

8. Фадеев В.В. Надпочечниковая недостаточность : этиология, клиника, лечение // Фарматека.- 2004.- №5. - С.68-74.

9. Шехтман М.М., Варламова Т.М., Бурдули Г.М. Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных. – М.: «Триада-Х», 2001. – 128 с.

10. Charmandari E., Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficient : Alterations in Cortisol Pharmacokinetics at Puberty. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 86; 603-614.

11. Lovas K. Husebue E.S. Replacement therapy in Addison's disease. Expert Opin Pharmacother. 2003; 4; p.2145-2149.

12. Songya Pang. Congenital Adrenal Hyperplasia Owing to 3beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency. Endocrinology and Metabolism Clinics 2001; 30 (1); 245-258.

13. Stratakis C.A., Rennert O.M. Congenital adrenal hyperplasia: molecular genetics and alternative approaches to treatment. Crit Rev Lab Sci, - 1999; 83; p.2091-2098.

УДК 616.379-008.64

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ З РАЦІОНАЛЬНИМ ВИКОРИСТАННЯМ ЕНДОГЕННИХ РЕЗЕРВІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

В.М.Пилипенко¹, В.М.Скібун², Н.М.Кушнар'ова², О.В.Корпачева-Зінич²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шутика,

² Державна установа "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України", Київ

Резюме. У статті наведені принципи модифікації та удосконалення терапії цукрового діабету 2 типу з використанням ендогенних резервів підшлункової залози з метою компенсації захворювання та усунення глюкозотоксичності. Нами призначався курс інсулінотерапії (інсулін середньої тривалості дії двічі на добу, або тривалої дії один раз на добу) на тлі застосування метформіну. До та після призначення інсуліну проводили необхідні обстеження та визначали глікемічний профіль, рівень ВЖК і власного інсуліну та обчислювали індекс інсулінорезистентності НОМА-IR. Доза метформіну не змінювалась протягом періоду інсулінотерапії. Тривалість інсулінотерапії складала $24,2 \pm 0,8$ дні, доза інсуліну -- $32,8 \pm 2,3$ Од. Після усунення глюкозотоксичності, при стійкій нормалізації показників глікемії та позитивній динаміці загального соматичного стану хворого поступово переходили на пероральні цукрознижуючі препарати з одночасним зменшенням дози інсуліну до його повної відміни. Доцільність такого методу інсулінотерапії при цукровому діабеті 2 типу полягає в раціональному та більш тривалому використанні ендогенних резервів підшлункової залози завдяки

відновленню секреції інсуліну та підвищення чутливості до нього периферичних тканин. Виходячи з отриманих результатів, можна рекомендувати призначення інсуліну коротким курсом на тлі основного прийому метформіну пацієнтам з ЦД 2 типу зі збереженою ендogenous функцією підшлункової залози.

Ключові слова: цукровий діабет, інсулінорезистентність, терапія цукрового діабету, пероральні цукрознижуючі препарати, метформін, інсулінотерапія.

Вступ. Цукровий діабет 2 типу – це найбільш поширене захворювання людства XXI століття. Насьогодні приблизно 200 мільйонів населення земної кулі страждають від цього захворювання, а до 2030 року очікувана кількість хворих може зрости до 366 мільйонів [1, 3, 12,16]. Цукровий діабет (ЦД) – хронічне полігенне мультифакторіальне захворювання з прогресуючим розвитком поліангіопатій, полінейропатії. Тому основним завданням медицини є попередження та уповільнення розвитку ускладнень ЦД. Сучасний підхід до вирішення цієї проблеми передбачає два шляхи корекції патології: немедикаментозний (модифікація способу життя) та медикаментозний (своєчасне та раціональне призначення цукрознижуючої терапії).

Вибираючи ту чи іншу терапію, необхідно керуватись алгоритмом лікування ЦД 2 типу, метою якого є досягнення адекватних рівнів глікованого гемоглобіну (HbA1c), шляхом титрації дози пероральних цукрознижуючих препаратів (ПЦЗП) в якості монотерапії або в комбінації з іншими препаратами та інсуліном [3, 6].

Згідно Всесвітнього керівництва з лікування діабету, препаратами першого ряду терапії ЦД 2 типу є бігуаніди, до яких, зокрема, належить метформін (препарати: “Метфогама”, “Діаформін”, “Глюкофаж”, “Метформін”). Не зважаючи на те, що особливості механізму дії метформіну при ЦД, метаболічному синдромі, склерополікістозі яєчників з’ясований, пошук нових механізмів його впливу на патологічні зміни в організмі людини продовжується і до теперішнього часу [8, 9, 16, 17].

