



№ 4 (40)
грудень 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632



Член-корреспондент
НАМН України
Борис Маньковский

Новое в стандартах ADA-2018
по диагностике и лечению
сахарного диабета

Читайте на сторінці **13**



Доктор медицинских наук
Олеся Зинич

Эволюция устройств
для введения инсулина:
шприц-ручка
как неотъемлемая
часть жизни

Читайте на сторінці **10**



Доктор медицинских наук
Володимир Паньків

Клінічні аспекти недостатності
та дефіциту вітаміну D
у тиреоїдології

Читайте на сторінці **27**



Доктор медицинских наук,
профессор
Светлана Зубкова

Сердечно-сосудистые
нарушения при менопаузе

Читайте на сторінці **32**



Доктор медицинских наук,
профессор
Иван Топчий

«Немая» диабетическая
нефропатия как стадия
развития хронической
почечной недостаточности

Читайте на сторінці **36**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України[®]

Здоров'я нації — добробут держави

МІДИЧНА ГАЗЕТА

Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади

Йодомарин®
калію йодид

ЙОД, ЩО ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!*

Йодомарин® 200
Калію йодид
50 таблеток · Для перорального застосування

Йодомарин® 100
Калію йодид
100 таблеток
Для перорального застосування
Засіб для лікування щитоподібної залози

№1
ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ ЙОДУ
в Україні**

- Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю^{1,2}.
- Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози^{1,2}.
- Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених, та дорослих^{1,2}.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)
Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йоду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмаль-гілколат (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати йоду, що застосовуються при захворюваннях щитоподібної залози. Код АТС Н03С А. Показання. Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених та дорослих. Протипоказання. Підвищена чутливість до йоду або до одного з інших компонентів препарату. Маніфестний гіпертиреоз. Застосування калію йодиду у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу, при латентному гіпертиреозі. Застосування калію йодиду у дозах від 300 до 1000 мкг йоду на добу при автономній аденомі, фокальних та дифузних автономних вузлах щитоподібної залози, за винятком передопераційної іодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером. Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брокса). Побічні реакції. При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузлів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у добоових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна іододерма, ексfolіативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин®100, Йодомарин®200. Категорія відпуску. Без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 15.02.2017 № 141 РП №UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 26.01.15 № 32 РП № UA/0156/01/02. Назви і місцезнаходження виробників. Виробництво -in bulk-контроль серії: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Місцезнаходження. Темпельхофер Берг 83, 12347 Берлін, Німеччина. Пакування, контроль та випуск серії: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Місцезнаходження. Глінікер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина. Виробництво -in bulk-, пакування, контроль серії: Менаріні - Фон Хейден ГмбХ, Місцезнаходження. Лейпцігер Штраße 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. * Для мешканців йоддефіцитних регіонів. ** Згідно даних роздібного аудиту Системи дослідження ринку «Фармакопеллер» - з продажів усіх препаратів групи АТС код Н03С за період 2016 р. 1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 15.02.2017 №141, РП № UA/0156/01/01 2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 26.01.2015 № 32, РП № UA/0156/01/02. UA_Jod_01-2017_V2_Print. Затверджено до друку 17.03.2017 р.

Представництво в Україні –
«БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРИНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Амарил®
Глімепірид

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



- Амарил®**
- **Стартова доза — 1 мг⁴**
 - **Високий комплаєнс⁵: застосування — 1 раз на добу⁴**
 - **Зручність підбору дози: різноманітні форми випуску (2, 3, 4 мг), застосування 1 таблетки⁴**

1. Полозова Л. Г. МЭЖ. 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 № 1225 від 10.11.2016. 5. Colombo G. et al. Patient Prefer Adherence. 2012; 6:653—61.

Інформація про препарат АМАРИЛ®

Реєстраційне 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 реєстраційного посвідчення, затверджені наказом МОЗ України № 1225 від 10.11.2016.

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС A10B B12.

Фармакологічні властивості*. Глімепірид — гіпоглікемічний (цукрознижувальний) препарат для перорального застосування — похідне сульфонілсечовини. Глімепірид діє переважно шляхом стимуляції вивільнення інсуліну із бета-клітин підшлункової залози. Крім того, глімепірид чинить виражену позакпанкреатичну 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 глімепіриду 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) глімепіриду 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 глімепіриду 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 зворотними після відміни препарату.

Упаковка. № 30 (15 × 2): по 15 таблеток у блістері, по два блістери 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 № 1225 від 10.11.2016.

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.16.12.0796.

Сахароснижающая терапия СД 2 типа: как выбрать оптимальный вариант?

Лечение сахарного диабета (СД) 2 типа недаром сравнивают с рычажными весами, равновесие которых легко нарушить. Недостаточно интенсивное лечение склоняет чашу весов в сторону хронических диабетических осложнений, а чрезмерно жесткое или нерационально подобранное – в сторону гипогликемии и прибавки массы тела. Однако существуют сахароснижающие препараты, с которыми врачу не приходится чувствовать себя канатоходцем, рискующим в любой момент сорваться в пропасть. О них участникам конференции «Проблемы и перспективы семейной медицины в Украине», которая прошла 26-27 октября в г. Киеве, рассказала заведующая отделом профилактики и лечения сахарного диабета и его осложнений Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины (г. Киев), доктор медицинских наук Татьяна Юрьевна Юзвенко.

В начале своего выступления докладчик отметила, что СД 2 типа остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, а в нашей стране она стоит особо остро. Во-первых, это связано с тем, что в Украине имеет место гиподиагностика СД 2 типа. Так, согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в разных странах мира, распространенность СД в популяции варьирует от 4 до 7%. В Украине же на сегодняшний день зарегистрировано примерно 1,2 млн больных диабетом, что составляет менее 3%. По оценкам экспертов, этот показатель ниже реальной распространенности заболевания почти в 3 раза. Это значит, что примерно 2 млн людей в нашей стране не знают о наличии у них диабета, не получают необходимого лечения и подвергаются высочайшему риску развития осложнений и преждевременной смерти.

Во-вторых, серьезные опасения вызывает неудовлетворительный контроль заболевания у лиц с уже диагностированным СД 2 типа. По имеющимся сегодня данным, средний показатель гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) у больных диабетом в Украине составляет 8,7%, что существенно выше целевого уровня. В результате почти у всех больных СД 2 типа имеют место микрососудистые и у 50% – макрососудистые осложнения (регистр IDMPs, 2014). Основными причинами неудовлетворительного контроля СД 2 типа считают несвоевременную диагностику данного заболевания, его сложный и многофакторный патогенез, прогрессирующее течение, клиническую инерцию врачей и др.

Критически важная роль контроля гликемии у пациентов с СД признана давно. Еще в исследовании UKPDS, завершившемся почти 20 лет назад, было показано, что снижение уровня HbA_{1c} на 1% ассоциируется с сокращением риска развития микрососудистых осложнений на 37%, инфаркта миокарда – на 14%, смерти по причине СД – на 21%.

Что же следует подразумевать под гликемическим контролем? Согласно современным рекомендациям для каждого пациента с СД 2 типа устанавливается индивидуальный целевой уровень HbA_{1c} , который может быть достигнут без неприемлемых рисков. Для большинства больных такой целью может служить показатель $HbA_{1c} < 7\%$. У некоторых относительно молодых и здоровых пациентов может быть рассмотрен более жесткий контроль ($HbA_{1c} < 6,5\%$). В то же время при наличии тяжелой гипогликемии в анамнезе, небольшой ожидаемой продолжительности жизни, серьезных осложнениях возможна более мягкая гликемическая цель ($HbA_{1c} < 8\%$). Контроль уровня HbA_{1c} должен осуществляться каждые 3-6 мес (чаще на старте лечения, реже при относительно стабильном контроле гликемии).

Что касается алгоритма сахароснижающей терапии при СД 2 типа, то, согласно современным рекомендациям, в большинстве случаев лечение начинается с метформина (при отсутствии противопоказаний к его назначению и хорошей переносимости). У пациентов с уровнем $HbA_{1c} \geq 9\%$ для скорейшего достижения гликемического

контроля должна быть рассмотрена комбинированная стартовая терапия. Если целевой уровень HbA_{1c} на фоне стартовой терапии не достигнут или же с течением времени контроль был утрачен в связи с прогрессирующим характером СД 2 типа, необходима интенсификация лечения, то есть добавление других сахароснижающих препаратов. Выбор лекарственных средств второй и третьей линии терапии современные клинические руководства оставляют за врачом, ведь в каждой конкретной клинической ситуации он может отличаться. При этом важно учитывать механизм действия сахароснижающих средств, то есть они должны дополнять, а не дублировать друг друга.

Одним из наиболее широко используемых классов сахароснижающих препаратов, назначаемых в дополнение к метформину или же вместо него (в случае непереносимости), являются производные сульфонилмочевины. Безоговорочными преимуществами этих лекарственных средств является их высокая сахароснижающая активность и низкая стоимость. Среди некоторых недостатков данного класса называют прибавление массы тела, а также повышенный риск гипогликемии и сердечно-сосудистых осложнений. Справедливо будет отметить, что указанные побочные эффекты больше характерны для производных сульфонилмочевины первых поколений. Действительно, старые представители этого класса характеризуются чрезмерной стимуляцией инсулиновой секреции, истощением β -клеток, частыми гипогликемическими состояниями, неблагоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему. Новая генерация препаратов сульфонилмочевины при столь же выраженном сахароснижающем эффекте обладает намного лучшим профилем безопасности.

По мнению докладчика, особого внимания среди производных сульфонилмочевины заслуживает глимеиперид (оригинальный препарат Амарил®) – представитель третьего поколения данного класса. Его важным отличием является двойной механизм действия, включающий не только стимуляцию секреции

инсулина, но и уменьшение инсулинорезистентности, что реализуется за счет увеличения концентрации и активности белков-транспортёров глюкозы (GLUT-4) в клетках периферических тканей. Немаловажен и тот факт, что для глимеиперида характерна глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, что обеспечивает близкий к физиологическому профиль инсулинемии и не истощает β -клетки поджелудочной железы. При сравнении его с другими препаратами сульфонилмочевины заслуживает внимание тот факт, что при эквивалентном снижении уровня глюкозы в крови глимеиперид в меньшей степени стимулирует секрецию инсулина.

Благодаря уникальному механизму действия глимеиперид ассоциируется с низким риском гипогликемии и прибавки веса. Более того, по некоторым данным, глимеиперид даже может приводить к некоторой потере массы тела (R. Weitgasser et al., 2003; S. Martin et al., 2003). Еще одним преимуществом является кардиоваскулярная безопасность препарата, что очень важно с учетом высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа.

Препарат Амарил® нужно принимать всего 1 раз в сутки, что наряду с хорошей гастроинтестинальной переносимостью обеспечивает высокий комплаенс. Амарил® представлен в нескольких дозировках (2; 3 и 4 мг), что существенно облегчает процесс титрации дозы.

Амарил® успешно применяется на разных ступенях алгоритма сахароснижающей терапии. Например, он может быть назначен в монотерапии при непереносимости метформина или наличии противопоказаний к его применению. В одном из рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием 249 пациентов с недавно выявленным СД 2 типа стартовая монотерапия препаратом Амарил® привела к снижению показателя уровня HbA_{1c} на 2,2%, в то время как в группе плацебо он уменьшился только на 1,1%. В другом исследовании с участием 391 пациента с СД 2 типа стартовая терапия



Т.Ю. Юзвенко

глимеиперидом в течение 16 нед обеспечила снижение среднего уровня HbA_{1c} на 1,7%, благодаря чему 61% участников достигли целевого уровня гликемии.

В связи с тем что СД 2 типа является прогрессирующим заболеванием, рано или поздно у большинства пациентов возникает необходимость в назначении комбинированной терапии. Раннее начало такой терапии имеет ряд преимуществ по сравнению с повышением дозы препарата в монотерапии. Так, два сахароснижающих средства разных классов обладают разными механизмами действия и, соответственно, дополняют друг друга. Это позволяет быстрее достичь гликемического контроля и использовать при этом меньшие дозы, а значит – снизить риск нежелательных явлений. Комбинация глимеиперида и метформина является отличным вариантом, поскольку оказывает влияние на все основные звенья патогенеза СД 2 типа (снижение секреции инсулина, повышение секреции глюкагона, инсулинорезистентность, гиперпродукция глюкозы печенью) (рис.). Повышения приверженности к лечению в случае необходимости назначения двойной сахароснижающей терапии можно добиться с помощью фиксированной комбинации метформина и глимеиперида (оригинальный препарат Амарил® М).

У значительной части больных СД 2 типа возникает необходимость в назначении заместительной инсулинотерапии. В настоящее время практически все производные сульфонилмочевины не рекомендуются применять в комбинации с базальным инсулином из-за высокого риска гипогликемии, однако это ограничение не касается глимеиперида. В многочисленных исследованиях было показано, что комбинация метформина, глимеиперида и инсулинотерапии при ее недостаточной эффективности позволяет улучшить контроль гликемии, снизить дозу экзогенного инсулина, сократить частоту гипогликемических эпизодов (H. Ose et al., 2005; A.J. Garber et al., 2003; M.U. Kabadi et al., 2003 и др.).

Завершая свое выступление, докладчик подчеркнула, что любая сахароснижающая терапия требует определения индивидуального целевого уровня HbA_{1c} с регулярным контролем его достижения каждые 3 мес, особенно на старте лечения. Клиническая инерция в лечении пациентов с СД 2 типа намного увеличивает риск осложнений, поэтому очень важно начинать лечение как можно раньше и своевременно его интенсифицировать. При выборе схемы лечения особое внимание нужно уделить оценке риска гипогликемии. Комбинированная терапия метформином и глимеиперидом помогает обеспечить надежный контроль гликемии у большинства больных СД 2 типа, она хорошо переносится пациентами и ассоциируется с низким риском гипогликемии и прибавления массы тела. Фиксированная комбинация препарата Амарил® М повышает комплаенс, а следовательно, и эффективность лечения.

Подготовила Наталья Мищенко

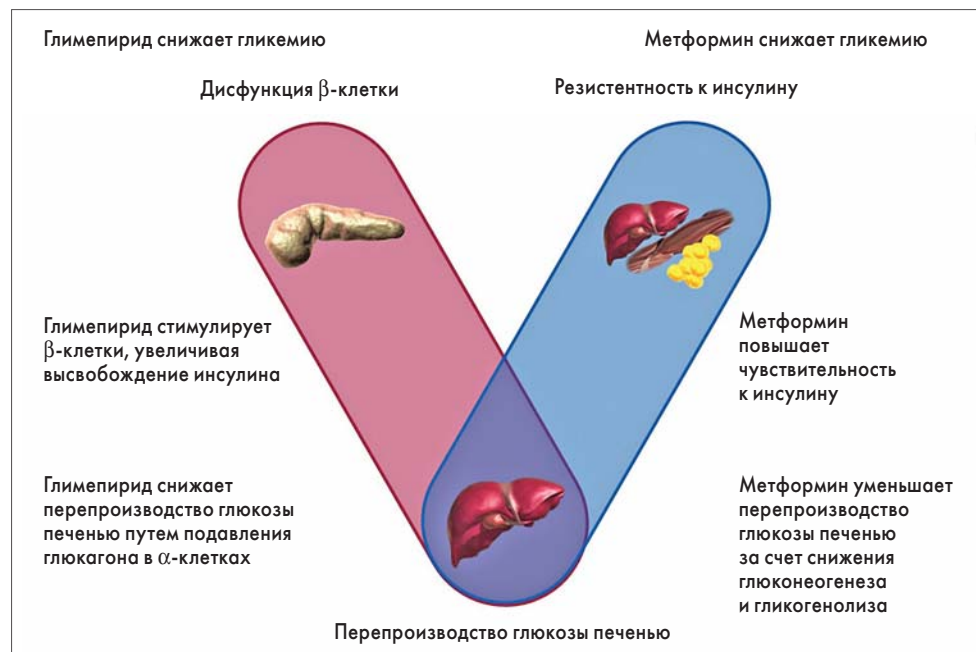


Рис. Глимеиперид и метформин дополняют друг друга, обеспечивая влияние на все основные звенья патогенеза СД 2 типа

№1

ТОМУ
ЩО ДОВІРЯЮ



ІНСУЛІН № 1 у світі¹

ПОНАД 10 РОКІВ доведеної
ефективності та вивченої безпеки²⁻⁷

10 РОКІВ успішного застосування
В УКРАЇНІ⁸

КЛІНІЧНО ДОВЕДЕНО. ДЛЯ ВАС І ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ.

1. Дані IMS Q2 2014. 2. Gerstein H. C. et al. Diabet Med 2006; 23:736-42. 3. Rosenstock J. et al. Diabetes Care 2006; 29:554-9. 4. Aschner P. et al. Lancet 2012; 379:2262-9. 5. Yki-Jarvinen H. et al. Diabetologia 2006; 49:442-51. 6. Riddle M. C. et al. Diabetes Care 2003; 26:3080-6. 7. Schreiber S.A. et al. Diabetes Technol Ther 2008; 10:121-7. 8. Ларин А. С., Юзвенко Т. Ю., Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. — 2013, № 4. — С. 1-9.

Інструкція для медичного застосування препарату ЛАНТУС® СолоСтар® (LANTUS® SoloStar®). Наказ МОЗ України №543 від 19.05.2017 PC №UA 8106/01/01. Наказ МОЗ України №543 від 19.05.2017 PC №6531/01/01.

Інформація про препарат Лантус® СолоСтар®.

Склад*. Активна речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину для ін'єкцій містить 3,6378 мг інсуліну гларгіну, що еквівалентно 100 Од. інсуліну гларгіну.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТС А10АЕ04.

Фармакологічні властивості*. Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну, у тому числі інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози у крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також підсилюючи пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка.

Показання. Цукровий діабет, що потребує лікування інсуліном, у дорослих, підлітків і дітей, старших за два роки.

Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату.

Спосіб застосування та дози*. Препарат вводять один раз на день у будь-який час доби, але щоразу в один і той самий час. Режим дозування препарату Лантус® СолоСтар® (доза та час введення) слід підбирати індивідуально. Лантус® СолоСтар® слід вводити підшкірно. Лантус® СолоСтар® не можна вводити внутрішньовенно. Сила дії виражається в одиницях, ці одиниці застосовуються винятково для препарату Лантус® СолоСтар® і відрізняються від МО чи одиниць, у яких виражається сила дії інших аналогів інсуліну.

Побічні реакції*. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Метаболічні та аліментарні розлади. Дуже часто ($\geq 1/10$): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин. Часто ($\geq 1/100$ — $< 1/10$): ліпогіпертрофія. Нечасто ($\geq 1/10\ 000$ — $< 1/1\ 000$): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення. Часто ($\geq 1/100$ — $< 1/10$): реакції у місці ін'єкційного введення препарату. Рідко ($\geq 1/10\ 000$ — $< 1/1\ 000$): набряк. Розлади з боку імунної системи. Рідко ($\geq 1/10\ 000$ — $< 1/1\ 000$): алергічні реакції. Розлади з боку органів зору. Рідко ($\geq 1/10\ 000$ — $< 1/1\ 000$): порушення зору. Ретинопатія.

Упаковка*. № 5: по 3 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку (без голок для ін'єкцій); по 5 шприц-ручок у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна».

Київ, 01033, вул. Жилянська, 48-50а,

тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01.

www.sanofi.ua



* Інформація подана у скороченому вигляді.

Перед застосуванням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату. 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 виключно для фахівців охорони здоров'я.

3 M I C T

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Сахароснижающая терапия СД 2 типа: как выбрать оптимальный вариант?

Лечение сахарного диабета 2 типа недаром сравнивают с рычажными весами, равновесие которых легко нарушить. Недостаточно интенсивное лечение склоняет чашу весов в сторону хронических диабетических осложнений, а чрезмерно жесткое или нерационально подобранное – в сторону гипогликемии и прибавки массы тела. Однако существуют сахароснижающие препараты, с которыми врачу не приходится чувствовать себя канатоходцем, рискующим в любой момент сорваться в пропасть.

Т.Ю. Юзвенко

По следам исследования ORIGIN

Сегодня ORIGIN считается одним из самых масштабных и продолжительных рандомизированных клинических исследований в диабетологии. Его результаты позволили клиницистам не только хорошо изучить основной препарат исследования – инсулин гларгин (Лантус), но и осмыслить многие другие аспекты патофизиологии и лечения ранних стадий развития сахарного диабета 2 типа и предиабета. В этой статье мы решили напомнить читателям основные результаты ORIGIN, а также представить данные нескольких новых субанализов указанного клинического испытания 6

Эволюция устройств для введения инсулина:

шприц-ручка как неотъемлемая часть жизни

В связи с тем что инсулинотерапия представляет собой долговременную стратегию лечения больных СД, она становится неотъемлемой частью их жизни. Для обеспечения оптимального профиля гликемии в течение суток часто используют базально-болюсный режим введения препаратов инсулина с разной длительностью действия, при этом особенно важно обеспечить максимальную комфортность и одновременно точность и безопасность проведения инъекций. Вот почему вопрос создания новых лекарственных форм и способов введения инсулина является одним из приоритетных направлений научных исследований в области диабетологии.

