 404 с.	104,00

**Весь ассортимент магазина медицинской
книги БУКВАМЕД на сайте: <http://BOOKVAMED.COM.UA>**

Дорогие читатели!

Мы планируем дальнейшее освещение разносторонней информации на страницах «Международного эндокринологического журнала» при непосредственном участии вас, дорогие коллеги. Чтобы журнал был более полезным, профессиональным, интересным и освещал различные интересующие вас вопросы эндокринологии и смежных дисциплин, просим заполнить предлагаемую анкету и отправить в редакцию по адресу:

Редакция «Международного эндокринологического журнала»,

а/я 74, г. Киев, 04107

Тел./факс: +38(044)223-27-42

Заранее вам благодарны. Постараемся учесть все ваши предложения, замечания и пожелания.



Международный
эндокринологический
журнал

№ 5(77), 2016

Анкета читателя

1. Ф.И.О. _____

Место работы _____

Должность _____

Квалификационная категория _____

Стаж работы эндокринологом _____

Ученая степень _____

2. Укажите номера страниц (или названия материалов), заинтересовавших Вас в этом номере

3. Укажите номера страниц (или названия материалов), не интересных, по Вашему мнению

4. Ваша оценка этого номера по пятибальной шкале (где 1 — совсем не понравилось, а 5 — очень понравилось)

1

2

3

4

5

5. О чем бы Вам хотелось прочитать в следующих номерах «Международного эндокринологического журнала», какие новые рубрики Вы хотели бы видеть?



ПОДПИСКА — 2017

С ЛЮБОВЬЮ
К ВРАЧАМ,
С ЗАБОТОЙ
О ПАЦИЕНТАХ

ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом



«МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ»

Включен в наукометрические и специализированные базы данных CrossRef, Ulrichweb Global Serials Directory, Directory of Research Journals Indexing (DRJI), WorldCat, РИНЦ (Science Index), Google Scholar, НБУ им. В.И. Вернадского, «Джерело», Academic Resource Index (Research Bible), «КиберЛенинка»

В каждом номере журнала вниманию читателей представлены оригинальные и проблемные статьи, научные обзоры, клинические лекции, сообщения о наблюдениях из практики по наиболее актуальным проблемам клинической и экспериментальной эндокринологии, статьи о современных методах диагностики и лечения эндокринных заболеваний, информация о съездах, конференциях, симпозиумах, рецензии на статьи и новые издания по эндокринологии.



ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
94553



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
**Панькив
Владимир Иванович**

Заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, д.м.н., профессор.



БЕСПЛАТНАЯ ПОДПИСКА НА ЭЛЕКТРОННЫЕ ИЗДАНИЯ

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!
ИД «ЗАСЛАВСКИЙ»
ПРЕДЛАГАЕТ ВАМ
БЕСПЛАТНУЮ
ПОДПИСКУ НА



ЭЛЕКТРОННЫЕ ВЕРСИИ ВСЕХ НАШИХ ИЗДАНИЙ

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ ВЫ МОЖЕТЕ

на нашем сайте

www.mif-ua.com

в разделе «ПОДПИСКА»



АМО Украины | Подписка | Авторам

Статьи | Книги | Обучение | АМО Украины

Бесплатная подписка на электронные издания
Почтовая подписка на печатные издания



Перейти для
заполнения анкеты



Цефасель

Cefasel

Антиоксидантний щит щитоподібної залози



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мг містить 0,333 мг натрію селеніту* 5H₂O, що еквівалентно 100 мг селену. Фармакологічна група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТХ 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 щитоподібної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресах, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінням. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини, після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія – по 100 - 200 мг селену за 1 - 2 прийоми. Профілактичні дози становлять 50 - 100 мг 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 вивчено. Р.л.: № UA/8891/01/02.

 **МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

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.

SeI022016