Відомо, що під дією метформіну не тільки підвищується аффіність інсулінових рецепторів і змінюється їх конформація, але й стимулюються рецепторні і пострецепторні шляхи передачі інсулінового сигналу [3, 8, 9, 13,16]. Одночасно посилюються такі ефекти інсуліну, як транскрипція, трансляція і синтез ключових ферментів, відповідальних за транслокацію власних транспортерів глюкози на плазматичну мембрану, що приводить до збільшення поглинання глюкози печінковими, м’язовими і жировими клітинами [3, 13, 14].

Також продемонстровано, що цукрознижуючий ефект метформіну пов’язаний з його специфічним впливом на синтез та пул глюкозних транспортерів у клітині, кількість яких збільшується у плазматичній мембрані

як адипоцитів, так і моноцитів. Саме цим впливом автори пояснювали зниження інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет типу 2 або на інші захворювання, що супроводжуються ожирінням [10, 13, 16]. Підвищення чутливості до інсуліну при цьому не супроводжувалось збільшенням його секреції підшлунковою залозою. Отже, метформін опосередковано нормалізує діяльність в-клітин, що дозволяє стабілізувати функцію останніх і попередити їх виснаження [3, 8, 10, 16].

Позитивний вплив метформіну на вуглеводний обмін опосередковано обумовлений також і змінами ліпідного спектру, зокрема зменшення абсорбції жиру з шлунково-кишкового тракту, зменшення концентрації атерогених ліпідів та відкладання жиру в печінці. Крім того, відмічаються і ангіопротекторні ефекти метформіну [9, 13, 16].

По мірі того, як поступово знижується функціонування в-клітин при ЦД 2 типу, виникає необхідність в призначенні додаткових цукрознижуючих засобів. При прогресуванні ЦД 2 типу навіть максимальні дози ПЦЗП не в змозі підтримати необхідний рівень HbA1c, тому виникає потреба в ініціації інсулінотерапії, яка в більшості випадків вже необхідна через 5-10 років після встановлення діагнозу. Однак початок інсулінотерапії дуже часто затримується, що призводить до існування тривалих неконтрольованих періодів гіперглікемій [10, 11, 12, 15]. В протилеж цьому, в сучасній ендокринологічній практиці існують випадки, коли інсулінотерапія призначається на тлі ще не вичерпаних власних резервів інсулярного апарату підшлункової залози, що призводить до негативного впливу екзогенного інсуліну на організм хворого з інсулінорезистентністю та ендогенною гіперінсулінемією чи нормоінсулінемією. Факт збільшення маси тіла на тлі інсулінотерапії був підтверджений декількома великими проспективними дослідженнями, зокрема UKPDS [8, 10, 12].

Відомо також, що інсулін може сприяти розвитку атеросклерозу через потенціювання всіх стадій атерогенезу: пошкодження ендотелію судин; інфільтрації стінок судин моноцитами та макрофагами; проліферації клітин гладкої мускулатури; синтезу сполучної тканини; утворення тромбу. Мітотичні ефекти інсуліну опосередковано пов'язані з дією на рецептори інсуліноподібних факторів росту-1 і -2 та зі стимуляцією міграції гладком'язових клітин і синтезу холестерину в них, а також підвищує активність рецепторів до ЛПНЩ, стимулює синтез сполучної тканини та сприяє підвищенню згортальної властивості крові [8, 10, 15].

Крім того, екзогенний інсулін в умовах гіперінсулінемії підвищує ризик виникнення гіпоглікемій, які є найбільш частими ускладненнями інсулінотерапії. Гіпоглікемічні стани у хворих на ЦД небезпечні внаслідок можливого виникнення раптової смерті (переважно людей похилого віку),

незворотніх змін у вищій нервовій діяльності, прогресування деменції, збільшення ризику виникнення серцево-судинних ускладнень [3, 10, 15].