О.В. Зинич 10-12

Новое в стандартах ADA-2018 по диагностике

и лечению сахарного диабета

Первые стандарты медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом Американская диабетическая ассоциация (ADA) опубликовала еще в 1989 году, когда доказательная медицина только зарождалась. Эти первые рекомендации содержали всего четыре страницы текста и 10 источников литературы и основывались преимущественно на мнении экспертов. Сегодня стандарты ADA – это объемное и подробное клиническое руководство, составленное с учетом сотен клинических испытаний и метаанализов и признанное одним из наиболее авторитетных в мире гайдлайнов в области диабетологии. Рассказать о нововведениях в рекомендациях ADA-2018 мы традиционно попросили ведущего диабетолога нашей страны.

Б.Н. Маньковский	13-14
------------------------	-------

Синдром диабетической стопы:

как лечить и как профилактировать?

Одним из самых грозных осложнений сахарного диабета считается синдром диабетической стопы (СДС). Это патологическое состояние стопы сегодня остается ведущей причиной ампутации конечностей и наступления инвалидизации во всем мире. Зачастую СДС очень тяжело поддается коррекции, поскольку, помимо существенного снижения артериального кровотока нижней конечности, в большинстве случаев имеет место нарушение иннервации тканей. Ситуация усугубляется в случае присоединения инфекционного процесса. О современных подходах к лечению СДС рассказала одна из ведущих украинских специалистов, занимающихся данной проблемой.

С.В. Болгарская25

«Немая» диабетическая нефропатия как стадия

развития хронической почечной недостаточности

Хроническую болезнь почек относят к главным хроническим неконтагиозным эпидемическим патологиям в силу ее возрастающей распространенности (7-14% во взрослой популяции в зависимости от страны) и драматического снижения продолжительности и качества жизни. Кроме того, лечение терминальной стадии хронической болезни почек приводит к увеличению затрат здравоохранения, в настоящее время неподъемному для многих государств. Ведущей причиной терминальной стадии хронической почечной недостаточности в развитых странах является диабетическая нефропатия. Она характеризуется наличием альбуминурии, прогрессирующим уменьшением скорости клубочковой фильтрации и повышением артериального давления. Вместе с тем у ряда больных хронической почечной недостаточности развивается без наличия протеинурии в анамнезе.

И.И. Топчий 36-37

ТИРЕОЇДОЛОГІЯ

Сучасні підходи до лікування гіпотиреозу

2-3 листопада в м. Одесі відбулася науково-практична конференція «Школа ендокринології». На лекціях і практичних семінарах (так званих воркшопх) обговорювалися важливі питання діагностики і лікування ожиріння та метаболічного синдрому, дієтотерапії метаболічних розладів, цукрового діабету та його ускладнень, захворювань надниркових залоз. Традиційно багато уваги було приділено питанням діагностики та лікування щитоподібної залози. Так, одна з цікавих доповідей була присвячена сучасним підходам до лікування гіпотиреозу в різних клінічних ситуаціях.

Ю.В. Булдігіна..... 15

клінічні аспекти недостатності та дефіциту

Клінічні аспекти недостатності та дефіциту вітаміну D у тиреоїдології

Останніми роками спостерігається лавиноподібне зростання кількості публікацій у медичній науковій літературі, присвячених потенційному значенню порушень обміну вітаміну D у різноманітній патології й оцінці ефектів лікування препаратами вітаміну D. Причиною такого сплеску інтересу є нові дані про фізіологічну роль похідних цього вітаміну.

В.І. Паньків	27-29
--------------	-------

Йод і селен у фізіології та патології щитоподібної залози

Загальновідомо, що йод надзвичайно важливий для повноцінного функціонування щитоподібної залози, а надлишок або брак цього мікроелемента тісно пов'язані з формуванням низки патологічних станів. Водночас дані численних фундаментальних досліджень із біохімії, фармакології та клінічної медицини дають підстави стверджувати, що у профілактиці й терапії йододефіцитних станів необхідно враховувати нерозривний зв'язок метаболізму йоду з метаболізмом інших мікроелементів, насамперед селену як основного молекулярного синергіста йоду. 30-31

[illegible]

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки:

 Президента України

 Кабінету Міністрів України

 Міністерства охорони здоров'я України

 Київської міської державної адміністрації

Офіційна підтримка:

 Міністерства охорони здоров'я України

 Національна академія медичних наук України

 НМАПО імені П. Л. Шупика

 Компанія LMT

Під патронатом:

 Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я



IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ



VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

25–27 квітня 2018 року

Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

КРАЇН	35	90	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	400	950	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	15000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ



MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я



PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**

✓ **Науково-практичні заходи**

✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

3 питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua



3 питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

По следам исследования ORIGIN

Сегодня ORIGIN считается одним из самых масштабных и продолжительных рандомизированных клинических исследований в диабетологии. Его результаты позволили клиницистам не только хорошо изучить основной препарат исследования – инсулин гларгин (Лантус), но и осмыслить многие другие аспекты патофизиологии и лечения ранних стадий развития сахарного диабета (СД) 2 типа и предиабета. В этой статье мы решили напомнить читателям основные результаты ORIGIN, а также представить данные нескольких новых субанализов указанного клинического испытания.

ORIGIN — беспрецедентные масштабы и жесткие конечные точки

В международном многоцентровом исследовании ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) приняли участие 12 537 пациентов из 40 стран мира с предиабетом и СД 2 типа в сочетании с высоким сердечно-сосудистым риском (то есть с кардиоваскулярными событиями в анамнезе или множественными факторами сердечно-сосудистого риска). Участники были рандомизированы в 2 большие группы: стандартной терапии и лечения инсулином гларгин, дозу которого титровали до достижения целевого показателя глюкозы плазмы натощак $<5,3$ ммоль/л. Продолжительность исследования превысила 6 лет.

В качестве комбинированной первичной конечной точки была выбрана частота таких неблагоприятных событий, как сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт, процедура реваскуляризации или госпитализация по причине сердечной недостаточности. В качестве вторичных конечных точек оценивался каждый из пяти компонентов комбинированной первичной конечной точки по отдельности, частота микрососудистых осложнений, риск развития СД 2 типа у пациентов с предиабетом.

Основными отличиями этого клинического испытания от других крупных диабетологических исследований с кардиоваскулярными конечными точками (ACCORD, ADVANCE, VADT) являются более высокая исходная частота макрососудистых осложнений, меньшая продолжительность диабета, более низкие исходные уровни HbA_{1c} . В исследовании ORIGIN у 82% участников был диагностирован СД 2 типа на ранней стадии (отсутствие сахароснижающей терапии в анамнезе или прием максимум одного препарата), у 6% — только что выявлен СД 2 типа, у 12% больных — установлен предиабет, что подразумевало раннее назначение инсулинотерапии.

Инсулин гларгин как эталонный препарат базального инсулина

Исследование ORIGIN убедительно показало, что применение инсулина гларгин не только обеспечивает устойчивый гликемический контроль на протяжении многолетнего наблюдения, но и безопасно даже у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Так, частота первичной конечной точки была сопоставима в обеих группах и составляла 5,52/100 пациенто-лет в группе инсулина гларгин и 5,28/100 пациенто-лет в группе стандартной терапии (относительный риск, ОР, 1,04; 95% доверительный интервал, ДИ, 0,97-1,11; $p=0,27$). Не было отмечено разницы и между группами в отношении общей смертности (ОР 0,98; 95% ДИ 0,90-1,08; $p=0,70$). Среди других важных результатов ORIGIN следует отметить отсутствие повышенного риска онкологических заболеваний.

Таким образом, по завершении исследования ORIGIN были получены убедительные доказательства безопасности длительного применения инсулина гларгин в отношении кардиоваскулярных исходов и риска развития злокачественных новообразований. Представляя результаты испытания, руководитель исследовательской группы ORIGIN Герцель Герштейн отметил: «Теперь мы знаем о влиянии инсулина гларгин на организм пациента при долгосрочной терапии больше, чем любого другого сахароснижающего средства». Поэтому неудивительно, что производители новых препаратов инсулина выбирают именно инсулин гларгин в качестве средства сравнения для проведения клинических испытаний своих продуктов.

Раннее начало применения инсулина гларгин: в чем преимущества?

Одним из самых впечатляющих результатов исследования ORIGIN стало снижение частоты возникновения СД 2 типа в подгруппе лиц с исходным предиабетом (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58-0,91; $p=0,06$). Чем же объясняется такой результат?

Хорошо известно, что хроническая гипергликемия оказывает негативное влияние не только на эндотелий сосудов, с чем связано развитие микро- и макроваскулярных осложнений СД, но и на β -клетки поджелудочной железы (глюкозотоксичность). В результате функция β -клеток нарушается, и к инсулинорезистентности, лежащей в основе развития СД 2 типа, добавляется дефицит секреции инсулина. В экспериментах *in vitro* было показано, что длительная гипергликемия приводит к снижению экспрессии гена инсулина в β -клетках. Этот глюкотоксический эффект обратим при условии достижения эугликемии, и чем короче воздействие гипергликемии, тем больше степень восстановления β -клеток и меньше их апоптоз. Среди всех доступных сейчас противодиабетических препаратов только инсулин способствует быстрой (в течение нескольких дней) и устойчивой нормализации уровня глюкозы, даже при исходно выраженной декомпенсации ($HbA_{1c} >9\%$).

Инсулин гларгин обеспечивает длительный устойчивый контроль гликемии

Во вторичном анализе исследования ORIGIN оценивали частоту достижения и поддержания уровня HbA_{1c} ниже целевого показателя в 7%. Обе стратегии лечения обеспечивали поддержание среднего уровня HbA_{1c} в диапазоне 6-6,6% в течение 5 лет: 6,3% (диапазон 5,8-6,9%) в группе инсулина гларгин и 6,6% (диапазон 6,1-7,3%) в группе стандартного лечения. Спустя 5 лет после наблюдения в общей сложности 77% пациентов в группе инсулина гларгин имели целевой уровень HbA_{1c} ($<7\%$) по сравнению с 66% в группе стандартной терапии. Потребность в применении двойной и тройной комбинаций или сложных схем инсулинотерапии была значительно ниже в группе инсулина гларгин по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию (14 vs 42% соответственно).

Непрерывный мониторинг гликемии у части пациентов исследования ORIGIN показал ее стабильный суточный профиль при применении инсулина гларгин с низкой частотой ночных эпизодов гипогликемии. Показатель вариабельности гликемии был сопоставим в обеих группах лечения ($2,47 \pm 1,1$ в группе инсулина гларгин vs $2,56 \pm 1,28$ ммоль/л в группе стандартной терапии).

ORIGIN подтвердило безопасность раннего начала терапии инсулином гларгин

После завершения ORIGIN часть его участников оставались под наблюдением еще 2,5 года. В программу ORIGINALE (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention and Legacy Effect) были включены 5869 человек. В течение этого периода все пациенты получали одинаковое лечение, для того чтобы исследователи имели возможность оценить долгосрочные последствия раннего начала инсулинотерапии.

ORIGINALE не показало достоверных различий между группами в отношении комбинированной первичной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт (ОР 1,01; 95% ДИ 0,94-1,10; $p=0,72$), что позволило сделать вывод о безопасности длительной терапии инсулином гларгин при СД 2 типа.

Кроме того, несмотря на одинаковое лечение, сохранялось небольшое, но статистически достоверное различие между группами по гликемическому контролю в пользу группы гларгина по сравнению с контролем (уровень HbA_{1c} в группах составил 6,6 и 6,7% соответственно; $p=0,025$).

И наконец, одним из наиболее вдохновляющих результатов ORIGINALE стало подтверждение снижения риска развития манифестного СД 2 типа у лиц с предиабетом, получавших инсулин гларгин (37,7 vs 41,7% в группе контроля; ОР 0,85; $p=0,12$).

В фокусе — хроническая болезнь почек

В 2017 году было опубликовано несколько новых *post-hoc*-анализов исследования ORIGIN, позволяющих лучше понять патофизиологию СД 2 типа. Так, работа

V. Papademetriou и соавт. была посвящена оценке влияния исходной патологии почек на риск развития сердечно-сосудистых событий у участников ORIGIN.

На сегодняшний день известно, что хроническая болезнь почек (ХБП) ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском у пациентов с СД 2 типа, однако подобная связь у лиц с предиабетом и ранней стадией СД 2 типа еще не изучалась. В связи с этим авторы данной работы поставили перед собой цель оценить частоту сердечно-сосудистых событий у участников исследования ORIGIN с наличием ХБП и без нее на момент начала исследования.

Полные данные по показателям почечной функции были доступны у 12 174 из 12 537 участников ORIGIN. В общей сложности у 8114 (67%) пациентов ХБП отсутствовала и у 4060 (33%) на момент включения данное заболевание было диагностировано. Риск развития комбинированной первичной конечной точки (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с легкой и умеренной ХБП был на 87% выше, чем у лиц с нормальной функцией почек (ОР 1,87; 95% ДИ 1,71-2,04; $p<0,0001$). Исходное наличие ХБП также ассоциировалось с более чем двукратным повышением общей (ОР 2,17; 95% ДИ 1,98-2,38; $p<0,0001$) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 2,39; 95% ДИ 2,13-2,69; $p<0,0001$).

Таким образом, установлено, что у пациентов с дисгликемией (предиабетом и ранней стадией СД 2 типа) и высоким кардиоваскулярным риском наличие ХБП значительно повышает частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Инсулинорезистентность и сердечно-сосудистые исходы

Существует гипотеза, что инсулинорезистентность сама по себе является фактором риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Для изучения этой связи Н.С. Gerstein и соавт. (2017) использовали данные о дозах инсулина, необходимых участникам исследования для достижения нормогликемии (косвенный параметр, указывающий на степень инсулинорезистентности).

Авторы не обнаружили достоверной зависимости между более высокой дозой инсулина и повышением частоты сердечно-сосудистых событий как в общей группе пациентов, получавших инсулинотерапию (ОР 0,94; 95% ДИ 0,88-1,00), так и в подгруппе больных, достигших нормогликемии (ОР 0,91; 95% ДИ 0,81-1,01).

Поэтому на основании имеющихся данных был сделан вывод о том, что степень инсулинорезистентности не влияет на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с дисгликемией.

Раннее начало терапии инсулином гларгин не оказывает негативного влияния на физическую активность пациентов

В исследовании ORIGIN применение инсулина привело к небольшой прибавке массы тела пациентов (в среднем на 1,66 кг), что не стало сюрпризом для исследователей и клиницистов. Т. Yates и соавт. (2017) решили выяснить, отразилось ли это на физической активности участников испытания.

Были проанализированы данные анкетирования относительно физической активности и длительности просмотра телевизионных передач 8954 участников. Авторы не обнаружили достоверных отличий между группами инсулинотерапии и стандартного лечения — как во время основного периода исследования, так и при последующем 2,5-летнем наблюдении.

Был сделан вывод, что, несмотря на небольшой прирост массы тела, инсулин гларгин не оказывал отрицательного влияния на уровень физической активности пациентов с дисгликемией.

Таким образом, на сегодняшний день инсулин гларгин по праву считается наиболее изученным препаратом инсулина с надежной доказательной базой эффективности. Необходимо ли раннее назначение инсулина пациентам с СД 2 типа? В пользу такого подхода можно привести весомые аргументы, ведь он обеспечивает сохранение функции оставшихся β -клеток и создает основу для лучшего ответа на другие сахароснижающие препараты в будущем. Исследование ORIGIN и программа последующего наблюдения ORIGINALE показали, что на фоне применения инсулина гларгин достигалось замедление эволюции предиабета в явный СД 2 типа.

Надеемся, что дальнейший анализ исследования ORIGIN прольет свет на многие другие вопросы клиницистов относительно СД 2 типа.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Нобелевская премия в области физиологии и медицины присуждена за исследование циркадных ритмов

Ключевым, четвертым, лауреатом этой премии является одна маленькая муха.
Дж. Холл

Нобелевской премии 2017 г. в области физиологии и медицины удостоены американские генетики Джеффри Холл, Майкл Росбаш и Майкл Янг за открытия так называемых клеточных часов – молекулярных механизмов, регулирующих циркадные ритмы организма.

Все живые организмы на Земле, включая людей, адаптированы к вращению нашей планеты благодаря внутренним биологическим часам, которые помогают им подстраиваться под разные фазы суточного цикла. Открытия нынешних лауреатов Нобелевской премии объясняют, как устроены суточные ритмы и каким образом они влияют на состояние организма.

Используя в качестве модельного организма плодовых мушек дрозофил (*Drosophila melanogaster*), ученые определили ген, который контролирует нормальный ежедневный биологический ритм. Они показали, что этот ген кодирует белок, который накапливается в клетке в течение ночи, а затем деградирует в течение дня. Впоследствии они идентифицировали дополнительные белковые компоненты, принимающие участие в этом процессе, и показали, что принципы функционирования биологических часов одинаковы в клетках всех многоклеточных организмов, включая людей. Эти механизмы отвечают за адаптацию физиологических процессов к разным фазам дня, регулируют такие важные функции, как поведение, уровни гормонов, сон, температуру тела и обмен веществ. Ученые также исследовали, как несоответствие между нашей внешней средой обитания и внутренними биологическими часами сказывается на биологических процессах в организме, например, когда во время путешествия человек переживает смену нескольких часовых поясов. Кроме того, получены доказательства, что хроническое несоответствие между современным образом жизни и внутренними циркадными ритмами человека повышает риск развития различных заболеваний.

В течение многих лет механизмы циркадных ритмов оставались одним из наиболее загадочных биологических феноменов. В 1984 г. Дж. Холл и М. Росбаш, работая в тесном сотрудничестве в Университете Брандейса (г. Бостон), а также М. Янг в Университете Рокфеллера (г. Нью-Йорк) выделили специфический ген *period*, отвечающий за циркадные ритмы. Затем Дж. Холл и М. Росбаш обнаружили, что белок PER, кодируемый этим геном, накапливается в течение ночи и деградирует в течение дня. Таким образом, уровни этого белка колеблются в течение 24-часового цикла, синхронно с циркадным ритмом.

Следующая цель исследователей заключалась в том, чтобы понять, каким образом возникают и поддерживаются циркадные колебания уровней белка PER. Ученые высказали гипотезу о том, что белок PER

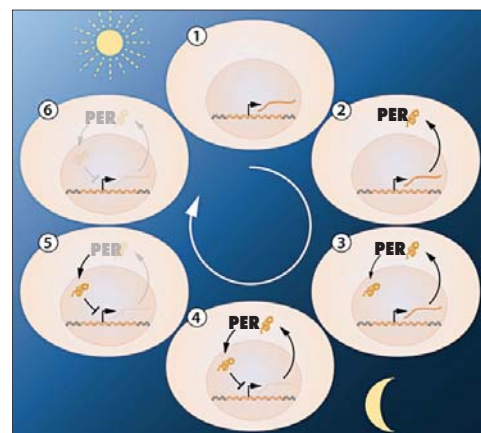


Рис. 1. Упрощенная иллюстрация регуляции обратной связи гена *period*. Показана последовательность событий в течение 24-часового колебания уровней белка PER. При активности гена происходит синтез мРНК, которая переносится в цитоплазму клетки и является матрицей для продуцирования белка PER. Белок PER накапливается в ядре клетки, тем самым блокируя активность гена *period*. Это определяет тормозной механизм обратной связи, лежащий в основе циркадного ритма



Джеффри Коннор Холл (Jeffrey Connor Hall) – американский генетик, родился 3 мая 1945 года в г. Нью-Йорк. В 1963 г. поступил в Амхерстский колледж в Массачусетсе, планируя получить медицинское образование, позже заинтересовался генетикой. Начав с исследования классической и молекулярной генетики дрозофилы, ученый постепенно перешел к нейрогенетике, исследуя генетические основы полового поведения и биологических ритмов этих насекомых, а также их взаимодействие.

В 1971 г. Дж. Холл получил докторскую степень в Вашингтонском университете (г. Сиэтл), а с 1971 по 1973 г. работал в Калифорнийском технологическом институте (г. Пасадина). Начиная с 1974 г. и по сегодняшний день работает в Брандейском университете (г. Уолтем); с 2002 г. параллельно сотрудничает с Университетом штата Мэн.

В 1984 г. Дж. Холл с коллегами выделили так называемый ген периода (*period*), мутации в котором приводили к нарушению циркадных ритмов у дрозофил. Ген кодировал неизвестный на то время белок. Изучая его взаимодействие с другими белками, Дж. Холл совместно с М. Росбашем обнаружили, что кодируемый этим геном белок PER накапливается в течение ночи и деградирует в течение дня. Таким образом, уровень белка PER колеблется в течение суток синхронно с циркадным ритмом. Ученые обосновали, что с помощью ингибирующей петли обратной связи белок может препятствовать собственному синтезу и тем самым регулировать собственный уровень в непрерывном циклическом ритме.

«У нас была большая взаимная поддержка и много общих интересов – даже в те далекие времена, когда мы еще не занимались исследованием циркадного ритма», – рассказал Дж. Холл о своем сотрудничестве с М. Росбашем в интервью Нобелевскому сайту. «Ключевым, четвертым, лауреатом этой премии, как мы иногда говорим, является одна маленькая муха», – заявил он, подразумевая дрозофилу. Ведь именно на модели этой мухи были сделаны все открытия.