Зважаючи на позитивні та негативні ефекти інсулінотерапії ЦД 2 типу виникає насущна потреба її модифікації з раціональним використанням ендогенних резервів підшлункової залози та необхідність дослідити вплив короткого курсу інсулінотерапії в комбінації з метформіном на інсулінорезистентність за умов декомпенсації вуглеводного обміну

Матеріали та методи дослідження. У ретроспективному дослідженні 30 534 українців чоловічої та 58 909 жіночої статі з ЦД 2 типу оцінювались сумісні ефекти різних гіпоглікемічних засобів. Протягом 3-х років було зареєстровано 7 804 випадків смерті. Показник загальної смертності серед пацієнтів, які приймали пероральні цукрознижуючі препарати (ПЦЗП), інсулін та комбінацію ПЦЗП з інсуліном у чоловіків становив відповідно 1,00, 2,34 та 2,22, а у жінок - 1,00, 2,12 та 2,20. Тобто ті пацієнти, які лікувались інсуліном мали більший ризик смерті, ніж ті, що знаходились на ПЦЗП, незалежно від статі [11, 13, 17].

В теперішньому дослідженні брали участь 45 пацієнтів з підтвердженим діагнозом ЦД 2 типу. Серед них 22 пацієнта чоловічої статі та 23 жіночої; середній вік яких складав $42,6 \pm 9,5$ років, стаж діабету становив $4,01 \pm 2,01$ роки (табл. 1).

Таблиця 1

Загальна характеристика когорти хворих на ЦД 2 типу

Показники	Чоловіки	Жінки	Всього хворих
Кількість хворих	n=22	n=23	n=45
Середній вік, роки (σ)	43,4(10,2)	42,1 (8,1)	42,6 (9,5)
Середній стаж діабету, роки (σ)	4,22 (2,5)	3,89 (1,9)	4,01 (2,1)
Індекс маси тіла, $\text{кг}/\text{м}^2$ (σ)	30,1 (0,9)	28,7 (1,1)	29,3 (1,01)
Глюкоза крові натще, ммоль/л (σ)	11,5 (2,1)	10,8 (1,9)	11,2 (2,01)
HbA1c, % (σ)	9,8 (0,8)	8,9 (0,6)	9,5 (0,7)
Середня доза інсуліну (Од). (σ)	33,5 (2,4)	31,6 (2,3)	32,8 (2,3)
Середня тривалість інсулінотерапії, дні (σ)	24,1 (0,7)	24,5 (0,9)	24,2 (0,8)

В дослідження включали пацієнтів, які приймали ПЦЗП (препарати сульфанілсечовини в комбінації з метформіном) в максимальних чи субмаксимальних терапевтичних дозах за наявності декомпенсації вуглеводного обміну. З метою компенсації захворювання та усунення глюкозотоксичності призначався курс інсулінотерапії, зокрема, інсулін середньої тривалості дії двічі на добу або тривалої дії один раз на добу. До та

після призначення інсуліну кожному проводили вимірювання маси тіла, об'єму татії, обчислювали індекс маси тіла, протягом дослідження визначали рівень глікемії натще та протягом доби; рівень ВЖК, визначали рівень власного інсуліну до початку інсулінотерапії та обчислювали індекс інсулінорезистентності HOMA-IR за формулою: $[\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \cdot \text{інсулін натще (мкОд/мл)}] / 22,5$. З початком інсулінотерапії препарати сульфанілсечовини відміняли, а метформін залишали в дозі 850-1700 мг, оскільки індекс інсулінорезистентності HOMA-IR до лікування інсуліном становив $6,46 \pm 0,53$. Доза метформіну не змінювалась протягом періоду інсулінотерапії. Тривалість інсулінотерапії складала $24,2 \pm 0,8$ дні, доза інсуліну – $32,8 \pm 2,3$ Од. Після компенсації вуглеводного обміну (оцінювали за показниками глікемії натще та протягом доби) пацієнтам поступово відміняли інсулін та призначали ПЦЗП [4, 5, 6, 10, 17], після чого знову визначали рівень власного інсуліну (через 2 тижні після відміни інсулінотерапії) та вираховували індекс інсулінорезистентності HOMA-IR. Рівень глюкози крові визначали гексозокіназним методом, рівні інсуліну та ВЖК – методом імуноферментного аналізу.

Під час аналізу даних дотримувалися вимог доказової медицини та біостатистики, застосовуючи підходи сучасної неінфекційної епідеміології [1, 2]. Статистичний аналіз здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою програми Origin 7.5. Оскільки порівнювалися лише 2 групи пацієнтів (до лікування та після лікування) та дані, які порівнювалися, відповідали закону нормального розподілу, для статистичної обробки даних використовували критерій Стьюдента (t) з визначенням мінімального (досягнутого) рівня значущості (p). Різницю між показниками вважали статистично значущою при $p < 0,05$, що свідчило про 95 % вірогідність.