Майкл Моррис Росбаш (Michael Morris Rosbash) родился 7 марта 1944 года в г. Канзас-Сити в семье еврейских беженцев из нацистской Германии, прибывших в США в 1938 г. Его отец Альфред Росбаш был кантором синагоги, мать Хильде Росбаш занималась научными исследованиями в области клинической цитопатологии. Еще будучи школьником, будущий нобелевский лауреат посещал лекции по биологии в Калифорнийском технологическом институте и работал в лаборатории Нормана Дэвидсона. Окончил Калифорнийский технологический институт со специализацией по химии в 1965 г., а в 1970 г. – отделение биофизики Массачусетского технологического института.

После трехлетней постдокторантуры по генетике в Эдинбургском университете в 1974 г. был принят на работу в Брандейский университет, где работает до сих пор. Его жена, ученый-генетик Надя Абович (Nadja Abovich), также является соавтором некоторых его работ.

С Дж. Холлом его связывает многолетнее партнерство: «Мы всегда были очень хорошими друзьями, прежде чем начали работать вместе. Кроме того, у нас были похожие навыки».



Майкл Уоррен Янг (Michael Warren Young) родился 28 марта 1949 года в г. Майами (США). Получил докторскую степень в Техасском университете в г. Остин в 1975 г. В период с 1975 по 1977 г. был докторантом в Стэнфордском университете в г. Пало-Альто. С 1978 г. работает на факультете Рокфеллеровского университета в Нью-Йорке.

Более 30 лет своей научной деятельности М. Янг посвятил исследованиям генетически контролируемых закономерностей сна и дневной деятельности у дрозофилы. На протяжении работы в Рокфеллеровском университете он и его лаборатория внесли значительный вклад в хронобиологию, определив основные гены, связанные с регулированием клеточных часов, ответственных за циркадные ритмы. М. Янг раскрыл функцию гена *period*, необходимого для нормального функционирования цикла сна плодовых мушек. Лаборатория М. Янга также приписывают открытие двух других генов, отвечающих за синтез необходимых для циркадного ритма белков – генов *timeless* и *doubletime*.

В интервью Нобелевскому сайту М. Янг рассказал, почему занялся изучением циркадных ритмов: «Я просто подумал, что это потрясающая научная проблема и, может быть, самая сложная вещь, которую я мог бы попытаться решить, потому что она связана с поведением. Можно исследовать и научно обосновать довольно сложное поведение, которое мы все демонстрируем и которое наиболее отчетливо представлено циклами сна. Нам невероятно повезло – удалось найти гены, которые объясняют, как работает циркадный ритм. Большинство открытий были сделаны независимо, но нам втроем приходилось иногда сотрудничать, хотя мы работали над немного разными проблемами. В то же время решения этих научных проблем складываются вместе подобно кусочкам пазла, создавая единую картину».

обладает свойством препятствовать собственному синтезу с помощью ингибирующего механизма обратной связи, регулируя тем самым собственный уровень в непрерывном циклическом ритме (рис. 1).

Однако в этой модели отсутствовали некоторые составляющие. Чтобы блокировать активность гена, белок PER, продуцируемый в цитоплазме, должен достичь клеточного ядра, которое содержит генетический материал. Дж. Холл и М. Росбаш показали, что белок PER действительно ночью накапливается в клеточном ядре, но нужно было еще выяснить, каким образом он в него попадает. В 1994 г. М. Янг обнаружил еще один ген синхронизации, кодирующий белок TIM, необходимый для нормального

циркадного ритма. Он показал, что когда белок TIM связывается с PER, они оба приобретают способность войти в ядро клетки и блокировать активность гена *period*, чтобы замкнуть ингибирующую петлю обратной связи (рис. 2).

Такой механизм регулятивной обратной связи объяснил, как возникают колебания уровней клеточного белка PER, но оставался нерешенным вопрос о том, что контролирует частоту колебаний. М. Янг идентифицировал еще один ген, кодирующий белок DBT, который задерживал накопление белка PER. Это обеспечило понимание того, как регулируется колебание, чтобы соответствовать 24-часовому циклу.

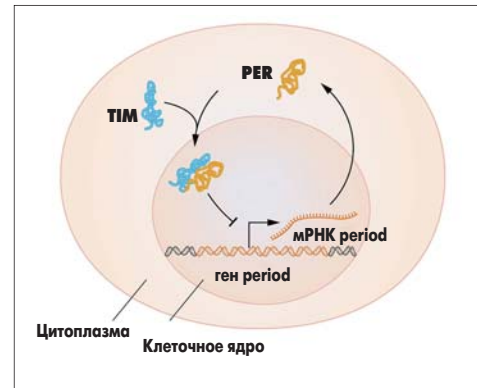


Рис. 2. Упрощенная иллюстрация молекулярных компонентов циркадных часов

Открытия нобелевских лауреатов 2017 г. позволили установить ключевые механизмы биологических часов. Позже были выявлены и другие молекулярные компоненты, объясняющие их стабильность и функционирование. В частности, ученые обнаружили дополнительные белки, необходимые для активации гена *period*, а также механизм, посредством которого свет может синхронизировать циркадные ритмы.

Биологические часы задействованы во многих аспектах физиологии человека. Все многоклеточные организмы, включая людей, имеют аналогичный механизм контроля циркадных ритмов. Большая часть наших генов регулируется биологическими часами – и, следовательно, тщательно откалиброванный циркадный ритм адаптирует все физиологические процессы к разным фазам суточного цикла. Сегодня «циркадная» биология представляет собой обширную и динамично развивающуюся область исследований, достижения которой непосредственно связаны с нашим здоровьем и благополучием.

Примечательно, что не только нынешние лауреаты, но и большинство ученых, удостоенных Нобелевской премии в области физиологии и медицины, являются генетиками – в общей сложности 48 человек! С момента основания в 1901 г. и до сегодняшнего времени Нобелевской премии в области физиологии и медицины удостоены 214 ученых, из них всего 12 женщин. Дважды в истории эта премия была присуждена супругам Герт и Карл Кори, а также Мэй-Бритт и Эдвард Мозер получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины, соответственно, в 1947 и 2014 г.

Вручение Нобелевской премии проводится в Стокгольме в день памяти Альфреда Нобеля – 10 декабря. Согласно традиции на праздничном банкете первый тост в честь основателя премии провозглашает король Швеции Карл XVI Густав. Торжества в честь нобелевских лауреатов обычно завершаются 13 декабря, в один из крупнейших шведских праздников – День святой Люсии.

Литература

1. Zehring W.A., Wheeler D.A., Reddy P. et al. (1984). P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*. Cell 39, 369-376.
2. Bargiello T.A., Jackson F.R., Young M.W. (1984). Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. Nature 312, 752-754.
3. Siwicki K.K., Eastman C., Petersen G. et al. (1988). Antibodies to the period gene product of *Drosophila* reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system. Neuron 1, 141-150.
4. Hardin P.E., Hall J.C., Rosbash M. (1990). Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. Nature 343, 536-540.
5. Liu X., Zwiebel L.J., Hinton D. et al. (1992). The period gene encodes a predominantly nuclear protein in adult *Drosophila*. J Neurosci 12, 2735-2744.
6. Vosshall L.B., Price J.L., Sehgal A. et al. (1994). Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, timeless. Science 263, 1606-1609.
7. Price J.L., Blau J., Rothenfluh A. et al. (1998). Double-time is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. Cell 94, 83-95.

Підготувела Катерина Котенко





Перший інсулін для Вашого пацієнта²

● **Гарантія якості
Санofi⁵**

● **Введення
точної дози³**

● **Зручна та проста у вико-
ристанні шприц-ручка^{1, 4}**

ІНСУМАН^{*}
інсулін людський

ALLSTAR[®]
ШПРИЦ-РУЧКА

Флакони

Картриджі

Шприц-ручки



ІНСУМАН БАЗАЛ[®] ІНСУМАН КОМБ 25[®] ІНСУМАН РАПІД[®]

100 МО/мл флакон 5 мл № 5

ІНСУМАН БАЗАЛ[®] ІНСУМАН КОМБ 25[®] ІНСУМАН РАПІД[®]

100 МО/мл картридж 3 мл № 5

ALLSTAR[®]

Шприц-ручки багаторазового використання¹

^{*} В Україні зареєстровані лікарські форми: Інсуман Базал[®], суспензія для ін'єкцій (РП № UA/9529/01/01. Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016), Інсуман Комб 25[®], суспензія для ін'єкцій (РП № UA/9530/01/01. Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016), Інсуман Рапід[®], розчин для ін'єкцій (РП № UA/9531/01/01. Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016).

^{**} Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарати міститься в інструкціях з медичного застосування препаратів.

¹ Інструкція із застосування AllStar[®], шприц-ручка багаторазового використання. РП № 13679/2014. Наказ № 462 від 07.04.2014. Сертифікат відповідності № UA.TR.039.142-16 від 29.06.2016.

² Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 № 1118.

³ Kaiser P, et al. J Diabetes Sci Technol 2010;4(3):652-57.

⁴ B.Tschiadel, O. Almeida, J.Redfearn et al. Initial Experience and Evaluation of Reusable Insulin Pen Devices Among Patients with Diabetes in Emerging Countries. Diabetes Ther (2014) 5:545–555. DOI 10.1007/s13300-014-0081-z

⁵ ІНФОРМАЦІЯ ПРО ІНСУМАН БАЗАЛ[®], СУСПЕНЗІЯ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ.

Ресстраційне посвідчення в Україні № UA/9529/01/01 (Інсуман Базал[®]). Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016. **Склад**.** Активна речовина: інсулін людини; 1 мл суспензії містить 100 МО інсуліну людини. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги середньої тривалості дії. Код A10AC01. **Показання.** Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Інсуман Базал[®] забороняється вводити внутрішньовенно, а також за допомогою інфузійних насосів. Гіпоглікемія. **Побічні реакції**.** 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.

Ресстраційне посвідчення в Україні № UA/9530/01/01 (Інсуман Комб 25[®]). Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016. **Склад**.** Активна речовина: інсулін людини; 1 мл суспензії містить 100 МО інсуліну людини. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Комбінація інсулінів короткої та середньої тривалості дії. Код A10AD01. **Показання.** Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Інсуман Комб 25[®] забороняється вводити внутрішньовенно, а також за допомогою інфузійних насосів. Гіпоглікемія. **Побічні реакції**.** 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.

Ресстраційне посвідчення в Україні № UA/9531/01/01 (Інсуман Рапід[®]). Наказ МОЗ України № 989 від 21.09.2016. **Склад**.** Активна речовина: інсулін людини; 1 мл суспензії містить 100 МО інсуліну людини. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги короткої дії. Код A10AB01. **Показання.** Цукровий діабет, що потребує інсулінотерапії, гіперглікемічна кома та кетоацидоз, стабілізація стану хворого на цукровий діабет перед, під час та після проведення хірургічного втручання. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Інсуман Рапід 25[®] забороняється вводити внутрішньовенно, а також за допомогою інфузійних насосів. Гіпоглікемія. **Побічні реакції**.** 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.

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 повними інструкціями з медичного застосування препаратів.

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

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

PharmaLife[®]
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ

SANOFI

З М І С Т

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ	
Всемирный день борьбы с акромегалией	
Под таким названием 3 ноября в Киеве прошла научно-практическая конференция, целью которой было повысить осведомленность врачей о такой серьезной патологии, как акромегалия. В связи с тем что акромегалия является достаточно редким заболеванием, мало кто из врачей обращает внимание на его ранние симптомы. Это приводит к прогрессированию болезни с развитием серьезных осложнений со стороны практически всех органов и систем. Ведущие украинские эндокринологи, которые выступили в рамках данного мероприятия, обсуждали основные проблемы своевременной диагностики и адекватного лечения акромегалии.	
Н.Д. Тронько, А.Н. Кваченюк, О.О. Хижняк и др.	16-18

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Печень и сахарный диабет:	
двунаправленные патофизиологические взаимосвязи и формирование порочного круга	
В статье представлен обзор последних клинических данных, иллюстрирующих механизмы, благодаря которым неалкогольная жировая болезнь печени влияет на развитие системной и печеночной инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, а также механизмы, благодаря которым сахарный диабет 2 типа может способствовать прогрессированию хронических диффузных заболеваний печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Указанные двусторонние взаимосвязи между патологией печени и СД формируют классический порочный круг, способствующий утяжелению течения и прогрессированию этих заболеваний.	
С.М. Ткач, А.С. Тимошенко, Т.Л. Чеверда	19-20
Ожиріння і захворювання нирок	
Високий індекс маси тіла – один із найбільш значущих факторів ризику розвитку хронічної хвороби нирок. В осіб з ожирінням у відповідь на збільшення метаболічних потреб надлишкової маси тіла розвивається компенсаторна гіперфільтрація. Збільшення внутрішньоклубочкового тиску може призвести до пошкодження нирок і підвищення ризику розвитку хронічної хвороби нирок у віддаленому періоді. В останні роки частота розвитку гломерулопатії, асоційованої з ожирінням, зросла в 10 разів. Окрім того, доведено, що ожиріння – фактор ризику нефролітіазу й низки злоякісних новоутворень, зокрема раку нирки.	
С. Ковесді, С. Фурт, С. Зоккалі	23-24

Сердечно-сосудистые нарушения при менопаузе	
Климакс является одним из естественных возрастных периодов жизни женщины и характеризуется обратными изменениями в репродуктивной системе (прекращением детородной и менструальной функций), а также своими анатомо-физиологическими особенностями. В ходе клинических и экспериментальных исследований было установлено, что при физиологических и патологических колебаниях уровня женских половых гормонов формируются значительные функционально-метаболические изменения в состоянии сердечно-сосудистой системы женщин, что служит доказательством действия эстрогенов на деятельность сердца и сосудов.	
С.Т. Зубкова	32-35

Как построить с пациентом партнерские отношения и обеспечить приверженность к лечению? Советы эксперта	
Согласно данным Всемирной организации здравоохранения около 50% пациентов не выполняют врачебных назначений. Эту же цифру подтверждают и данные зарубежной литературы. Совершенно очевидно, что, выписывая пациенту рецепт с препаратами для длительного приема, врач должен привести такие аргументы, которые будут способствовать сохранению приверженности к лечению. Как за короткое время, отведенное для приема в реальной амбулаторной практике, найти контакт с пациентом и те убедительные слова, которые заставят его не просто прислушаться к рекомендациям врача, но и неукоснительно их выполнять? Ответ на этот вопрос ищите в данной статье.	
О.С. Чабан	38-39

НОБЕЛІВСЬКА ПРЕМІЯ	
Нобелевская премия в области физиологии и медицины присуждена за исследование циркадных ритмов	
Все живые организмы на Земле, включая людей, адаптированы к вращению нашей планеты благодаря внутренним биологическим часам, которые помогают им подстраиваться под разные фазы суточного цикла. Открытия нынешних лауреатов Нобелевской премии объясняют, как устроены суточные ритмы и каким образом они влияют на состояние организма	7

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Редакційна колегія

К.М. Амосова , д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України	
О.Я. Бабак , д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет	
Г.М. Бутенко , д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»	
Б.М. Венцківський , д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України	
Ю.В. Вороненко , д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України	
С.І. Герасименко , д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»	
Ф.С. Глумчер , д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України	
І.І. Горпинченко , д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України	
Ю.І. Губський , д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України	
Д.І. Заболотний , д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»	
Д.Д. Іванов , д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України	
В.М. Коваленко , д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»	
В.В. Корпачов , д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»	
В.Г. Майданник , д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України	
Б.М. Маньковський , д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України	
Ю.М. Мостовой , д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України	
В.І. Паньків , д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України	
О.М. Пархоменко , д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»	
Н.В. Пасєчнікова , д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»	
В.В. Поворознюк , д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу	
С.С. Страфун , д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»	
І.М. Трахтенберг , д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»	
М.Д. Тронько , д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»	
Ю.І. Феценко , д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»	
П.Д. Фомін , д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України	
Н.В. Харченко , д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України	
В.І. Цимбалюк , д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»	
В.П. Черних , д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України	

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»	
Медична газета «Здоров'я України».	
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»	
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович	
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова
ШЕФ-РЕДАКТОР	Наталя Міщенко
Свідоцтво KB №14875-3846P від 15.01.2009 р.	
Передплатний індекс 37631	
Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.	
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.	
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.	
Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.	
Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com	
Контактні телефони: Редакція (044) 521-86-97 Відділ маркетингу (044) 521-86-91 (92, 93) Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28	
Газету віддруковано у ДП «Преса України», м. Київ, просп. Перемоги, 50. Підписано до друку 1.12. 2017 р. Замовлення № Наклад 15 000 прим.	
Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.	

Эволюция устройств для введения инсулина: шприц-ручка как неотъемлемая часть жизни

Высокая распространенность и растущая заболеваемость сахарным диабетом (СД) является актуальной медико-социальной проблемой как в нашей стране, так и за рубежом. Согласно данным Международной диабетической федерации (IDF), по состоянию на 01.01.2016 г. в мире насчитывается около 415 млн больных диабетом в возрасте от 20 до 79 лет, причем половина из них не знает о своем диагнозе [21, 42, 44].

Накопленный опыт клинических наблюдений свидетельствует, что как можно раннее достижение компенсации углеводного обмена играет важнейшую роль в предотвращении развития гормонально-метаболических нарушений при СД 2 типа и его осложнений [5, 6, 8]. В частности, инсулинотерапия является физиологичным подходом, который позволяет быстро устранить или предотвратить повышение уровня глюкозы в крови, тем самым обеспечивая защиту β -клеток от эффектов глюкозотоксичности, ведущей к дисфункции и апоптозу клеток [2, 7, 19]. Установлено, что введение экзогенного инсулина на ранних стадиях СД 2 типа способно стимулировать эффекты, опосредованные инсулиновыми рецепторами, а именно — повышать поглощение мышечными клетками глюкозы, уменьшать глюконеогенез в печени, а также снижать липолиз и поступление в кровь свободных жирных кислот, корректируя проявления дислипидемии и снижая липотоксичность [32]. Кроме того, выявлены противопролиферативный, кардиовасопротекторный и антиапоптотический эффекты инсулина, которые создают предпосылки к предотвращению микро- и макрососудистых осложнений и повышению выживаемости β -клеток при СД 2 типа [12, 37, 39].

В связи с тем что инсулинотерапия представляет собой долговременную стратегию лечения больных СД, она становится неотъемлемой частью их жизни. Для обеспечения оптимального профиля гликемии в течение суток часто используют базально-болюсный режим введения препаратов инсулина с разной длительностью действия, при этом особенно важно обеспечить максимальную комфортность и одновременно точность и безопасность проведения инъекций. Вот почему вопрос создания новых лекарственных форм и способов введения инсулина является одним из приоритетных направлений научных исследований в области диабетологии.

К сожалению, до сих пор остается актуальной проблема преодоления барьеров, препятствующих инициации инсулинотерапии. В опубликованном систематическом обзоре, посвященном анализу результатов 19 исследований, перечислены основные препятствия, возникающие на этапе необходимой инициации инсулинотерапии у больных СД 2 типа [10]. Так, в мультицентрическом обсервационном исследовании SOLVE™ (Study of Once Daily Levemir), в котором представлен анализ данных 17 374 больных СД 2 типа из 10 стран Европы, Азии и Северной Америки, было установлено, что инициация инсулина, как правило, откладывается до достижения уровня $HbA_{1c} \approx 9\%$, что связано с препятствиями со стороны и врачей, и пациентов [23]. В частности, промедление со стороны пациента может быть вызвано

опасением по поводу негативного влияния инсулинотерапии на его социальную жизнь, боязнью инъекций, неверными представлениями о препаратах инсулина, необходимостью поддерживать постоянство лечения, трудностями в выполнении обязанностей по дому и на работе на фоне последнего, отсутствием всесторонних знаний относительно рисков и преимуществ инсулинотерапии, а также возможным увеличением веса и возникновением гипогликемии. Большинство этих негативных установок и представлений описаны в научной литературе под термином «психологическая резистентность к инсулину». Согласно результатам исследований в разных странах частота такой резистентности среди пациентов варьирует от 5,9 до 50%. К системным барьерам начала инсулинотерапии относят недостаток ресурсов (медицинского персонала, оборудования и расходных материалов), отсутствие оказания непрерывной медицинской помощи, а также дополнительная временная нагрузка для врачей на этапе обучения пациентов. В последнем случае возникновение сложностей объясняется терапевтической или клинической инерцией: признание недостатка гликемического контроля, но неспособность действовать [22, 26, 32, 41].

Одним из эффективных путей преодоления барьеров инсулинотерапии является совершенствование средств введения препаратов инсулина. Основными вариантами методов введения инсулина, доступных на сегодняшний день, являются шприц, шприц-ручка, безыгольный инъектор (БИ) и непрерывная подкожная инфузия инсулина — инсулиновые помпы.

В 1922 г. в госпитале города Торонто доктор Вальтер Кемпбелл впервые в клинической практике применил инъекцию инсулина, которая спасла жизнь 14-летнему Леонарду Томпсону, страдающему тяжелым диабетом. Сразу же после первых трех инъекций очищенного экстракта из поджелудочной железы быка у пациента удалось снизить уровень гликемии и глюкозурии. Это событие ознаменовало собой новый этап в борьбе с диабетом, который отныне перестал быть неизлечимым смертельным заболеванием. При этом ежедневное введение двухкратных инъекций больших объемов раствора инсулина (от 5 до 18 мл) с помощью громоздкого стеклянного шприца, несмотря на неудобство, все же стало хорошей альтернативой медленной и мучительной смерти больных. С течением времени был усовершенствован процесс очистки инсулина, выпущены специальные многоразовые инсулиновые шприцы со сменными иглами, требовавшие стерилизации перед каждым использованием. В 1955 г. появились первые пластиковые шприцы (такие как Monoject™ Roehr Products Inc.),

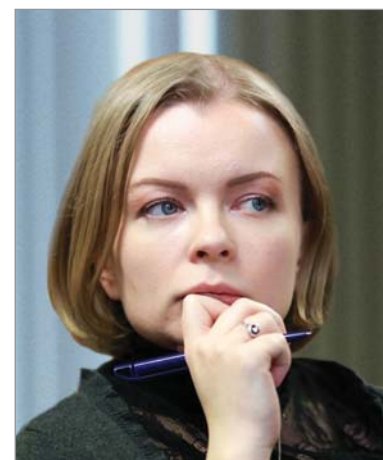
получившие широкое распространение в 1960-х годах [1, 15, 25, 27, 35].

Тем не менее, несмотря на улучшение качества инсулинов и разработку средств для измерения концентрации глюкозы в крови и тонких подкожных игл, традиционный способ инъекций с помощью шприцев не претерпел существенных изменений в последней четверти XX века и оставался самым распространенным средством введения инсулина (рис. 1).



Рис. 1. Инсулиновый шприц 1920-х годов (Эли Лилли)

С выпуском в 1985 г. шприц-ручки NovoPen® (NovoNordisk, Дания) появился новый стандарт в лечении диабета — как альтернатива флакону и шприцу. Компактный инъектор имел короткую иглу, а дозирование проводилось по принципу «один клик — единица». Вскоре были разработаны более усовершенствованные варианты шприц-ручки, позволявшие устанавливать полную требуемую дозу. В 2008 г. ими уже пользовались около 88% больных СД в Европе, 95% — в Японии. Ограниченное применение ручек в США (всего 17%) было связано с особенностями страховой медицины: расходы на ручки не оплачивались. На сегодняшний день на мировом рынке в широком ассортименте представлены одноразовые шприц-ручки в виде предварительно заполненных устройств или конструкций многоразового использования со сменными инсулиновыми картриджами, подлежащими утилизации после опустошения, а также малотравмирующие тонкие, острые, покрытые лубрикантами иглы [15, 25, 31]. По последним данным, инсулиновые ручки с успехом используют 95% пациентов, получающих инсулин в Европе, Азии, Австралии и Скандинавии, растет их применение и в США. В докладе экспертов, посвященном анализу мирового рынка инсулиновых шприц-ручек со сменными одноразовыми картриджами, отмечается, что объем продаж на десяти основных рынках мира (США, Франции, Германии, Италии, Испании, Великобритании, Японии, Китая, Индии и Бразилии) к 2022 году может превысить 9 млрд долларов США [17]. Рост рынка объясняется такими факторами, как увеличение числа пациентов с СД, удобный дизайн ручек, их растущая популярность среди потребителей, точный контроль дозы инсулина, возрастание спроса на аналоги человеческого



О.В. Зинич

инсулина, государственная поддержка и развитие технологий в области инсулиновых ручных инъекторов.

Следует отметить, что столь широкому и успешному внедрению инсулиновых шприц-ручек предшествовал длительный период клинических исследований, посвященных сравнительному изучению различных параметров их использования по сравнению с традиционным методом введения инсулина с помощью шприца. В результате к настоящему времени накоплен немалый положительный опыт применения шприц-ручек [16, 36, 43, 44]. Так, результаты опроса участников одного из обсервационных исследований ($n=74$ больных СД 1 и 2 типа), которые в течение 6 мес применяли один из двух способов введения инсулина — с помощью шприца ($n=31$) или шприц-ручки ($n=43$), показали, что большинство (95,2%) пациентов, применявших шприц-ручки, считали этот метод удобным и простым в применении, в то время как среди пациентов, использующих традиционный метод шприца и флакона, техникой введения были довольны лишь 46,7% ($p<0,001$). Положительное отношение участников исследования было связано с лучшей читаемостью шкалы на шприц-ручках, а также с тем, что применение шприц-ручек с короткими тонкими иглами способствовало уменьшению боли, связанной с инъекциями: если 76,2% пользователей ручек не предъявляли жалоб на дискомфорт из-за боли, то в группе пациентов, применявших традиционную технику, удовлетворены были только 26,7% ($p=0,003$) [33].

Результаты другого ретроспективного анализа эффективности начала терапии инсулином гларгин в двух когортах пациентов с СД 2 типа ($n=733$ в каждой) показали, что применение шприц-ручек, по сравнению с использованием шприца и флакона, ассоциировалось с более высокой стабильностью уровня гликемии и лучшей приверженностью к лечению, а также с более существенным снижением уровня HbA_{1c} (соответственно $-1,05$ против $-0,73$; $p<0,001$). Не было выявлено статистически достоверных отличий в частоте гипогликемических эпизодов (3,8 против 5,2% соответственно; $p=0,21$). Материальные затраты, связанные с необходимостью купирования гипергликемии, были выше среди пользователей ручек (1164 доллара против 762 долларов США соответственно; $p<0,001$), однако, что важно, это не привело к более высоким общим расходам на лечение [18].

В 2016 г. P. Lasalvia и соавт. опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа 17 исследований, в ходе которых сравнивалась эффективность применения шприц-ручек и шприцев у пациентов с СД 2 типа. Использование шприц-ручки ассоциировалось с лучшими результатами в отношении среднего снижения уровня HbA_{1c} , уменьшения

частоты гипогликемий, повышения приверженности пациентов к лечению по сравнению с традиционным методом шприца и флакона. Не было выявлено достоверных различий в количестве пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} < 7\%$ [7].

Кроме того, преимущества шприц-ручек были подтверждены в исследованиях, в которых использовались общие шкалы качества жизни опросника SF-36 [11, 24, 28, 33, 34]. Результаты анкетирования больных СД 1 и 2 типа разных возрастов продемонстрировали, что стандартная последовательность процедуры введения инсулина шприц-ручками (встряхнуть картридж переворачиванием, нажать кнопку для введения) удобна для всех пользователей в отличие от альтернативных вариантов с использованием шприца и флакона. Согласно данным анализа результатов исследования, проведенного американскими учеными, при переходе 1156 пациентов с СД 2 типа с инъекций с помощью шприцев на шприц-ручки (предварительно заполненные аналогом инсулина аспарт) комплаенс повышался с 62 до 69% ($p < 0,01$) [29]. В аналогичном испытании 486 пациентов, которые перешли от шприца к шприц-ручкам, предварительно заполненным двухфазным инсулином аспарт 70/30, показатель комплаенса увеличился с 59 до 68% ($p < 0,01$) [11].

Не стоит забывать, что важным условием эффективного использования шприц-ручек является надлежащее обучение пациентов. Были описаны следующие случаи ошибок при выполнении инъекций пациентами: использование шприца вместо иглы для ручки, проведение укола без снятия внутреннего колпачка, многократное использование игл, что повышает болезненность инъекции [38].

В целом шприц-ручки имеют ряд преимуществ, в числе которых:

- более точное многократное дозирование;
- простота использования для пациентов любых возрастных групп с разной степенью тяжести осложнений;
- менее болезненная инъекция;
- более удобный и простой способ транспортировки.

Одним из ключевых недостатков шприц-ручек считается то, что в них не могут быть смешаны пользователем два инсулина разной продолжительности действия. Кроме того, применение ручек и сменных игл в ряде случаев обходится дороже, нежели шприц и флакон.

В Украине преимущественно используют человеческие генно-инженерные инсулины, выпускаемые во флаконах или картриджах, предназначенных для введения препарата шприцем или многодозовой шприц-ручкой

соответственно. На отечественном рынке одними из самых популярных человеческих инсулинов, выпускаемых в двух формах, являются инсулины Инсуман* (Инсуман Базал®, Инсуман Комб 25*, Инсуман Рапид®). В настоящее время инсулин Инсуман* в картридже сопровождается шприц-ручка многодозового использования AllStar®, имеющая цветовую кодировку: фиолетовая ручка для базального и комбинированного инсулина, и бирюзовая – для короткого инсулина (рис. 2).



Рис. 2. Шприц-ручка многодозового использования AllStar® Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

В одном из исследований, проведенных с участием 503 пациентов с СД 1 и 2 типа, которые ранее получали или не получали инсулинотерапию, оценивали способность выполнения 6-этапного процесса введения дозы 10 Ед в подушку с помощью шприц-ручек AllStar® (Sanofi-Aventis), HumaPen® (Eli Lilly), NovoPen 4® (Novo Nordisk), а также ручек местного производства (DiabRes ClinPr2014). Одновременно проведен анализ предпочтительных для пациента характеристик многодозовых шприц-ручек для введения инсулина. Результаты исследования продемонстрировали, что шприц-ручка AllStar® является наиболее простой в использовании.

Кроме того, особенностями шприц-ручки многодозового использования AllStar® являются:

- возможность установки дозы в пределах 1-80 МЕ с шагом в 1 МЕ;
- использование картриджей объемом 3 мл (100 МЕ в 1 мл);
- возможность определения оставшегося количества инсулина в картридже;
- простота набора дозы;
- возможность исправить набранную дозу в случае ошибки;
- легкость смены картриджа;
- короткий регулятор введения дозы, что обеспечивает легкость использования у пациентов с ограниченной подвижностью суставов, детей и подростков;
- звуковое сопровождение набора дозы, введения инсулина и смены картриджа;
- наличие подробной иллюстрированной инструкции.

В целом, основной задачей ручных инъекторов в виде шприц-ручек является облегчение физической, когнитивной и эмоциональной нагрузки на пациента в процессе контроля СД. Однако, несмотря на то что ручная установка иглы

и выполнение инъекции остаются универсальными и несложными процедурами, все большее распространение получают приспособления, позволяющие частично автоматизировать отдельные операции. Так, например, функция автоматического введения установленной дозы путем нажатия кнопки после введения иглы ручную предусмотрена для ручек Autopen® (Owen Mumford Ltd., UK) и FlexTouch® (NovoNordisk). Ручка Softpen® (Diapen, Haselmeier GmbH) автоматически вводит иглу и дозу инсулина.

Необходимо сказать о том, что, с точки зрения установления дозы и введения инсулина, шприц-ручки – это механические устройства, однако в более усовершенствованных моделях индикация дозы представлена электронным дисплеем дозы, также в них предусмотрен ряд дополнительных функций, например имеется память предыдущей дозы (Memoir®, Eli Lilly) или фиксируется время, прошедшее с момента последней инъекции (NovoPen Echo®, Novo Nordisk).

Первый опыт использования БИ датируется 1948 годом, когда Роберт А. Хинсон разработал устройство под названием Гипоспрей. Полностью нержавеющие полуавтоматические устройства использовались в программах вакцинации с 1950-х годов (рис. 4), однако к 1990-м годам они были запрещены в связи с возникновением ряда проблем, связанных с асептикой.



Рис. 4. Пистолет для вакцинации Med-E-Jet (1980)

Индивидуальные устройства безыгольной доставки инсулина стали появляться в конце 1970-х годов. Уникальные свойства БИ помогают преодолеть «фобию иглы», а также дают возможность использовать субстанции с высокой вязкостью, которые легче абсорбируются и уменьшают геморрагии. Однако БИ невыгодно отличаются от шприцев или шприц-ручек тем, что заполнение БИ инсулином проводится с помощью специальных адаптеров, при инъекции развивается очень высокое давление (сотни бар); кроме того, эти устройства имеют высокую стоимость и большие размеры. При этом инъекции с помощью БИ нельзя назвать абсолютно безболезненными; они также могут вызвать некоторый дискомфорт. Поэтому БИ сегодня не получили широкого распространения. Исключением является устройство Injex 30 NF (Injex™, Pharma GmbH, Германия), одобренное в качестве средства доставки инсулина в Великобритании. Injex 30 NF сопоставимо по размеру с некоторыми ручками, однако его функция поддерживается с помощью пружинного компрессора и адаптера для перезарядки, что приближает общий объем системы к прочим БИ (рис. 5).

Параллельно с усовершенствованием БИ и шприц-ручек в мире велись разработки систем непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИ) – инсулиновых помп. Первая «портативная» инсулиновая помпа была разработана Arnold Kadisch в 1963 г. Она могла вводить как инсулин, так и глюкагон, однако была размером с маленький чемодан, поэтому не стала коммерческим продуктом (рис. 6).



Рис. 5. БИ-инъектор Injex 30 NF (Pharma GmbH, Германия)

В конце 1970-х годов ученые продолжали работу над созданием практических устройств НПИ. Были созданы AutoSyringe AS6C (DEKAR & D Corporation, г. Манчестер, NH) и Mill Hill Infuser (г. Лондон, Великобритания), установившие стандарт для непрерывной подкожной инфузии инсулина CSII. К середине 1980-х годов ряд производителей в США, Европе и Японии предложили более компактные переносные системы CSII с электронным контролем, однако недостаточная надежность и проблемы с контролем дозы, а также высокая стоимость привели к тому, что спрос на них к началу 1990-х годов упал.

Стимулом к дальнейшей разработке систем CSII для непрерывного введения базального инсулина послужили результаты крупного исследования DCCT (1983-1993), продемонстрировавшие важность жесткого контроля уровня гликемии в предотвращении осложнений диабета. Начало XXI века ознаменовалось новым витком в истории создания НПИ, основой для которого послужили достижения в области вычислительной техники, информационных технологий, микроэлектроники, что позволило оснастить инсулиновые помпы специальными сенсорами. Компании, занимающиеся производством смартфонов, стали выпускать устройства формата CSII с использованием современных комплектующих, технологий проектирования и изготовления. Так, связь между инсулиновой помпой и глюкозным датчиком стало возможным поддерживать с помощью систем Bluetooth и ANT™.

Технологии беспроводного обмена данными позволили внедрить еще одно важное усовершенствование – патч-помпы, которые прикрепляются непосредственно к коже. Патч-помпа Omnipod® (Insulet Corporation, Bedford, MA) поддерживает беспроводное соединение с «персональным менеджером диабета», который осуществляет непрерывный мониторинг уровня глюкозы

Продолжение на стр. 12.

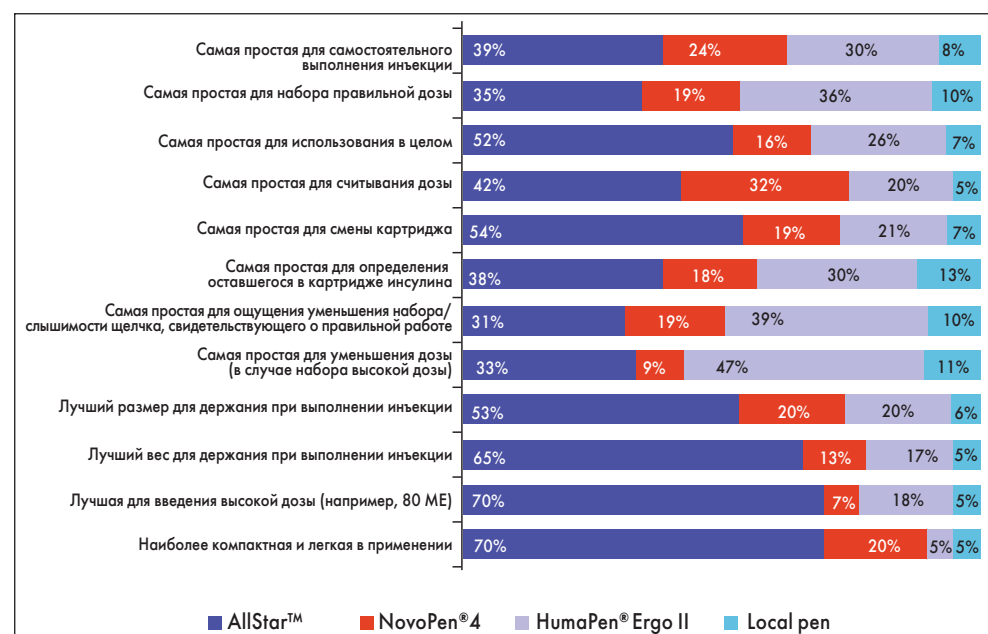


Рис. 3. Оценка пациентами простоты использования различных шприц-ручек (адаптировано по Tschiedel et al., 2014)

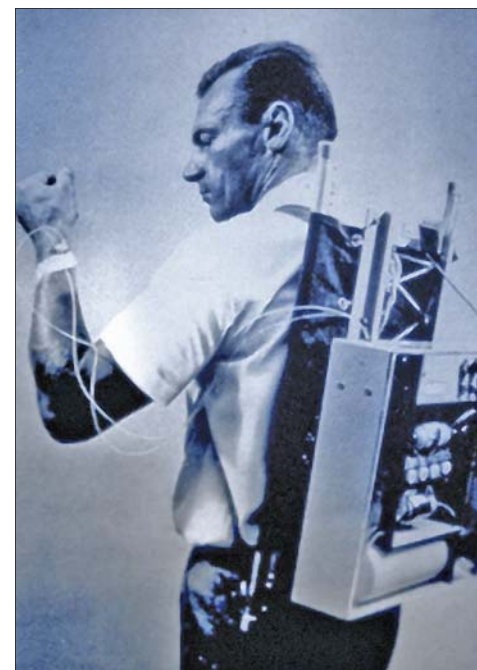


Рис. 6. Инсулиновая помпа A. Kadisch (1963)

О.В. Зинич, д. мед. н., ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ

Еволюція пристроїв для введення інсуліну: шприц-ручка як неотъемлемая часть жизни

Продолжение. Начало на стр. 10.

в крови. Система заполняется инсулином, необходимым пользователю, на срок от 3 до 7 дней, после чего вся патч-помпа удаляется (рис. 7).



Рис. 7. Патч-помпа Omnipod® (Insulet Corporation, Bedford, MA)

«Полуодноразовый» метод используется в патч-помпе JewelPUMP™ (Debiotech, Швейцария). Она состоит из микро-электромеханической помпы размером меньше спичечной головки, которая удаляется вместе с опустевшим резервуаром инсулина, и корпуса, содержащего батарею, устройства мониторинга, сигнализации и отображения данных, который после завершения инъекции сохраняется.

Мобильная система управления диабетом Cellnovo (г. Лондон, Великобритания) представляет собой патч-помпу с одноразовым картриджем для инсулина, контролируемую глобальной системой мобильной связи, передающей данные на безопасный веб-сайт в режиме реального времени (рис. 8).

Заслуживает внимания патч-помпа V-Go™ (Valeritas Inc., Bridgewater, NJ) (рис. 9), представляющая собой одноразовое устройство для пациентов с СД 2 типа и предназначенное для постоянной инфузии базального инсулина в течение 24 ч, с функцией дополнительного введения болюса с помощью кнопки во время приема пищи. Устройство работает автономно, не имеет электроники и дисплея (рис. 9).

Функции получения и отображения информации в системах CSII постоянно совершенствуются. Например, созданы такие опции, как оповещение пользователя о неполадках, удаленный доступ к отображаемым данным (заряд аккумулятора, содержание инсулина в резервуаре),



Рис. 8. Мобильная система Cellnovo (г. Лондон, Великобритания)

«библиотека» пищевых продуктов для помощи пациенту в подборе дозы инсулина, возможность фиксации записей о работе устройства, которые могут использоваться пациентами и врачами для контроля соблюдения режима лечения.



Рис. 9. Патч-помпа V-Go™ (Valeritas Inc., Bridgewater, NJ)

Сложно оспорить тот факт, что технологические достижения принесли огромную пользу миллионам больных СД, но и не стоит забывать, что более сложные изобретения не всегда являются лучшим решением для всех категорий больных. Это касается пожилых пациентов с СД 2 типа, для которых важным условием является прежде всего простота пользования устройствами. Так, например, «кухонный таймер» (InnoLet® NovoNordisk) долгое время остается популярным среди пожилых людей, особенно у имеющих проблемы со зрением или моторикой (рис. 10).

Учитывая современные темпы развития технологий управления диабетом, специалисты предсказывают некоторые возможные дальнейшие тенденции [15]:

- шприц-ручки будут доминировать в сфере методов введения инсулина в развивающихся странах, однако метод шприца и флакона, несомненно, сохранит своих последователей;
- возможно увеличение спроса на ручки многократного использования на некоторых рынках;
- точный, надежный и неинвазивный непрерывный мониторинг уровня глюкозы в крови должен стать практической реальностью;



Рис. 10. Устройство-таймер для введения инсулина InnoLet® (NovoNordisk)

• ожидается, что общепринятой практикой станет регулируемое введение инсулина с контролируемым циклом;

• патч-помпы для больных СД 1 и 2 типа будут доминировать на рынке устройств CSII по мере развития информационных технологий;

• широкое использование мобильных приложений в мониторинге ряда состояний, в том числе СД, станет частью общей культуры охраны здоровья.

Таким образом, создание и усовершенствование шприц-ручек отвечает насущной потребности в оптимизации инсулинотерапии, а их широкое использование обеспечивает надежное, комфортное и точное введение необходимых доз инсулина. Удобство и простота самостоятельного проведения пациентами инъекций способствует повышению приверженности к инсулинотерапии, достижению стабильного контроля заболевания, что является не только ключевым фактором, определяющим эффективность последней, но и снижает риск развития основных осложнений СД.