Результати дослідження та їх обговорення. Відомо, що хронічна гіперглікемія зменшує здатність в-клітин відповідати секрецією інсуліну на стимуляцію глюкозою. Феномен глюкозотоксичності пояснює клінічні спостереження, які показують, що нормалізація рівня глюкози будь-якими гіпоглікемізуючими методами призводить до покращення секреції інсуліну та відновлення чутливості до нього периферичних тканин. В нашому дослідженні методом нормалізації вуглеводного обміну була інсулінотерапія. Незважаючи на проведення інсулінотерапії протягом певного періоду рівень власної секреції інсуліну після його відміни вірогідно не змінився. Проте, за рахунок зниження глікемії (з $11,2 \pm 2,01$ ммоль/л до лікування до $6,9 \pm 0,17$ ммоль/л після лікування) відбулося зменшення інсулінорезистентності, про що свідчить вірогідне зменшення індексу HOMA-IR з $6,46 \pm 0,53$ до $3,72 \pm 0,3$ (табл.2).

Результати дослідження ($M \pm m$) до та після інсулінотерапії

Показники	до ЛІКУВАННЯ	ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ
ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	33,2 \pm 1,18	33,7 \pm 1,17
ОТ (см)	105,4 \pm 2,6	106,3 \pm 2,7
НОМА-IR	6,46 \pm 0,53	3,72 \pm 0,3*
Інсулін (мкОД/мл)	12,3 \pm 0,92	11,9 \pm 0,87
Маса тіла (кг)	97,7 \pm 5,3	98,9 \pm 5,2
Глікемія натще (ммоль/л)	11,2 \pm 2,01	6,9 \pm 0,17*
ВЖК, ммоль/л	1,18 \pm 0,26	0,66 \pm 0,14*

Примітка: * - вірогідність різниці досліджуваних показників до та після лікування ($p < 0,05$) метформіном один раз на добу забезпечує більш виражене зниження рівня HbA_{1c}, менш інтенсивне збільшення маси тіла і меншу кількість випадків гіпоглікемії порівняно з комбінацією інсуліну з глібуридом та метформіном або інсулінотерапією в режимі двох ін'єкцій на добу. Отже, призначення метформіну разом з іншими цукрознижуючими засобами або інсуліном є патогенетично обгрунтованим і доцільним методом корекції порушеного вуглеводного обміну та інсулінорезистентності.

Висновки

1. В нашому дослідженні продемонстрований позитивний вплив короткого курсу інсулінотерапії на показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності. Виходячи з отриманих результатів, можна рекомендувати призначення інсуліну коротким курсом на тлі основного прийому метформіну пацієнтам з ЦД 2 типу зі збереженою ендogenous функцією підшлункової залози за умов різкої декомпенсації вуглеводного обміну.

2. Після усунення глюкозотоксичності, при стійкій нормалізації показників глікемії та позитивної динаміки в загальному соматичному стані хворого поступово призначаються ПЦЗП з одночасним зменшенням дози інсуліну до його повної відміни.

3. Доцільність даного методу інсулінотерапії при цукровому діабеті 2 типу полягає в раціональному та більш тривалому використанні ендogenous резервів підшлункової залози завдяки відновленню секреції інсуліну та підвищення чутливості до нього периферичних тканин.

Література

1. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрем Т. Основы эпидемиологии. Женева: ВОЗ, 1994. 259 с.
2. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. М. Медиа Сфера, 2001. 392 с.

3. Залевская А.Г. Глюкозотоксичность. в-клетка: секреция инсулина в норме и патологии. Национальная Группа по Изучению Секрции Инсулина. Москва, 2005, с. 53-64.

4. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Выбор режима инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа. // Лечащий врач, 2005, 5: 23-26.

5. Полторак В.В., Красова И.С. Сопоставимость метаболических и митотических эффектов аналога инсулина длительного действия гларгин (Лантус) и человеческого инсулина. // Міжнародний ендокринологічний журнал, 2008, 6(18): 36-42.

6. American Diabetes Association Standards of medical care of diabetes. Diabetes Care, 2005, 28: 15-35.

7. Anderson J.W., Kendall C.W. et al. // J. Am Coll Nutr, 2003, 22: 331–9.

8. Argaud D, Roth H, Weimsperger N et al. Metformin decreases gluconeogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes. // Eur J Biochem, 1993, 213: 1341–8.