* В Украине зарегистрированы такие лекарственные формы: Инсуман Базал®, суспензия для инъекций (РС № UA/9529/01/01. Приказ МЗ Украины № 989 от 21.09.2016); Инсуман Комб 25®, суспензия для инъекций (РС № UA/9530/01/01. Приказ МЗ Украины № 989 от 21.09.2016); Инсуман Рapiд®, раствор для инъекций (РС № UA/9531/01/01. Приказ МЗ Украины № 989 от 21.09.2016).

Литература

1. Жердева Н.Н. Устройства для введения инсулина: что нового? // Межд. эндокринол. журнал. — 2014. — № 6 (104). — XI/XII.
2. Корпачев В.В. Инсулин и инсулинотерапия. — К.: РИА «Триумф», 2001. — 454 с.
3. Корпачева-Зинич О.В., Гурина Н.М., Корпачев В.В. Инсуман® Базал, Инсуман® Комб, Инсуман® Рapiд в одноразовых шприц-ручках СолоСтар® — единственные в Украине человеческие инсулины в одноразовых шприц-ручках СолоСтар® // Межд. эндокринол. журнал. — 2013. — № 2 (50). — С. 27-30.
4. Кушнарева Н.Н., Корпачев В.В., Ковальчук А.В. Опыт использования инсулина Инсуман® Базал и Инсуман® Комб 25 в лечении больных сахарным диабетом 2 типа // Межд. эндокринол. журнал. — 2012. — № 7 (47). — С. 77-81.
5. Маньковский Б.Н., Жердева Н.Н. Инсулинотерапия. Что нового? // Межд. эндокринол. журнал. — 2013. — № 3 (51). — С. 43-46.
6. Науменко В.Г. Инсулинотерапия в клинической практике // Межд. эндокринол. журнал. — 2012. — № 2 (42). — С. 79-82.
7. Полторах В.В., Красова Н.С., Горшунская М.Ю. Апоптоз панкреатических бета-клеток как новая мишень для инсулинотерапии больных сахарным диабетом 1 и 2 типа // Пробл. эндокр. патол. — 2015. — № 1. — С. 89-103.
8. Тронько М.Д., Корпачев В.В. Основи клінічної фармакології цукрового діабету та його ускладнень: посіб. для лікарів. — К.: Книга плюс, 2004. — 103 с.
9. Asakura T. Rotary torque of the dose setting dial on insulin injecting systems and usability for patients with diabetes // Diabetes. 2014. Vol. 57 (Suppl 1). P. 2033-PO.
10. Bin rasheed A., Chenoweth I. Barriers that practitioners face when initiating insulin therapy in general practice settings and how they can be overcome // World J Diabetes. 2017. Vol. 8 (1). P. 28-39.
11. Cobden D., Lee W.C., Balu S., Joshi A.V., Pashos C.L. Health outcomes and economic impact of therapy conversion to a biphasic insulin analog pen among privately insured patients with type 2 diabetes mellitus // Pharmacotherapy. 2007. Vol. 27 (7). P. 948-962.
12. Dandona P., Chaudhuri A., Ghanim H. et al. Use of Insulin to Improve Glycemic Control in Diabetes Mellitus // Cardiovasc. Drugs Ther. 2008. Vol. 22. P. 241.
13. DIN EN894-3:2010 Safety of machinery-ergonomics requirements for the design of displays and control actuators-Part 3: control actuators. 2014. Available from: <http://www.beuth.de/en/standard/din-en-894-4/129129467>. Accessed 11 July 2014.
14. Friedrichs A., Schmitz M., Kamlot S., Adler S. Dialing torque preferences of people with diabetes when using insulin pens: a pilot study // Diabetes Ther. 2015. Vol. 6 (1). P. 85-93.
15. Fry A. Insulin Delivery Device Technology 2012: Where Are We after 90 Years? // J Diabetes Sci Technol. 2012. Vol. 6 (4). P. 947-953.
16. Ginsberg B.H. Clinical Use and Evaluation of Insulin Pens // J Diabetes Sci Technol. 2015. 10 (1). P. 162-163.
17. Global Diabetes Disposable Insulin Pen Market Report: Country Outlook, Analysis, Size, Share and Forecast 2017-2022. ID: 4319050 Report July 2017 Region: Global. — 108 p. DPI Research.
18. Grabner M., Chu J., Raparla S. et al. Clinical and economic outcomes among patients with diabetes mellitus initiating insulin glargine pen versus vial // Postgrad Med. 2013. 125 (3). P. 204-213.
19. Hanefeld M., Monnier L., Schnell O. et al. Early

Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials // Diabetes Ther. 2016. Vol. 7. P. 187-201.

20. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th ed. Brussels: International Diabetes Federation., 2011.

21. Kaiser P., Maxeiner S. et al. Assessment of the Mixing Efficiency of Neutral Protamine Hagedorn Cartridges // J. Diab. Sci. Technol. 2010. Vol. 4. P. 652-657.

22. Karter A.J., Subramanian U., Saha C. et al. Barriers to insulin initiation: the translating research into action for diabetes insulin starts project // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. P. 733-735.

23. Khunti K., Damci T., Meneghini L. et al. Study of Once Daily Levemir (SOLVE™): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice // Diabetes Obes Metab. 2012. Vol. 14. P. 654-661.

24. Korytkowski M., Bell D., Jacobsen C. et al. FlexPen Study Team. A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus // Clin Ther. 2003. 25 (11). P. 2836-2848.

25. Lange J., Urbanek L., Burren S. Development of devices for self-injection: using tribological analysis to optimize injection force // Med Devices (Auckl). 2016. Vol. 9. P. 93-103.

26. Larkin M.E., Capasso V.A., Chen C.L. et al. Measuring psychological insulin resistance: barriers to insulin use // Diabetes Educ. 2008. Vol. 34. P. 511-517.

27. Lasalvia P., Barahona-Correa J.E., Romero-Alvernia D.M. et al. Pen Devices for Insulin Self-Administration Compared with Needle and Vial. Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis // J Diab Sci Technol. 2016. Vol. 10 (4). P. 959-966.

28. Lee I.T., Liu H.C., Liao Y.J. et al. Improvement in health-related quality of life, independent of fasting glucose concentration, via insulin pen device in diabetic patients // J Eval Clin Pract. 2009. 15 (4). P. 699-703.

29. Lee L.J., Anderson J., Foster S.A. et al. Predictors of initiating rapid-acting insulin analog using vial/syringe, prefilled pen, and reusable pen devices in patients with type 2 diabetes // J Diabetes Sci Technol. 2010. Vol. 4 (3). P. 547-557.

30. Mata-Cases M., Benito-Badorrey B., Roura-Olmeda P. et al. Clinical inertia in the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes patients in primary care // Curr Med Res Opin. 2013. Vol. 29. P. 1495-1502.

31. Pearson T.L. A practical review of insulin pen devices // EMJ Diabetes. 2014. Vol. 2. P. 58-64.

32. Poutout V., Robertson R.P. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction // Endocr. Rev. 2008. Vol. 29. P. 351-366.

33. Ramadan W.H., Khreis N.A., Kabbara W.K. Simplicity, safety, and acceptability of insulin pen use versus the conventional vial/syringe device in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Lebanon // Dove Med Press, Patient Prefer Adherence. 2015. Vol. 9. P. 517-528.

34. Rubin R.R., Peyrot M. Quality of life, treatment satisfaction, and treatment preference associated with use of a pen device delivering a premixed 70/30 insulin aspart suspension (aspart protamine suspension/soluble aspart) versus alternative treatment strategies // Diabetes Care. 2004. 27 (10): 2495-2497.

35. Selam J. — L. Evolution of Diabetes Insulin Delivery Devices // J Diabetes Sci Technol. 2010. 4 (3): 505-513.

36. Slabaugh S.L., Bouchard J.R., Li Y. et al. Characteristics Relating to Adherence and Persistence to Basal Insulin Regimens Among Elderly Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes: Pre-Filled Pens versus Vials/Syringes // Adv Ther. 2015. 32 (12): 1206-1221.

37. Tian J., Wang J., Li Y. et al. Endothelial function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes receiving early intensive insulin therapy // Am. J. Hypertens. 2012. Vol. 25. P. 1242-1248.

38. Truong T.H., Nguyen T.T., Armor B.L. et al. Errors in the Administration Technique of Insulin Pen Devices: A Result of Insufficient Education // Diabetes Ther. 2017. 8 (2): P. 221-226.

39. Viardot A., Grey S., Mackay F. et al. Potential Anti-inflammatory Role of Insulin via the Preferential Polarization of Effector T Cells toward a T Helper 2 Phenotype // Endocrinology. 2007. Vol. 148. P. 346-353.

40. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. 2004. 27 (5): 1047-1053.

41. Wong S., Lee J., Ko Y. et al. Perceptions of insulin therapy amongst Asian patients with diabetes in Singapore // Diabet Med. 2011. Vol. 28. P. 206-211.

42. World Health Organization, Global Report on Diabetes. Geneva, 2016. Accessed 30 August 2016.

43. Xie L., Zhou S., Pinsky B.W. et al. Impact of initiating insulin glargine disposable pen versus vial/syringe on real-world glycemic outcomes and persistence among patients with type 2 diabetes mellitus in a large managed care plan: a claims database analysis // Diabetes Technol Ther. 2014. Vol. 16 (9): P. 567-575.

44. Xie L., Zhou S., Wei W. et al. Does pen help? A real-world outcomes study of switching from vial to disposable pen among insulin glargine-treated patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Technol Ther. 2013. Vol. 15 (3): P. 230-236.



Новое в стандартах ADA-2018 по диагностике и лечению сахарного диабета

Первые стандарты медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом (СД) Американская диабетическая ассоциация (ADA) опубликовала еще в 1989 году, когда доказательная медицина только зарождалась. Эти первые рекомендации содержали всего четыре страницы текста и 10 источников литературы и основывались преимущественно на мнении экспертов. Сегодня стандарты ADA – это объемное и подробное клиническое руководство, составленное с учетом сотен клинических испытаний и метаанализов и признанное одним из наиболее авторитетных в мире гайдлайнов в области диабетологии. Еще одним важным отличием рекомендаций ADA является их регулярное обновление с учетом новых данных доказательной медицины. Рассказать о нововведениях в рекомендациях ADA-2018 мы традиционно попросили ведущего диабетолога нашей страны, члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

Стандарты будущего в режиме реального времени

До настоящего времени рекомендации ADA обновлялись ежегодно, обычно в декабре. Однако, представляя стандарты 2018 года, эксперты ADA предупредили, что отныне организация отказывается от такой практики и внесение изменений будет происходить более оперативно. Так, стандарты будут немедленно изменяться на сайте организации после одобрения нового лекарственного средства, регистрации нового показания или каких-либо других серьезных изменений (с соответствующим уведомлением от ADA). Для тех, кто предпочитает традиционный способ получения информации, Ассоциация по-прежнему будет раз в год публиковать обновленные стандарты в печатном варианте журнала Diabetes Care.

Кроме того, в ближайшее время планируется запуск нового мобильного приложения с рекомендациями ADA, с помощью которого клиницисты будут иметь доступ не только к самой современной информации в области диабетологии, но и к интерактивным инструментам, таким как калькулятор риска развития СД и алгоритм лечения.

Важно отметить и тот факт, что с 2018 года стандарты станут единственными рекомендациями ADA по диабету и заменят все предыдущие дополнительные заявления и положения по отдельным аспектам.

Диагностика СД: когда HbA_{1c} может подвести

Определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) – простой, удобный и надежный метод диагностики СД. Он не требует особой подготовки (например, состояния натощак) и достаточно стабилен

(не зависит от времени суток, физических нагрузок или эмоционального состояния накануне), из-за чего многие врачи отдают предпочтение именно ему. Однако существует ряд ситуаций, в которых показатель HbA_{1c} может дать искаженные результаты, и на это обращает внимание руководство ADA-2018. К ним относятся: серповидно-клеточная анемия, II и III триместр беременности, проведение гемодиализа, недавняя кровопотеря или переливание крови, лечение эритропоэтином. Для диагностики СД у таких пациентов следует определять уровень глюкозы в плазме крови.

Диета при СД: от универсальных рекомендаций к индивидуальным

В стандартах ADA-2018 подчеркивается, что для больных СД не существует единого идеального распределения калорий между углеводами, жирами и белками. Распределение макронутриентов должно быть индивидуальным, в рамках общей рекомендуемой калорийности рациона и с учетом метаболических целей.

Кроме того, в рекомендациях ADA-2018 уточняется, что неясной остается роль низкоуглеводных диет у пациентов с СД. По данным исследований, улучшения, наблюдающиеся при соблюдении таких диет, как правило, краткосрочны, то есть не сохраняются с течением времени.

Профилактика СД 2 типа: дорожку метформину

Эксперты ADA-2018 рекомендуют рассматривать терапию метформином у пациентов с предиабетом, особенно у лиц с индексом массы тела (ИМТ) ≥35 кг/м², у пациентов в возрасте младше 60 лет и у женщин с гестационным СД в анамнезе.

Фармакотерапия СД 2 типа у взрослых: чем руководствоваться при выборе препаратов?

Вероятно, наиболее ожидаемой новой рекомендацией от ADA в этом году было уточнение роли сахароснижающих средств с доказанным положительным влиянием на сердечно-сосудистые исходы. Такими препаратами сегодня являются ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) эмпаглифлозин и агонист глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) лираглутид. В стандартах ADA-2018 подчеркивается, что у пациентов с СД 2 типа и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АССЗ), не достигших гликемических целей с помощью модификации образа жизни и метформина, следует рассмотреть назначение препарата, доказанно снижающего риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий и кардиоваскулярную смертность (в настоящее время это эмпаглифлозин и лираглутид). Также для уменьшения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий может быть рассмотрено применение канаглифлозина.

Рекомендации ADA-2018 содержат новую таблицу (табл. 1), в которой суммированы факторы, определяющие выбор фармакотерапии СД 2 типа. На рисунке 1 представлен обновленный общий алгоритм сахароснижающей терапии СД 2 типа.

Артериальная гипертензия: ADA не спешит ужесточать рекомендации

На рисунке 2 представлен новый алгоритм антигипертензивной терапии у пациентов с СД, рекомендованный ADA.

Важно отметить, что в отличие от ряда кардиологических обществ, установивших



Б.Н. Маньковский

более жесткий целевой уровень артериального давления (АД) (<130/80 мм рт. ст.), ADA по-прежнему рекомендует пациентам с СД поддерживать АД на уровне <140/90 мм рт. ст. Эксперты Ассоциации аргументируют такую рекомендацию результатами ряда клинических испытаний, не показавших преимуществ жесткого контроля АД у больных СД. Так, в исследовании ACCORD-BP с участием 4733 пациентов с СД 2 типа интенсивный контроль АД (целевой уровень систолического АД <120 мм рт. ст.) не улучшал комбинированную первичную сердечно-сосудистую конечную точку по сравнению со стандартным контролем АД. В исследовании ADVANCE-BP с участием 11 140 пациентов с СД 2 типа первичная комбинированная конечная точка была улучшена, но средний уровень АД, достигнутый в группе активного вмешательства, составил 136/73 мм рт. ст. В то же время крупные исследования, показавшие преимущества более интенсивного снижения АД (например, SPRINT), не включали пациентов с диабетом.

Тем не менее стандарты ADA не исключают, а даже рекомендуют индивидуальный подход к антигипертензивной терапии у пациентов с СД 2 типа. Отмечено, что более жесткий целевой уровень АД (например, <130/80 или <120/80 мм рт. ст.) может быть полезен у отдельных пациентов с СД, в частности у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Новой является рекомендация о том, что все пациенты с артериальной гипертензией и СД должны контролировать АД дома, чтобы

Продолжение на стр. 14.

Таблица 1. Специфические факторы при выборе сахароснижающей терапии у взрослых пациентов с СД 2 типа										
Препарат	Эффективность	Гипогликемия	Влияние на вес	Кардиоваскулярные эффекты		Стоимость	Почечные эффекты		Путь введения	Дополнительные факторы
				АССЗ	СН		Прогрессирование ДБП	Дозирование/противопоказание		
Метформин	Высокая	Нет	Нейтральное (потенциал для небольшого снижения)	Потенциальная польза	Нейтрально	Низкая	Нейтрально	Противопоказан при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²	Per os	Частые гастроинтестинальные побочные эффекты, потенциальный дефицит витамина В ₁₂
Ингибиторы SGLT-2	Умеренная	Нет	Уменьшение	Польза: канаглифлозин, эмпаглифлозин	Польза: канаглифлозин, эмпаглифлозин	Высокая	Польза: канаглифлозин, эмпаглифлозин	Канаглифлозин не рекомендуется при СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² . Эмпаглифлозин не рекомендуется при СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , противопоказан при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² . Эмпаглифлозин противопоказан при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²	Per os	Предупреждение FDA (Black box): риск ампутации для канаглифлозина. Риск переломов для канаглифлозина. Риск диабетического кетоацидоза (для всех препаратов группы, редко при СД 2 типа). Мочеполовые инфекции. Риск гиповолемии, гипотензии. Повышение уровня ЛПНП
Агонисты рецепторов ГПП-1	Высокая	Нет	Уменьшение	Нейтрально: ликсенатид, эксенатид продленного высвобождения; польза: лираглутид	Нейтрально	Высокая	Польза: лираглутид	Эксенатид противопоказан при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² . Ликсенатид применять осторожно при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² . Повышается риск нежелательных реакций у пациентов с почечной недостаточностью	П/к	Предупреждение FDA (Black box): риск С-клеточной опухоли щитовидной железы (лираглутид, албиглутид, дулаглутид, эксенатид продленного высвобождения). Гастроинтестинальные побочные эффекты. Реакции в месте введения. ? Риск острого панкреатита
Ингибиторы ДПП-4	Умеренная	Нет	Нейтральное	Нейтрально	Потенциальный риск: саксаглиптин, алоглиптин	Высокая	Нейтрально	Требуется коррекция дозы при почечной недостаточности	Per os	Потенциальный риск острого панкреатита. Боль в суставах
Тиазолидин-дионы	Высокая	Нет	Повышение	Потенциальная польза: пиоглитазон	Повышенный риск	Низкая	Нейтрально	Коррекция дозы не требуется; в целом не рекомендуются при почечной недостаточности из-за риска задержки жидкости	Per os	Предупреждение FDA (Black box): риск застойной СН (пиоглитазон, росиглитазон). Задержка жидкости (отеки, СН). Риск неалкогольного стеатогепатита. Риск переломов. Рак мочевого пузыря (пиоглитазон). Повышение ЛПНП (росиглитазон)
Препараты сульфонилмочевины	Высокая	Да	Повышение	Нейтрально	Нейтрально	Низкая	Нейтрально	Глибенкламид не рекомендован. Глипизид и глимеирид: постепенное титрование для во избежание гипогликемии	Per os	Предупреждение FDA о повышении риска кардиоваскулярной смерти на основании результатов исследований со старым представителем класса (толбутамид)
Инсулин	Самая высокая	Да	Повышение	Нейтрально	Нейтрально	Низкая у человеческих генно-инженерных инсулинов и высокая у аналогов инсулина	Нейтрально	Необходимо снижение дозы при снижении СКФ; титрование на основании клинического ответа	П/к	Реакции в месте введения. Более высокий риск гипогликемии при использовании генно-инженерных человеческих инсулинов (НПХ или предварительно смешанных) по сравнению с аналогами

Примечания. СН – сердечная недостаточность; ДБП – диабетическая болезнь почек; ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; FDA – Управление по контролю качества продуктов и лекарственных препаратов США; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Новое в стандартах ADA-2018 по диагностике и лечению сахарного диабета

Продолжение. Начало на стр. 13.

помочь выявить потенциальные расхождения между уровнем АД в кабинете врача (так называемая «гипертензия белого халата») и дома, а также улучшить приверженность к приему антигипертензивных препаратов.

Также была добавлена новая рекомендация по рассмотрению терапии антагонистом минералокортикоидных рецепторов у пациентов с резистентной гипертензией.

Контроль липидов при СД 2 типа: стратификация по возрасту и наличию АССЗ

Рекомендации ADA по контролю липидов дифференцированы в зависимости от возраста пациентов и наличия документально подтвержденного АССЗ (табл. 2). На основании результатов исследований, показавших сходные преимущества липидоснижающей терапии у пожилых людей и лиц среднего возраста без АССЗ, рекомендации для этих

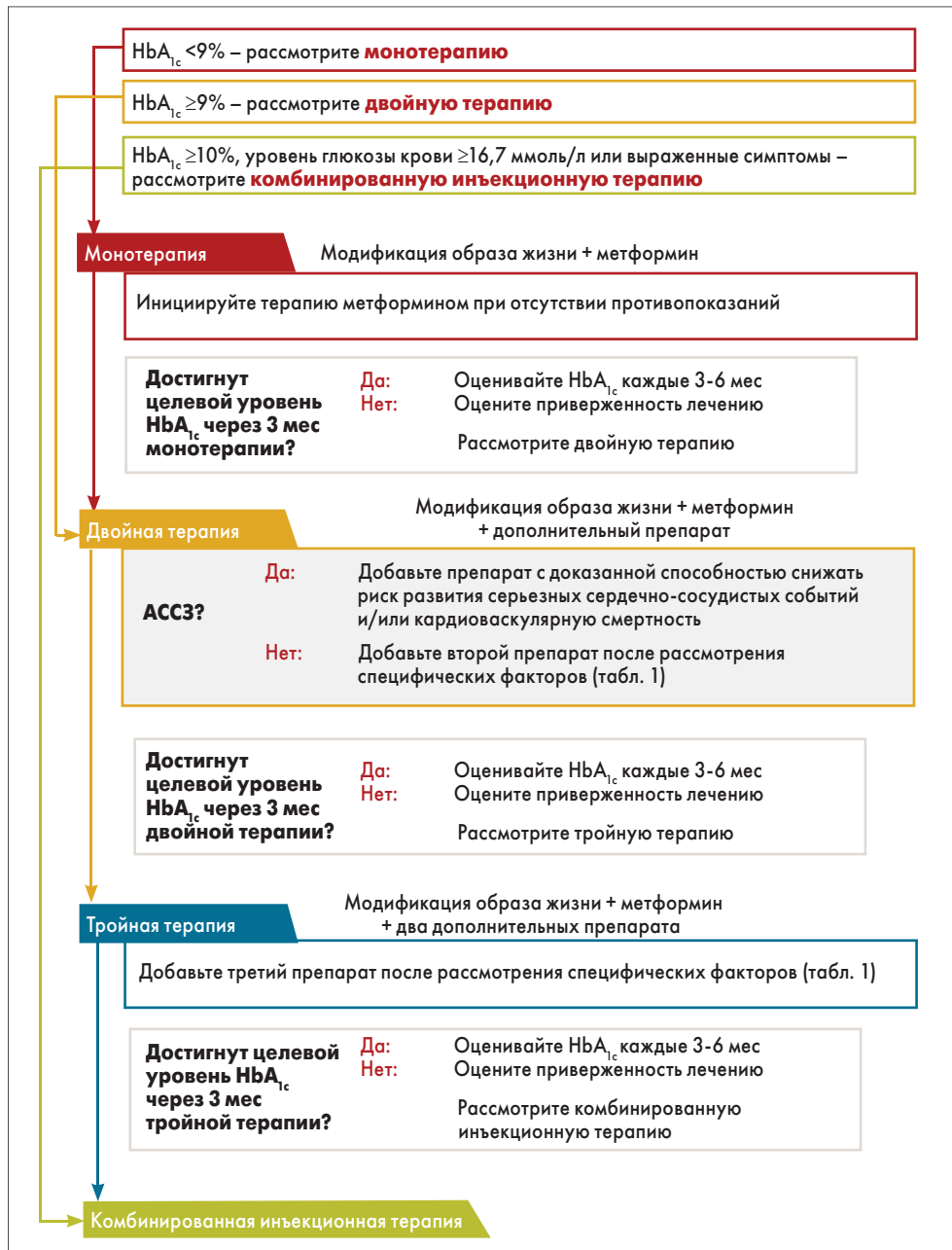


Рис. 1. Сахароснижающая терапия для взрослых пациентов с СД 2 типа

Таблица 2. Рекомендации по лечению статинами и комбинированной липидоснижающей терапии у взрослых пациентов с СД 2 типа		
Возраст	АССЗ	Интенсивность статинотерапии и комбинированное лечение
<40 лет	Нет	Отсутствие лечения
	Есть	Высокая. Если холестерин ЛПНП ≥70 мг/л, несмотря на максимально допустимую дозу статинов, рассмотрите вопрос о добавлении другой ЛПНП-снижающей терапии (эзетимиб или ингибитор PCSK9)
≥40 лет	Нет	Умеренная
	Есть	Высокая. Если холестерин ЛПНП ≥70 мг/л, несмотря на максимально допустимую дозу статинов, рассмотрите вопрос о добавлении другой ЛПНП-снижающей терапии (эзетимиб или ингибитор PCSK9)

Таблица 3. Цели лечения у пожилых пациентов с СД						
Статус здоровья пациента	Обоснование	Н _б A _{1с}	Глюкоза крови натощак	Глюкоза крови перед сном	АД	Липиды
Относительно здоровый (мало хронических заболеваний, интактный когнитивный и функциональный статус)	Большая ожидаемая продолжительность жизни	<7,5%	5,0-7,2 ммоль/л	5,0-8,3 ммоль/л	<140/90 мм рт. ст.	Статин при условии нормальной переносимости и отсутствия противопоказаний
Посредственное состояние здоровья (множественные хронические болезни, снижение физической активности, легкое или умеренное когнитивное расстройство)	Умеренная ожидаемая продолжительность жизни, высокие расходы на лечение, уязвимость к гипогликемии, риск падений и переломов	<8,0%	5,0-8,3 ммоль/л	5,6-10,0 ммоль/л	<140/90 мм рт. ст.	Статин при условии нормальной переносимости и отсутствия противопоказаний
Плохое состояние здоровья (терминальная стадия хронического заболевания, умеренное или тяжелое когнитивное нарушение, инвалидность)	Ограниченная ожидаемая продолжительность жизни делает преимущества лечения неопределенными	<8,5%	5,6-10,0 ммоль/л	6,1-11,1 ммоль/л	<150/90 мм рт. ст.	Рассмотреть вероятность получения пользы от статина (для вторичной профилактики больше, чем для первичной)

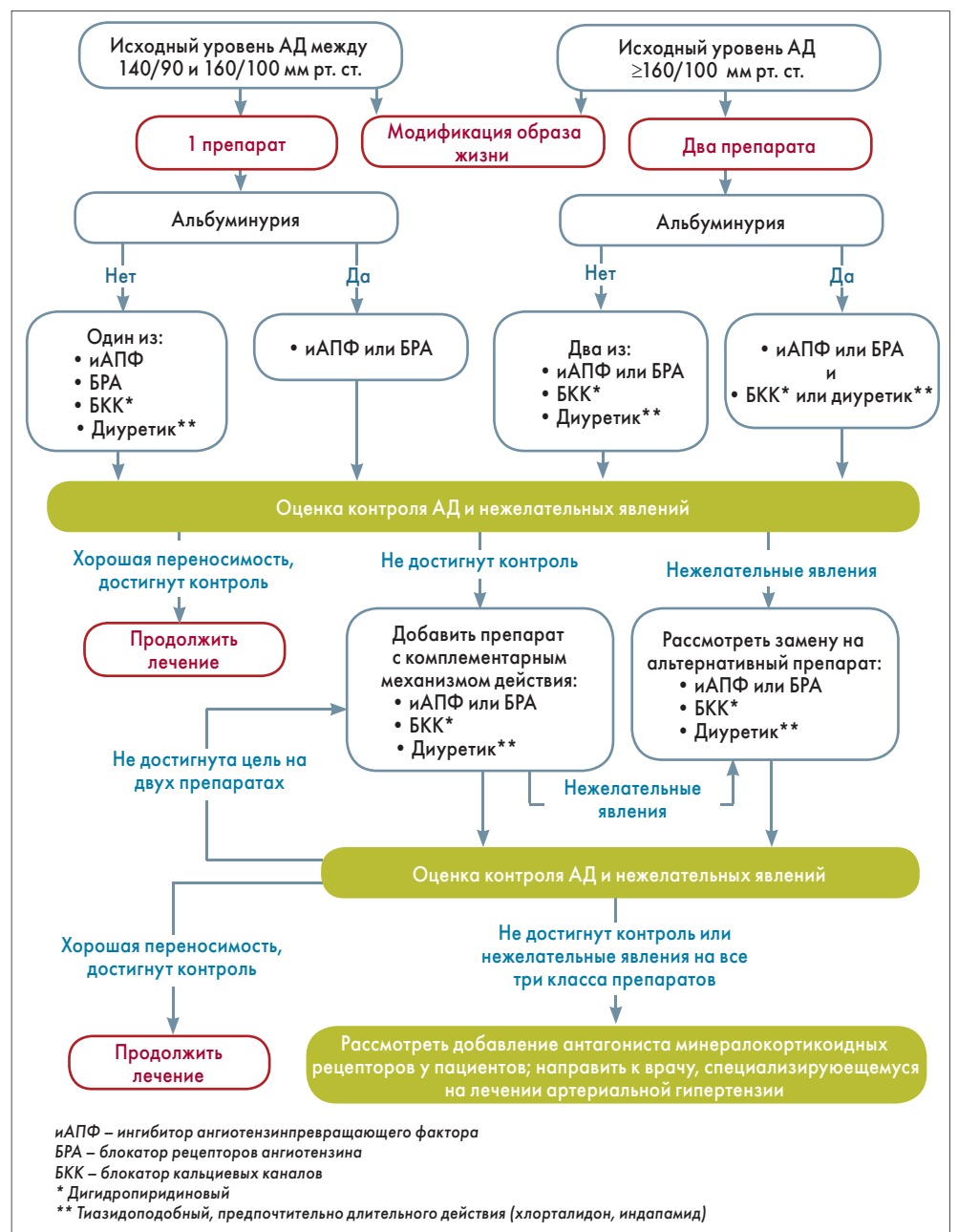


Рис. 2. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии у пациентов с СД

возрастных групп были объединены. В еще одной новой рекомендации рассматривается добавление нистатиновой терапии для пациентов с СД и АССЗ, у которых уровень холестерина ЛПНП ≥70 мг/дл, несмотря на максимально допустимую дозу статинов.

СД у пожилых лиц требует большей осторожности

В новых рекомендациях ADA подчеркивается важность индивидуализации фармакологической терапии у пожилых людей (старше 65 лет) с СД с целью максимального упрощения схемы лечения и снижения риска гипогликемии. Выбор целевого уровня Н_бA_{1с} (<7,5%; <8,0% или <8,5%), глюкозы крови, АД и липидов у этой категории больных определяется функциональным состоянием, наличием сопутствующих заболеваний и ожидаемой продолжительностью жизни (табл. 3).

Nota bene! СД 2 типа у детей и подростков

В связи с некоторыми отличиями патогенеза СД 2 типа у детей и подростков (более быстрое снижение функции β-клеток) представлены отдельные рекомендации по скринингу в данной возрастной группе. Так, скрининг СД 2 типа должен выполняться у всех детей старше 10 лет (либо ранее при наличии признаков начала

полового созревания) с избыточной МТ (ИМТ выше 85-го процентиля) или ожирением (ИМТ выше 95-го процентиля) и как минимум одним дополнительным фактором риска СД: гестационный диабет у матери во время беременности; отягощенный семейный анамнез по СД 2 типа; этническая принадлежность; признаки резистентности к инсулину (ацидоз, артериальная гипертензия, дислипидемия, синдром поликистозных яичников, малый вес для гестационного возраста). При нормальных результатах скрининга тестирование необходимо повторять каждые 3 года или же чаще в случае увеличения ИМТ.

Препаратом выбора для стартовой фармакотерапии СД 2 типа у детей и подростков при условии метаболической стабильности (Н_бA_{1с} <8,5%) и СКФ >0,30 мл/мин/1,73 м² является метформин. При выраженной гипергликемии (уровень глюкозы крови >13,9 ммоль/л; Н_бA_{1с} >8,5%) без кетоацидоза, с симптомами полиурии, полидипсии, никтурии и/или потери веса следует начать лечение с базального инсулина, а затем титровать метформин до максимально переносимой дозы и достижения целевого значения Н_бA_{1с}. Если монотерапия метформином не обеспечивает достижения целевых значений Н_бA_{1с}, при наличии противопоказаний или непереносимых побочных эффектов показана терапия базальным инсулином. При достижении целевых значений доза базального инсулина может быть снижена в течение 2-6 нед на 10-30% каждые несколько дней.

СД у беременных: инсулин и... аспирин

В стандартах ADA-2018 подчеркивается, что во время беременности предпочтительным методом лечения является инсулинотерапия при СД как 1, так и 2 типа.

Новая рекомендация заключается в том, что у всех беременных женщин с СД 1 и 2 типа должно быть рассмотрено назначение аспирина в дозе 60-150 мг/сут (обычная доза 81 мг/сут) с конца I триместра и до рождения ребенка с целью снижения риска развития преэклампсии.

Подготовила **Наталья Мищенко**

Сучасні підходи до лікування гіпотиреозу

2-3 листопада в м. Одесі відбулася науково-практична конференція «Школа ендокринології». Передбачалося, що цей науковий форум матиме мультидисциплінарний характер. На лекціях і практичних семінарах (так званих воркшопах) обговорювалися важливі питання діагностики і лікування ожиріння та метаболічного синдрому, дієтотерапії метаболічних розладів, цукрового діабету та його ускладнень, захворювань надниркових залоз. Традиційно багато уваги було приділено питанням діагностики та лікування щитоподібної залози (ЩЗ). Про сучасні підходи до лікування гіпотиреозу в різних клінічних ситуаціях під час свого виступу розповіла кандидат медичних наук Юлія Валеріївна Булдігіна.

Розвиток первинного гіпотиреозу зумовлений патологією ЩЗ, унаслідок якої знижується продукція її гормонів. Він також може бути викликаний аутоімунним тиреоїдитом, недостатнім надходженням в організм людини йоду, оперативним втручанням на ЩЗ, радіойодтерапією.

Вторинний гіпотиреоз пов'язаний із порушенням роботи гіпофіза або гіпоталамуса, що регулюють синтез тиреоїдних гормонів (ТГ). Причинами вторинного гіпотиреозу можуть бути стани після хірургічної або променевої гіпофізектомії, видалення краніофарингіом, крововиливу в гіпофіз.

Диференціальна діагностика первинного й вторинного гіпотиреозу доволі проста, якщо розуміти механізми регуляції функції ЩЗ. Функціонування ЩЗ регулюється аденогіпофізом за принципом негативного зворотного зв'язку. Тиреотропний гормон (ТТГ) гіпофіза стимулює продукцію ТГ ЩЗ, які у разі підвищення їхньої концентрації пригнічують продукцію ТТГ аденогіпофізом. У свою чергу, продукцію ТТГ стимулює тиреоліберин, що секретується гіпоталамусом. На синтез тиреоліберину за принципом негативного зворотного зв'язку впливає вміст ТГ у крові.

Отже, при первинному гіпотиреозі завжди матимемо компенсаторне підвищення ТТГ та зниження рівня ТГ. При вторинному гіпотиреозі обидва рівні ТТГ і ТГ будуть знижені.

У разі підозри на гіпотиреоз спершу рекомендується визначити рівень ТТГ, а також концентрацію вільного тироксину (T_4), що дасть змогу зробити висновок про наявність явного або субклінічного гіпотиреозу. Якщо рівень ТТГ перевищує 10 мОд/л (референтні значення для здорових осіб становлять 0,4-4 мОд/л), це свідчить про первинний гіпотиреоз. Якщо рівень ТТГ залишається в межах 4-10 мОд/л при нормальному рівні T_4 , то йдеться про субклінічний гіпотиреоз, а при зниженому рівні T_4 — також про первинний гіпотиреоз.

Гіпотиреоз у молодих пацієнтів

У молодих пацієнтів рекомендується розпочинати лікування гіпотиреозу з повної замісної дози L-тироксину (50 мкг). Раніше терапію L-тироксинам необхідно було обов'язково починати з дози 25 мкг, поступово титруючи її кожні 3 дні залежно від клінічної відповіді. Наразі доведено, що у молодих пацієнтів повна стартова доза не призводить до підвищення ризику клінічно значущих ускладнень.

Згідно із сучасними рекомендаціями адекватність терапії первинного гіпотиреозу оцінюють за рівнем ТТГ, вторинного гіпотиреозу — за рівнем ТГ (вільного T_4 і вільного трийодтироніну T_3). Оптимальне значення ТТГ при замісній терапії (ЗТ) залишається в межах діапазону 0,5-2,5 мОд/л. У пацієнта, який отримує ЗТ гіпотиреозу, рівень ТТГ необхідно визначати через 4-8 тиж після початку терапії або після зміни дози L-тироксину.

Однак клінічний досвід показує, що процеси регуляції системи гіпофіз/ЩЗ протягом 4 тиж від початку ЗТ не встигають відновитися. Тож визначення рівня ТТГ у цей період продемонструє лише результат зниження його концентрації в динаміці. Тому перше визначення рівня ТТГ слід проводити не раніше ніж через 6-8 тиж після старту ЗТ. Після того як було підібрано адекватну замісну дозу L-тироксину, контрольне визначення рівня ТТГ рекомендовано проводити

спершу із 6-, а тоді із 12-місячним інтервалом, але можна і частіше, якщо цього вимагає клінічна ситуація.

У пацієнтів із вторинним гіпотиреозом адекватність терапії оцінюють за рівнем ТГ — вільних T_4 і T_3 .

Гіпотиреоз і вагітність

При вагітності гіпотиреоз може спричинити серйозні ускладнення як з боку матері, так і з боку плода. У вагітної гіпотиреоз асоціюють із підвищеним ризиком викидня, передчасних пологів, прееклампсії, післяпологової кровотечі, відшарування плаценти.

У I триместрі вагітності під впливом ТГ диференціюються структури органа слуху і рівноваги — завитки, тобто відбувається формування слуху і тих церебральних структур, які відповідають за моторні функції людини.

Виражений нелікований дефіцит ТГ в цьому періоді призводить до серйозних порушень інтелектуального розвитку (неврологічний кретинізм), сенсоневральної глухоти й німоти, тяжких моторних порушень. Менш виражений дефіцит гормонів супроводжується розвитком більш легких психомоторних порушень, приглухуватості і дизартрії (неврологічний субкретинізм). Легкий дефіцит не викликає серйозних ментальних порушень, але може завадити реалізації генетично закладених інтелектуальних можливостей дитини.

У другій половині вагітності і в ранні терміни неонатального періоду за участю ТГ відбувається надзвичайно важливий для розвитку мозку процес — мієлінізація нервових волокон. Саме він дозволяє сформувати центральну нервову систему (ЦНС), асоціативні зв'язки і здатність до абстрактного мислення. У цей період внутрішньоутробного життя фетальна ЩЗ уже здатна синтезувати адекватні кількості ТГ. Тобто процес мієлінізації відбувається під контролем власних гормонів плода. Зниження функціональної активності ЩЗ плода при вродженому гіпотиреозі порушує процес мієлінізації.

Однак завдяки тому, що мієлінізація триває в неонатальному періоді життя, своєчасне виявлення та лікування вродженого гіпотиреозу (перший місяць постнатального життя) може повністю відновити процес мієлінізації.

Слід урахувати, що за фізіологічного перебігу вагітності концентрація ТГ і ТТГ може дещо відрізнятись від нормальних показників.

Наприклад, у першій половині вагітності рівень загального T_4 нормальний або підвищений, вільного T_4 — нормальний або підвищений, ТТГ — нормальний або знижений. У другій половині вагітності рівень загального T_4 нормальний або підвищений, вільного T_4 — нормальний або знижений, ТТГ — нормальний або підвищений. Ці зміни зумовлені фізіологічною гестацією ЩЗ.

На метаболізм гормонів під час вагітності впливає хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ). Цей гормон синтезується синцитіотрофобластом плідного яйця і стимулює ЩЗ на ранніх термінах вагітності (діє як слабкий аналог ТТГ). Рівень ХГЛ досягає максимуму до 9-10 тиж вагітності, завдяки чому відбувається збільшення рівня вільного T_4 і зниження рівня ТТГ.

Естрогени також впливають на метаболізм ТГ під час вагітності. Збільшення їхнього рівня супроводжується підвищенням

ТТГ і вмісту зв'язаних форм ТГ. Вільних фракцій ТГ стає менше, що приводить до збільшення ТТГ і відповідного зростання концентрації вільних ТГ.

Діагностика гіпотиреозу під час вагітності

Для діагностики гіпотиреозу під час вагітності насамперед необхідно визначити концентрацію ТТГ. Якщо його рівень <0,1 мОд/л, ставлять діагноз «гіпертиреоз» і проводять диференціальну діагностику його причин. Показники ТТГ у діапазоні 0,1-2,5 мОд/л вважаються нормальними значеннями. Якщо ж рівень ТТГ залишається в межах 2,5-4 мОд/л за наявності антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО), а також якщо рівень ТТГ >4 мОд/л незалежно від наявності АТ-ТПО призначаються препарати ТГ.

Лікування гіпотиреозу під час вагітності має на меті підтримку ТТГ у рамках референтних значень, які дещо відрізняються за триместрами вагітності. Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації в I триместрі цільові показники рівня ТТГ слід підтримувати в межах 0,1-2,5 мОд/л, у II — 0,2-3 мОд/л у III триместрі — 0,3-3 мОд/л.

Лікування субклінічного гіпотиреозу під час вагітності

Вагітним жінкам із субклінічним гіпотиреозом (ТТГ 2,5-10 мОд/л при нормальному рівні тироксину) і наявністю АТ-ТПО показана ЗТ L-тироксинам. Пацієнткам із гіпотиреозом, які отримують ЗТ і планують вагітність, до зачаття необхідно оптимізувати лікування так, щоб рівень ТТГ становив <2,5 мОд/л.

Особливі випадки

Трапляються випадки ізольованої гіпотироксинемії вагітних (дещо знижений рівень вільного T_4 при нормальному ТТГ, як правило, на пізніх термінах вагітності), за яких ЗТ не показана. У зв'язку з відсутністю рандомізованих досліджень наразі не маємо достатніх доказів «за» і «проти» призначення ЗТ у вагітних жінок без АТ-ТПО.