9. Barclay L. Metformin May Have Long-Term Benefits in Patients With Type 2 Diabetes. Medscape Medical News, 2009.

10. Carlson M.G., Campbell P. J. Intensive insulin therapy and weight gain in IDDM. // Diabetes, 1993, 42, issue 12.

11. Edmond A. Ryan, Imes Sh., Wallace C. Short-Term Intensive Insulin Therapy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. // Diabetes Care, 2004, 27:1028-1032.

12. George Y. Chao. Weight Gain during insulin therapy for type 2 Diabetes. Medscape Diabetes and Endocrinology, 2007.

13. Golay A. Metformin and body weight. // International Journal of Obesity, 2008, 32: 61–72.

14. Jaakko T. Lifestyle intervention in type 2 Diabetes and other conditions associated with insulin resistance. Management Strategies in Diabetes. Cambridge Medical Publications, 2004.

15. Khalangot M., Tronko M., Kravchenko V., Kulchinska, Gang Hu. The joint effects of different types of glucose- lowering treatment and duration of diabetes on total and cardiovascular mortality among subjects with type 2 diabetes. // Diabetes Research and Clinical Practice, 2008, 82: 139-147.

16. Kozka I.J., Holman G.D. Metformin blocks down regulation of cell surface GLUT 4 caused by chronic insulin treatment of rat adipocytes. // Diabet, 1993, 42: 1159-65.

17. Raccan D., Bretzel R., Owens D., Riddle M. Если базальная инсулинотерапия сахарного диабета 2-го типа неэффективна - что дальше? / Міжнародний ендокринологічний журнал, 2009, 1(19): с 20-32.

18. Yki-Jarvinen H., Ruusy L., Nikkila K. et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with Type 2 diabetes mellitus. A randomised, controlled trial. *Ann Intern Med.*, 1999, 130(5): 389-96.

УДК 616.24-002.5

ОСОБЛИВОСТІ ДАНИХ МУЛЬТИСПІРАЛЬНОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ПНЕВМОЦИСТНОЇ ПНЕВМОНІЇ В ПОЄДНАННІ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ

М.І. Линник

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.Яновського АМН України»

Розвиток туберкульозу (ТБ) у інфікованих вірусом імунодефіциту людини і у хворих з синдромом набутого імунодефіциту (СНІД) являється актуальною проблемою медицини. В теперішній час ТБ є однією з основних причин смерті ВІЛ-інфікованих. За даними ВООЗ, третина населення Землі (більше 2 млрд.) інфіковані мікобактеріями туберкульозу і близько 42 млн. – ВІЛ.[1] При цьому обидві вказані інфекції вразили близько 12 млн. чоловік у віці від 15 до 49 років.

Щорічно в світі реєструють 8 млн. нових випадків ТБ та 2 млн. смертей від нього. До ТБ найбільш схильні ВІЛ-інфіковані (підвищення захворюваності ТБ в 200 раз), при цьому ТБ як причину смерті встановлюють у 30% хворих з ВІЛ-інфекцією. Причинами більшості смертей від інфекційних захворювань є 6 нозологій: пневмонія, ТБ, діарея, кір, вірусні гепатити та ВІЛ-інфекція.[2]

За оцінкою ВООЗ, майже 10% з вперше виявлених випадків ТБ у світі поєднуються з ВІЛ-інфекцією. [3] Захворюваність ТБ у осіб з ВІЛ інфекцією підвищується, а з початку третього тисячоліття ТБ займає перше місце в структурі опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих (43,8%). [4] . Серед опортуністичних інфекцій важливе місце посідає також пневмоцистна пневмонія в зв'язку з тим, що більш як у 80,0% пацієнтів, хворих на СНІД, які не отримують профілактичного лікування, вона розвивається в той чи інший час. Часто це захворювання є першим симптомом того, що у носія вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) розвинувся СНІД.[5] Пандемія ВІЛ/СНІДу відкрила нову еру превалювання збудників повільних бактеріальних та вірусних інфекцій як основного етіологічного фактору захворюваності та смертності [6, 7, 8].

ВІЛ-інфекція, викликаючи порушення в імунному статусі, є фактором ризику активного ТБ у інфікованих МБТ. Ризик зростає по мірі посилення