Гіпотиреоз у літніх пацієнтів

Усім особам віком старше 60 років показаний скринінг гіпотиреозу. Гіпотиреоз у літньому віці майже завжди кваліфікується як первинний. Найбільш часта причина його розвитку в осіб цієї вікової групи — аутоімунний тиреоїдит, із переважанням його атрофічних форм. У цьому віці характерна нечіткість і неспецифічність клінічних проявів гіпотиреозу, які доволі важко ідентифікувати на тлі іншої супутньої патології.

У пацієнтів із ТТГ >10 мОд/л існує підвищений ризик розвитку серцевої недостатності і серцево-судинної смертності, тому вони потребують призначення ЗТ L-тироксинам. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і стенокардією на пруги рекомендована початкова доза препарату становить 25 мкг/добу. У пацієнтів зі стенокардією спокою і після перенесеного інфаркту міокарда рекомендована початкова доза L-тироксину становить 12,5 мкг/добу. При рівні ТТГ 4,5-10 мОд/л рішення про ЗТ приймається індивідуально на підставі таких факторів, як наявність симптомів гіпотиреозу, носійства АТ-ТПО, а також наявності ІХС, серцевої



Ю.В. Булдігіна

недостатності та факторів серцево-судинного ризику.

Доцільно призначати ЗТ субклінічного гіпотиреозу в таких випадках:

- верифікований аутоімунний тиреоїдит;
- перенесена резекція ЩЗ;
- після радіойодтерапії;
- після дистанційної променевої терапії з приводу пухлин голови/ший;
- за наявності дисліпідемії або афективних розладів (депресивні стани).

Рекомендована початкова доза L-тироксину при лікуванні гіпотиреозу в осіб віком старше 50-60 років без ІХС становить 50 мкг.

Цільові значення ТТГ у пацієнтів віком молодше 65 років становлять ≤4 мОд/л, 60-70 років — ≤6 мОд/л, 70-80 років — ≤7-8 мОд/л за нормального рівня ТГ.

При ЗТ гіпотиреозу призначають синтетичний лівообертаючий тироксин (L-тироксин), який на фармацевтичному ринку представлений доволі великою кількістю препаратів. Незважаючи на те що всі препарати тироксину містять одну і ту саму речовину, вони істотно відрізняються складом допоміжних компонентів. Саме вони здатні істотно впливати на ефективність і безпеку ЗТ. Більшість препаратів L-тироксину містять лактозу, що може мати певні негативні наслідки у пацієнтів з лактазною недостатністю. Цей стан зумовлений нестачею травного ферменту лактази і доволі поширений серед дорослого населення.

Основними клінічними проявами лактазної недостатності є діарея, метеоризм, абдомінальний больовий синдром, нудота у відповідь на прийом продуктів, що містять лактозу. Перераховані симптоми можуть спостерігатися і під час застосування лактозовмісних лікарських засобів. Звісно, що нічого критичного в цьому немає, але гастроінтестинальні розлади можуть призводити до зниження всмоктування L-тироксину. Це спотворює терапевтичний ефект і негативно позначається на контролі гіпотиреозу.

Для покращення переносимості й підвищення безпеки препарату компанія «Берлін-Хемі» виключила лактозу зі складу L-тироксину Берлін-Хемі. На українському ринку сьогодні це єдиний препарат L-тироксину, що не містить лактозу. Ще однією перевагою L-тироксину Берлін-Хемі є його унікальне дозування, що дає змогу найбільш точно підібрати необхідну добову дозу препарату. Таблетки, що містять 50; 75; 100; 125 і 150 мкг L-тироксину, при поділі навпіл дають можливість отримати дозу 25; 37,5; 50 і 62,5 мкг відповідно.

Теоретично лікування гіпотиреозу видається простим завданням, яке полягає в досягненні цільових значень рівня ТТГ, рекомендованих у тому чи іншому клінічному випадку. Однак на практиці все виявляється значно складніше. У компенсації захворювання велике значення має також правильний вибір препарату L-тироксину, що здатний забезпечити ефективний і прогнозований клінічний ефект.

Підготував В'ячеслав Килимчук



Всемирный день борьбы с акромегалией

Под таким названием 3 ноября в Киеве прошла научно-практическая конференция, целью которой было повысить осведомленность врачей о такой серьезной патологии, как акромегалия. В связи с тем, что акромегалия является достаточно редким заболеванием, мало кто из врачей обращает внимание на его ранние симптомы. Это приводит к прогрессированию болезни с развитием серьезных осложнений со стороны практически всех органов и систем. Ведущие украинские эндокринологи, которые выступили в рамках данного мероприятия, обсуждали основные проблемы своевременной диагностики и адекватного лечения акромегалии.



О ситуации, сложившейся на сегодняшний день в отношении верификации диагноза и терапии акромегалии, рассказал президент Ассоциации эндокринологов Украины, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (г. Киев), академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор Николай Дмитриевич Тронько.

— Акромегалия является серьезным нейроэндокринным заболеванием, которое без соответствующего лечения приводит к развитию тяжелых осложнений, инвалидизации и существенному снижению качества жизни пациентов.

До недавнего времени проблеме акромегалии в нашей стране уделялось очень мало внимания. У подавляющего большинства пациентов диагноз акромегалии ставили уже на этапе возникновения

серьезных осложнений. К счастью, в последние годы ситуация постепенно начинает меняться к лучшему.

Основная проблема заключается в том, что такие пациенты поначалу обращаются не к эндокринологу, а к специалистам другого профиля, недостаточно осведомленным об акромегалии и ее проявлениях. Поэтому так важно осуществлять просветительскую работу среди врачей разных специальностей. Только общими усилиями удастся кардинально изменить ситуацию. Отечественная медицина еще предстоит создать определенную стратегию скрининга и мониторинга таких больных исходя из реальных возможностей существующей системы здравоохранения.

Наиболее эффективным считается хирургический метод лечения акромегалии. Однако его не всегда можно применить, да и послеоперационные рецидивы заболевания вовсе не редкость. В таких случаях незаменимой остается медикаментозная терапия. Сегодня возможности консервативного ведения пациентов с акромегалией существенно расширились благодаря аналогам соматостатина пролонгированного действия. К сожалению, пока эти препараты малодоступны



для пациентов, поэтому без соответствующего бюджетного финансирования эту проблему вряд ли удастся решить.



О диагностике и клинических проявлениях акромегалии рассказал старший научный сотрудник ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», доктор медицинских наук Андрей Николаевич Кваченко.

— Согласно современному определению — акромегалия это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (соматотропного гормона) у лиц с закончившимся физиологическим диспропорциональным ростом костей скелета, мягких тканей и внутренних органов с нарушением практически всех видов обмена веществ. Смертность от акромегалии в 10 раз превышает таковую в общей популяции. Без лечения половина пациентов умирает в возрасте до 50 лет. Поэтому своевременная диагностика и адекватное комплексное лечение играют очень важную роль в ведении пациентов с акромегалией.

Наиболее частой причиной акромегалии является аденома гипофиза, секретирующая соматотропный гормон (СТГ). Аденома гипофиза считается одной из наиболее быстро прогрессирующих опухолей эндокринной системы. Более чем в 75% случаев диагностируют макроаденому гипофиза, когда имеются локальные симптомы компрессии лежащих структур головного мозга.

Распространенность акромегалии составляет 50-70 случаев на 1 млн населения в год. Ежегодно выявляют около 3 новых случаев заболевания на 1 млн населения. Средний возраст пациентов в момент диагностики составляет 40-60 лет, а средняя длительность заболевания на момент постановки правильного диагноза составляет 8 лет. На аденому гипофиза приходится до 15% от всех оперативных вмешательств, выполняемых по поводу внутричерепных опухолей. В то же время подавляющее большинство аденом протекают малосимптомно и не диагностируются при жизни. Новообразования гипофиза при выполнении аутопсий обнаруживают в 10% случаев.

В 95-98% случаев причиной акромегалии является опухоль гипофиза. Очень часто имеют место смешанные аденомы, состоящие не только из соматотрофных, но и лактотрофных клеток, которые выделяют пролактин и представляют собой одну из мишеней лечения акромегалии. В таком случае помимо аналогов

соматостатина важно назначать антагонисты дофаминовых рецепторов.

Встречаются и плейогормональные аденомы гипофиза, которые помимо соматотропина выделяют адренокортикотропный и фолликулостимулирующий гормон и др. Очень редко встречаются карциномы гипофиза.

В 2% случаев СТГ секретируется опухолью внегипофизарной локализации (в поджелудочной железе, глотке, средостении, легких), происходящих из клеток APUD-системы. Акромегалия может развиваться и в случае гиперсекреции соматолиберина при опухолях гипоталамуса (гартнома, ганглионеврома). Описаны случаи безопухолевой гиперсекреции соматолиберина вследствие воспалительных процессов в ЦНС, например при арахноидите. К другим причинам акромегалии относят наследственные синдромы: синдром McCune-Albright, множественная эндокринная неоплазия (MEN) I типа, наследственная акромегалия, синдром Carney.

Основные клинические проявления акромегалии связаны с повышенной секрецией СТГ (морфологические изменения, метаболические осложнения), а также с ростом опухоли (компрессия передней доли гипофиза, внутричерепная гипертензия, нарушения зрения).

Избыток СТГ оказывает анаболический эффект, который отражается на функции практически всех тканей организма. Это увеличение мышечной массы и практически всех внутренних органов (сердце, легкие, почки, поджелудочная железа, кожа, соединительная ткань). У таких пациентов часто происходит развитие акромегалоидной кардиомиопатии и сердечной недостаточности на фоне повышенного артериального давления, которое увеличивается вследствие роста периферического сопротивления кровотоку вследствие усиленной пролиферации клеток интимы и мышечной оболочки артериол. Именно кардиоваскулярные осложнения являются основной причиной смерти пациентов с акромегалией.

СТГ стимулирует рост костей. У детей отмечается их линейный рост, который приводит к развитию гигантизма. У взрослых происходит деформация, расширение и утолщение костей. Усиленный рост хрящевой ткани сопровождается развитием суставной боли, скованностью и деформацией суставов.

Поскольку СТГ является одним из контринсулиновых гормонов, он вызывает выраженное увеличение уровня глюкозы в крови и существенно повышает риск развития сахарного диабета (СД). Следует отметить, что этот диабет резистентный к действию сахароснижающих препаратов и инсулина. Для него характерны изменения в центральной регуляции секреции инсулина и глюкагона в сочетании с нарушениями транспорта

ДЕРЖИ В УЗДЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ

Соматулин Аутожель 120 мг имеет показание для лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей (ГЭП-НЭО) 1 и 2 степени (Ki-67 до 10%) у взрослых пациентов с местно-распространенным либо метастазирующим типом заболевания¹



Соматулин Аутожель 120 мг, применяемый в качестве противоопухолевой терапии 1-ой линии, способен значительно улучшить течение заболевания²

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ УТВЕРЖДЕННЫЙ*
АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА ДЛЯ КОНТРОЛЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И СРЕДНЕЙ КИШКИ

1. Соматулин Аутожель 120 мг, инструкция к применению препарата. Утверждено приказом МЗ Украины №67 от 23.01.2014 г.; изменения внесены приказом МЗ Украины №614 от 21.09.2015 г.
2. Caplin M. et al., NEJM 2014, 371(3): 224-233.

* значительно улучшает выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с метастатическими энтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями.

Информация о лекарственном средстве для использования медицинскими и фармацевтическими работниками в профессиональной деятельности. Соматулин Аутожель 120 мг. Регистрационное свидетельство № UA/13432/01/01. Сокращенная инструкция для медицинского использования препарата Соматулин Аутожель 120 мг. Состав. Действующее вещество: lantreotide, 1 предварительно наполненный шприц содержит лантреотид (в виде лантреотид ацетата) 120 мг; вспомогательные вещества: кислота уксусная ледяная, вода для инъекций. Лекарственная форма. Раствор для инъекций пролонгированного высвобождения в предварительно наполненном шприце. Для глубокого подкожного введения. Фармакотерапевтическая группа. Гормоны, замедляющие рост. Код АТС H01C B03. Клинические характеристики. Показания. Лечение акромегалии при повышенном уровне циркулирующего гормона роста (GH) и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) после оперативного вмешательства и/или радиотерапии, или в случае, если противопоказаны оперативное вмешательство и/или радиотерапия. Лечение клинических симптомов, вызванных акромегалией. Лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта или поджелудочной железы (GEP-NEO) 1-й степени дифференцирования и подмножества опухолей 2-й степени дифференцирования (индекс Ki67 до 10%) с первичной локализацией в средней кишке, поджелудочной железе или с неизвестной первичной локализацией, при исключении локализации с участков задней кишки, у взрослых пациентов при нерезектабельных местнораспространенных или метастатических опухолях. Лечение клинических симптомов карциноидных опухолей. Противопоказания. Гиперчувствительность к соматостатину или родственным пептидам, а также к любому из компонентов препарата. Производитель. ИПСЕН ФАРМА БИОТЕК (IPSEN PHARMA BIOTECH). Место происхождения. Parc d'activités du Plateau de Signes chemin départemental N° 402 83870 SIGNES, France. Более детальная информация о препарате Соматулин Аутожель 120 мг приведена в инструкции по применению препарата.

Представительство «Ипсен Фарма»
Украина, 01004, г. Киев, ул. Пушkinsкая, 36
Тел./факс: +38 044 502 65 29; www.ipsen.ua

SOM-UA-000006

Соматулин Аутожель
лантреотид

IPSEN
Innovation for patient care

глюкозы на уровне рецепторов, нарушение образования метаболитически активных форм инсулина.

При акромегалии нарушается фосфорно-кальциевый обмен с развитием гиперфосфатемии наряду с повышенным содержанием активных форм витамина D. На этом фоне повышается риск развития мочекаменной болезни.

Акромегалия часто сочетается с патологией тиреоидной системы. Наиболее часто отмечается многоузловой зоб с развитием первичного гипотиреоза и в некоторых случаях при значительном увеличении размеров щитовидной железы — частичной компрессии трахеи и/или пищевода. При гигантских аденомах может развиться вторичный гипотиреоз.

При акромегалии существенно возрастает риск развития опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые, по данным различных авторов, становятся причиной смерти приблизительно 10% пациентов. Поэтому больным акромегалией рекомендуется раз в год проводить соответствующее обследование.

Пациенты с акромегалией предъявляют жалобы на увеличение размеров языка, носа, губ, надбровных дуг, утолщение кожи, потливость, снижение работоспособности, повышенную утомляемость, боли в суставах и позвоночнике. При прогрессировании заболевания отмечается увеличение размеров нижней челюсти, развитие диастемы, прогнатизма, нарушение прикуса, увеличение кистей и стоп преимущественно в ширину, парестезии, онемение пальцев кистей и стоп.

С перечисленными жалобами пациенты с акромегалией могут обращаться к многим узким специалистам, которые в большинстве не могут поставить верный диагноз и назначают симптоматическое лечение. Например, к дерматологу такие больные могут обратиться с жалобами на утолщение и субиктеричность кожных покровов, чрезмерную потливость, папилломы; к ревматологу или ортопеду — на скованность и припухлость суставов; к оториноларингологу — на осиплость голоса, расширение околоносовых и лобных пазух, затруднение дыхания на вдохе, увеличение языка; к стоматологу — на боль в височно-нижнечелюстном суставе, увеличение межзубных промежутков, нарушение прикуса, невропатологу — парестезии, онемение пальцев кистей и стоп.

При подозрении на акромегалию рекомендуется оценить форму кистей и стоп. При их увеличении преимущественно в ширину, а также при наличии артропатий и патологического кифоза необходимо направить пациента на консультацию к эндокринологу.

Раннее установление диагноза и своевременное терапевтическое вмешательство имеют большое значение для прогноза пациентов с акромегалией. При отсутствии своевременного и адекватного лечения продолжительность жизни пациентов с акромегалией существенно сокращается.

Поэтому при наличии даже маловыраженных симптомов акромегалии пациента необходимо направить на консультацию к эндокринологу.

Диагностика акромегалии должна обязательно включать гормональные исследования в комбинации с методами визуализации (МРТ или КТ головного мозга). В плане обследования обязательным является осмотр офтальмолога с проведением периметрии.

Гормональная диагностика должна обязательно включать определение базального уровня СТГ, базального уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), проведение теста с нагрузкой глюкозой (определение содержания СТГ исходно и через 30-60-90-120 мин после приема 75 г глюкозы), определение содержания пролактина.

В норме выработка гормона роста стимулируется гипогликемией и подавляется

при поступлении глюкозы в кровоток. У пациентов с акромегалией происходит угнетение секреции гормона роста в ответ на прием глюкозы. Диагноз акромегалии подтверждается в том случае, если после приема 75 г глюкозы внутрь через 2 ч уровень СТГ не превышает 1 нг/л.

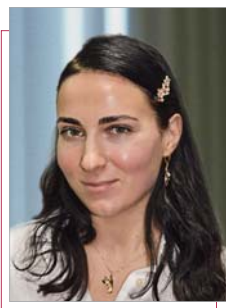
У пациентов с акромегалией рекомендуется дополнительно определять содержание в крови всех гипофизарных гормонов (тиреотропного, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона, пролактина), поскольку могут встречаться плуригормональные аденомы гипофиза, которые требуют соответствующего лечения.

Не всегда повышенное содержание СТГ свидетельствует о наличии у пациента акромегалии. Следует помнить о ряде состояний, сопровождающихся увеличением уровня СТГ: стресс, беременность, пубертат, хроническая почечная и хроническая сердечная недостаточность, СД в состоянии хронической декомпенсации, длительное голодание, гипогликемия, нарушение питания, прием некоторых лекарственных средств (β-блокаторы, прогестерон, тиреоидные гормоны, эстрогены).

Диагностический маркер ИФР-1 ответственен за большинство клинических проявлений акромегалии. Его содержание отображает средний уровень СТГ за предшествующий день. Содержание ИФР-1 в крови в отличие от СТГ не подвержено колебаниям в течение короткого времени благодаря длительному периоду полужизни. Поэтому даже наличие нормального уровня СТГ на фоне повышения концентрации ИФР-1 может свидетельствовать об акромегалии. Определение уровня ИФР-1 играет большую роль в оценке эффективности лечения и долгосрочного прогноза.

Проведение МРТ гипофизарной области у пациентов с акромегалией в 95% случаев позволяет выявить аденому гипофиза и назначить адекватное лечение. Если аденома не визуализируется, необходимо направить диагностический поиск на другие возможные источники СТГ. Это могут быть опухоли APUD-системы, секретирующие СТГ или соматолиберин. Эти опухоли локализируются в кишечнике, поджелудочной железе, параганглиях, реже в области шеи, мочевом пузыре. Если при выполнении КТ или МРТ соответствующих зон опухоль не удается визуализировать, необходимо выполнить сцинтиграфию с применением радиоактивно меченных аналогов соматостатина. В данном исследовании нуждаются не более 0,5% пациентов с акромегалией.

Терапия акромегалии считается эффективной, если уровень СТГ после нагрузки глюкозой составляет менее 1 нг/л, а уровень ИФР-1 соответствует возрасту и полу при отсутствии клинической активности.



Аспекты хирургического лечения акромегалии стали темой доклада **врача клиники трансназальной хирургии аденом гипофиза ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины» (г. Киев), кандидата медицинских наук Лилы Александровны Даневич.**

— Впервые трансназальную операцию при акромегалии (удаление опухоли и частичную гипофизэктомию) выполнил в 1909 г. американский нейрохирург Н. Cushing. Таким образом была установлена этиология данного заболевания и ее возможный метод лечения. Сегодня, в соответствии с международными эндокринологическими протоколами, хирургическое удаление секретирующей СТГ аденомы гипофиза трансназальным

доступом остается основным методом лечения у большинства пациентов с акромегалией. Консервативная терапия аналогами соматостатина или блокаторами рецепторов СТГ может быть рекомендована больным с тяжелыми проявлениями акромегалии, требующим подготовки к хирургическому вмешательству, либо пациентам, которым из-за тяжелых эндокринологических осложнений невозможно провести хирургическое лечение.

Следует понимать, что итогом такого лечения не всегда бывает стойкая ремиссия заболевания. И эндокринолог должен определять, в каком объеме может быть проведено оперативное вмешательство в соответствии с существующими стандартами и на какой результат можно рассчитывать.

Каковы же цели хирургического лечения пациентов с акромегалией? Это:

- быстрое устранение масс-эффекта опухоли, являющегося причиной неврологических расстройств (снижение остроты зрения, глазодвигательные нарушения, головные боли);
- нормализация уровней СТГ и ИФР-1;
- уменьшение клинических проявлений сопутствующих заболеваний, сопровождающих акромегалию, — кардиомиопатии, артериальной гипертензии, артритов, апноэ во время сна;
- сохранение функции гипофиза и устранение эндокринного дефицита, развивающегося вследствие стеснения гипофиза опухолью;
- предупреждение рецидивов аденомы гипофиза;
- получение материала опухоли для гистологического и иммуногистохимического исследования;
- уменьшение объема больших опухолей, которые невозможно удалить totally для улучшения результатов дальнейшей медикаментозной либо лучевой терапии.

Критериями эффективности хирургического лечения акромегалии считаются: снижение уровня СТГ до менее чем 2,5 нг/мл в течение 14 дней после операции; нормализация уровня ИФР-1 соответственно возрасту в течение 6 нед после операции; отсутствие опухоли по данным МРТ через 6 мес.

Этих показателей можно достичь только при условии тотального удаления аденомы гипофиза, секретирующей СТГ. Для этого необходимо осуществить непосредственное удаление железистой части аденомы гипофиза, капсулы опухоли, а также зоны инфильтрированного опухолью гипофиза. Оставляют только интактный гипофиз.

К сожалению, не всегда возможно произвести удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Препятствием на пути тотального удаления аденомы гипофиза может быть ее разрастание в окружающие структуры, распространение на латеральные отделы внутренней сонной артерии или ее полное обрастание опухолью (III и IV стадии по классификации Knosp).

За период с 2012 по 2016 год в клинике трансназальной хирургии аденом гипофиза ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины» было прооперировано 230 пациентов с акромегалией (163 женщины и 67 мужчин), средний возраст которых составлял 38 лет. Все вмешательства выполнены из трансназального доступа, в 164 (71,3%) случаях были применены эндоскопические, а в 66 (28,7%) — микрохирургические методики. В 195 (85%) случаях это были первичные вмешательства, в 35 (15%) — повторные. Эти данные позволяют сделать вывод, что за последние пять лет частота повторного роста аденом гипофиза существенно снизилась.

Общий уровень ремиссии (СТГ <2,5 нг/мл, ИФР-1 в пределах возрастной нормы и отсутствие опухоли по данным МРТ) был достигнут в 173 (75%) случаях.

Учитывая, что в наиболее крупных мировых сериях хирургического лечения акромегалии частота ремиссии

составляет от 38 до 83%, полученные результаты свидетельствуют о достаточном уровне оперативного лечения данной патологии в нашей клинике.

57 (25%) пациентам с инвазивными аденомами III и IV стадии по классификации Knosp, у которых не было возможности выполнить тотальное удаление опухоли, была назначена адьювантная терапия. Из них у 30 пациентов была проведена радиохирургия, 10 больным назначены аналоги соматостатина, 6 — радиохирургия в комбинации с аналогами соматостатина. К сожалению, у 11 пациентов, нуждавшихся в проведении адьювантной терапии, не было финансовой возможности получить лучевую терапию или аналоги соматостатина.

Залогом эффективного хирургического лечения считается опыт хирурга (не менее 50 трансназальных операций в год), современное оборудование (НД-эндоскоп, микроскоп, хирургический доплер, микроинструментарий), наличие специализированного хирургического центра с возможностью мультидисциплинарного взаимодействия нейрохирургов, эндокринологов, радиологов.



О современных возможностях медикаментозного лечения акромегалии рассказала **заведующая отделом клинической эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Оксана Олеговна Хижняк.**

Цель лечения акромегалии — устранение и предотвращение дальнейшего роста опухоли, коррекция зрительных нарушений, сохранение по возможности функции аденогипофиза, нормализация уровня СТГ и ИФР, устранение клинических симптомов заболевания, снижение риска ранней смертности и инвалидизации таких пациентов.

Выделяют несколько основных направлений терапии акромегалии — хирургическое и консервативное. Традиционно считается, что хирургическое лечение является более эффективным, экономически оправданным и позволяет получить быстрый клинический эффект у большинства пациентов. В случае возможности проведения радикального хирургического вмешательства нормализация уровня СТГ происходит уже в раннем послеоперационном периоде, а ИФР-1 снижается до нормальных значений уже через месяц после последнего. Прямым показанием к проведению хирургического лечения является наличие у больного хиазмального синдрома.

Сегодня все большее значение приобретают новые методы лучевой терапии (стереотаксическая радиотерапия или радиохирургия), обеспечивающие высокую точность воздействия и эффективность лучевой методики. Это позволяет сузить размеры облучаемого поля и уменьшить продолжительность лучевого воздействия.

Лучевая терапия показана при неэффективности хирургического лечения, невозможности выполнения радикальной операции или при отсутствии показаний к проведению хирургического лечения, наличии противопоказаний к проведению медикаментозной терапии или ее неэффективности.

Важным преимуществом медикаментозной терапии по сравнению с хирургическим лечением является возможность сохранить функциональную активность аденогипофиза. В настоящее время для лечения больных акромегалией применяют несколько групп лекарственных средств.

Продолжение на стр. 18.

Всемирный день борьбы с акромегалией

Продолжение. Начало на стр. 16.

Препаратами первой линии для консервативного медикаментозного лечения акромегалии являются аналоги соматостатина: Ланреотид, Октреотид и пролонгированные аналоги — Соматулин Аутожель и Сандостатин Лар. При смешанных опухолях, продуцирующих СТГ, дополнительно назначают агонисты допамина пролонгированного действия (каберголин).

Препаратами второй линии лечения акромегалии являются антагонисты рецепторов гормона роста (пегвисомант натрия).

Следует учитывать, что эффективность агонистов допамина существенно зависит от уровня ИФР-1. Так, если уровень ИФР-1 составляет <750 нг/мл, препараты данной группы эффективны примерно у 50% пациентов. Если уровень ИФР-1 превышает возрастные нормы в 3-5 и более раз, эффективность терапии агонистами допамина значительно снижается. Как уже было сказано выше, агонисты допамина рекомендуется применять только при смешанных опухолях. В случае изолированных соматотропном использовании препаратов данной группы считается нецелесообразным (уровень доказательности I, класс A).

Соматостатин был впервые открыт в 1973 г. Он был описан как гипоталамический полипептид, который ингибирует синтез гипофизарного гормона роста. Соматостатин подавляет не только секрецию СТГ, но и других тропных гормонов гипофиза, а также снижает секрецию некоторых гормонов поджелудочной железы (инсулин и глюкагон).

Аналоги соматостатина показаны:

- для первичной терапии больных акромегалией, отказавшихся от нейрохирургического лечения или имеющих противопоказания к нему;
- при неэффективности агонистов допамина при смешанных опухолях или их непереносимости;
- для терапии в послеоперационном периоде в случае недостижения адекватного гормонального контроля;
- для лечения больных после лучевой терапии до достижения ее результата (результат после проведения лучевой терапии наступает через 1,5-2 года, в течение которых опухоль остается гормонально активной);
- с целью предоперационной подготовки больного (назначение аналогов соматостатина за 3-6 мес перед проведением хирургического лечения повышает его эффективность).

На сегодняшний день наиболее распространённым аналогом соматостатина является препарат ланреотид, который применяют в более чем 50 странах мира для лечения акромегалии и нейроэндокринных опухолей. В 2008 г. в нашей стране была зарегистрирована и активно используется пролонгированная форма ланреотида — Соматулин Аутожель, который имеет ряд важных преимуществ.

Соматулин Аутожель характеризуется медленным и равномерным высвобождением из подкожного депо, что обеспечивает большую длительность действия (до 56 дней) при минимальном количестве побочных эффектов со стороны ЖКТ. Снижение риска побочных эффектов происходит за счет медленной и равномерной диффузии препарата из подкожного депо.

Соматулин Аутожель выпускается в дозировке 60, 90 и 120 мг в виде готового водного раствора для инъекций в объеме 0,5 мл, в Украине зарегистрирована

форма 120 мг. Короткая игла встроена в шприц, что исключает потерю препарата во время выполнения инъекции.

Антипролиферативный эффект ланреотида способствует регрессии аденомы гипофиза. Известно, что адекватно подобранная терапия пролонгированными аналогами соматостатина приводит к уменьшению размеров опухоли, особенно при микроаденомах. Так, первичная терапия ланреотидом в течение года сопровождалась уменьшением аденомы более чем на 10% у 87 % пациентов с макроаденомой и более чем на 50% у 43% больных с микроаденомой. На фоне лечения агонистами допамина уменьшения размера опухоли не происходит.

Доказано, что предоперационная терапия пролонгированными аналогами соматостатина в течение 6 мес значительно улучшает долгосрочную ремиссию больных с инвазивными макроаденомами. Поэтому по возможности мы должны назначить ланреотид длительного действия в качестве предоперационной подготовки, что особенно показано пациентам с макроаденомами гипофиза.

Назначая аналоги соматостатина, важно предупредить пациента о таких возможных побочных эффектах, как диарея, метеоризм, боли в животе, стеаторея. Чаще всего они нивелируются после первой инъекции. В большинстве случаев эти побочные эффекты незначительные и не являются поводом к отмене долгосрочной терапии. В первую очередь необходимо соотносить выраженность данных побочных явлений со степенью пользы от назначения препарата. При этом необходимо объяснять пациентам, что с каждой последующей инъекцией частота побочных эффектов будет снижаться, а лечение — переноситься лучше.

Следует учитывать, что чем больше промежуток между инъекциями препарата, тем выше частота и выраженность побочных эффектов. При использовании препарата Соматулин Аутожель в дозировке 120 мг, который можно назначать 1 раз в 2 мес, частота побочных явлений со стороны ЖКТ минимальна, и они не требуют медикаментозной коррекции.

Начальная доза Соматулина Аутожеля составляет 120 мг. Для более точного подбора дозы и периодичности введения препарата рекомендуется после каждой инъекции проводить определение уровня СТГ.

Если уровень СТГ >2,5 нг/мл, дозу необходимо повысить. Если уровень СТГ находится в пределах 2-2,5 нг/мл, доза препарата остается прежней. Если уровень СТГ составляет <2 нг/мл, дозу необходимо снизить или же увеличить интервал между введениями.

Препаратом второй линии терапии акромегалии является пегвисомант. Препарат связывается с рецепторами гормона роста на поверхности клеточных мембран, тем самым блокируя связывание гормона роста с рецепторами, и отмечается снижение уровня ИФР-1. Эффективность препарата не зависит от размеров опухоли. Пегвисомант можно применять в виде монотерапии при неэффективности аналогов соматостатина. Однако в таком случае необходимо проводить МРТ-мониторинг состояния аденомы гипофиза каждые 6 мес, поскольку по принципу обратной связи может происходить стимуляция роста опухоли. Добавление пегвисоманта к аналогам соматостатина рекомендуется использовать в том случае, если на фоне нормализации показателей СТГ уровень ИФР-1 продолжает оставаться повышенным.

Во второй части своего доклада Оксана Олеговна представила клинический случай акромегалии у подростка.

Клинический случай акромегалии у подростка

Пациент 18 лет обратился с жалобами на высокий рост (203 см), повышенную утомляемость, головные боли, искривление позвоночника. Считает себя больным на протяжении 5 лет. Уже в 13 лет он начал обращать внимание на увеличение конечностей, ускоренный рост, боли в позвоночнике, коленных и тазобедренных суставах. Родился в положенный срок с нормальной массой тела и ростом 50 см. В 8 лет перенес закрытую ЧМТ, по поводу которой был госпитализирован в детское неврологическое отделение.

В 14 лет пациенту был поставлен диагноз «ювенильный асептический эпифизеолиз головки левой бедренной кости». Мальчик был прооперирован, но без эффекта. Послеоперационная реабилитация длилась в течение года.

В 16 лет был поставлен диагноз «остеохондроз грудного отдела позвоночника, левосторонний сколиоз, выраженный грудной кифоз, вертеброгенная артралгия и миофасциальный болевой синдром».

Впервые был обследован эндокринологом в 2016 г. по направлению ортопеда-травматолога. На МРТ обнаружена гигантская аденома гипофиза. Размеры опухоли 37-36-28 мм (объем гипофиза до 29 см³) с компрессией хиазмы, гипоталамуса, переднего отдела третьего желудочка. Контур опухоли четкие, бугристые. Рекомендована консультация нейрохирурга.

В сентябре 2016 г. в Институте нейрохирургии было проведено удаление аденомы гипофиза. Как стало известно позже, радикальное оперативное вмешательство провести не удалось.

После выписки из стационара пациент не был направлен к эндокринологу для дальнейшего наблюдения. Через 5 мес пациент впервые после операции попал к эндокринологу по поводу оформления инвалидности. На МРТ определяется опухоль гипофиза с четкими контурами, несколько отесняющая хиазму кверху. На момент обследования уровень СТГ составил 316 нг/мл, ИФР-1 — 1500 нг/мл. Гипопитуитарный синдром: низкий уровень ТТГ, свободного тироксина, кортизола, признаки вторичного гипогонадизма. Стадия полового развития по Таннеру соответствует 13-14 годам.

Артериальное давление 100/60 мм. рт. ст. — очень низкое для пациента такого роста.

На рентгенограмме кистей зоны роста открыты.

Пациенту был назначен тироксин в начальной дозе 50 мкг/сут, преднизолон 40 мг/сут, достинекс 2 таблетки по 0,5 мг 1 р/нед, Соматулин Аутожель 120 мг 1 раз в 2 мес. Через 2 мес к терапии был добавлен тестостерона пропионат пролонгированного действия с целью коррекции вторичного гипогонадизма и максимально быстрого закрытия зон роста. После двух инъекций препарата Соматулин Аутожель уровень СТГ и ИФР-1 существенно снизился. Уровень пролактина находится в пределах нормы. Состояние пациента значительно улучшилось. Продолжает получать патогенетическую и заместительную терапию.



Опыт создания регионарной программы обеспечения пациентов с акромегалией лекарственными препаратами поделилась **главный эндокринолог Закарпатской области Ольга Томовна Олесик**.

— При поддержке компании «Ипсен» в Закарпатской области было проведено клиническое исследование, в которое вошли пациенты, нуждающиеся в лечении аналогами соматостатина. Из 30 пациентов с заболеваниями гипофиза

было отобрано 8 пациентов, которым был показан соматостатин. В течение двух лет эти больные получали Соматулин Аутожель или Соматостатин Лар. По окончании исследования остро встал вопрос: как продолжать дальнейшее лечение этих пациентов, учитывая высокую стоимость назначаемых препаратов?

Областной департамент здравоохранения нашел выход из этой ситуации. В соответствии с изменениями в законодательстве Украины с 1 января 2015 г. пациенты с орфанными заболеваниями получили возможность бесплатного обеспечения терапии и лечебного питания в утвержденном объеме. Сам порядок обеспечения прописан в постановлении Кабинета министров от 31.03.15 г. № 160. Перечень орфанных заболеваний утвержден приказом Министерства здравоохранения от 27.10.2014 г. № 778. Решением сессии областного совета в 2015 г. была утверждена «Программа обеспечения жителей области, которые страдают редкими болезнями, лекарственными средствами и соответствующими питательными продуктами для специального диетического употребления на период 2016-2020 гг.».

Кабинетом Министров Украины определен порядок создания и ведения государственного реестра. Однако в данном случае это был не реестр, а активные списки, дополнявшиеся по мере обнаружения новых случаев заболеваний гипофиза. Районным эндокринологом Закарпатской области была разослана установленная форма, в которую необходимо было внести количество пациентов (поименный список), результаты гормональных исследований, информацию об оперативных вмешательствах, контактные данные пациентов. В конечном итоге все эти мероприятия должны способствовать замедлению прогрессирования заболевания, снижению уровня смертности и улучшению качества жизни пациентов.

Целью программы было обеспечить за счет бюджетных средств лечение, разработать систему ранней диагностики редких заболеваний, организовать качественное диспансерное наблюдение и мониторинг показателей в процессе лечения, обеспечить современное комплексное лечение и реабилитацию пациентов. Безусловно, все вышеперечисленное требует немалых финансовых вложений, однако следует учитывать, что качественная патогенетическая терапия способна даже сэкономить средства, которые будут необходимы для лечения осложнений орфанных заболеваний.

На сегодняшний день все пациенты с акромегалией, проживающие в Закарпатской области и нуждающиеся в аналогах соматостатина пролонгированного действия (в общей сложности 14 человек), получают Соматулин Аутожель в дозе 120 мг за счет областного бюджета. Выбор в пользу данного препарата именно в такой дозировке был сделан отнюдь не случайно. Фармакоэкономический анализ показал, что терапия по схеме — 1 инъекция препарата Соматулин Аутожель (120 мг) 1 раз в 2 мес приблизительно на 40% дешевле по сравнению с терапией Соматостатином Лар.

Инъекции препарата Соматулин Аутожель пациенты получают в эндокринологическом отделении областной больницы. Процедуру проводит медсестра в присутствии врача. Один раз в полгода осуществляется мониторинг уровня СТГ, ИФР-1, пролактина, проводится МРТ гипофизарной области. Терапия демонстрирует высокую эффективность у больных с рецидивом заболевания после операции и у пациентов с противопоказаниями к проведению оперативного лечения акромегалии. Не было отмечено случаев отказа пациентов от лечения вследствие развития побочных эффектов.

Подготовил **Вячеслав Клиимчук**

С.М. Ткач, д. мед. н., професор, **А.С. Тимошенко**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України;
Т.Л. Чеверда, кафедра внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця, г. Київ

Печень и сахарный диабет: двунаправленные патофизиологические взаимосвязи и формирование порочного круга

Сахарный диабет (СД) 2 типа характеризуется гипергликемией и дислипидемией, вызванными неспособностью β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы (ПЖ) адекватно секретировать инсулин в ответ на инсулинорезистентность (ИР) у генетически предрасположенных индивидуумов. На сегодняшний день проблема СД – одна из наиболее серьезных и актуальных, что обусловлено его широким распространением, неблагоприятными последствиями для здоровья, а также значительными прямыми и косвенными финансовыми расходами на лечение заболевания и его осложнений [36].

В последнее время термин «гепатогенный диабет», впервые предложенный еще в 1906 г. для обозначения СД у пациентов с циррозом печени (ЦП), приобрел новое звучание, поскольку такое сочетание вызывает постоянно растущий интерес [37]. Клинические наблюдения подтверждают, что снижение ожидаемой продолжительности жизни пациентов с СД 2 типа связано не только с сосудистыми осложнениями и терминальной стадией почечной недостаточности, но также ассоциируется с циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) [3]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – наиболее распространенное заболевание печени в Западных странах и одно из основных хронических заболеваний печени в странах Азии. Понимание того, что НАЖБП способствует развитию системной ИР и СД 2 типа, еще более усилило интерес исследователей к этой проблеме [3, 7, 12, 20]. Ниже представлен обзор последних клинических данных, иллюстрирующих механизмы, благодаря которым НАЖБП влияет на развитие системной и печеночной ИР и СД 2 типа, а также механизмы, благодаря которым СД 2 типа может способствовать прогрессированию хронических диффузных заболеваний печени и ГЦК. Указанные двусторонние взаимосвязи между патологией печени и СД формируют классический порочный круг, способствующий утяжелению течения и прогрессированию этих заболеваний.

От формирования НАЖБП – к развитию СД 2 типа

Общность патогенеза НАЖБП и СД. Впервые описали НАЖБП J. Ludwig и соавт. в 1980 г. С тех пор мы стали лучше понимать, каким образом происходит аккумуляция жирных кислот и триглицеридов в печени [26–28, 41]. Первичная НАЖБП является не только печеночным проявлением метаболического синдрома (МС), объединяющим артериальную гипертензию, атерогенную дислипидемию, СД 2 типа и ожирение, но также и состоянием, активно способствующим развитию МС [20]. У некоторых пациентов НАЖБП является вторичной и развивается вследствие специфических эндокринных расстройств, рассмотрение которых выходит за рамки настоящего обзора [30].

ИР и НАЖБП: от гипотезы «двух ударов» до гипотезы «множественных параллельных ударов». Исследователи С. Day и О. James одними из первых установили взаимосвязь НАЖБП и ИР. В 1998 г. они предложили гипотезу «двух ударов», согласно которой «первым ударом» является накопление триглицеридов в печени и развитие ее стеатоза вследствие гиперинсулинемии и системной ИР [10]. «Второй удар» – это печеночный окислительный стресс, который возникает вследствие длительного хранения в печени триглицеридов и приводит к дисбалансу между глутатионом и окисленными эквивалентами (GSH/GSSH), нарушению продукции митохондриальной энергии и дисфункции β-окисления жирных кислот. Свободные радикалы вместе с продуктами перекисного окисления липидов повреждают гепатоциты путем прямого разрушения клеточных органелл и мембран, что, в свою очередь, приводит к гибели некротических клеток и/или апоптозу, а также к привлечению медиаторов воспаления. Была сформулирована парадигма, согласно которой постоянное хроническое повреждение печени способствует последовательному развитию фиброза, цирроза и/или

ГЦК. Последующие исследования показали, что гиперинсулинемия – «первый удар» – действительно предшествует развитию стеатоза печени, а «второй удар» является отсроченным и более варибельным [41]. В последнее время были предложены другие модели, такие как гипотеза «четырёх шагов», подчеркивающая роль высвобождения липидов и окклюзии печеночных венул при прогрессии в ЦП [51]. Эта модель частично эффективна при объяснении морфогенеза заболевания и может быть полезной для понимания этиологических факторов, отличных от таковых при НАЖБП. В 2010 г. Н. Tilg и А. Moschen предложили гипотезу «множественных параллельных ударов», согласно которой развитию воспаления печени может способствовать целый ряд весьма разнообразных параллельных процессов, происходящих вне печени, в частности в кишечнике и жировой ткани, а само воспаление печени может предшествовать стеатозу, циррозу и ГЦК, по крайней мере, в некоторых случаях [49]. Преимущество гипотезы «множественных параллельных ударов» состоит в том, что она поддается проверке и способствует внедрению и усовершенствованию принципиально новых стратегий лечения.

Как известно, печень играет ключевую роль в регуляции метаболизма глюкозы и липидов, нарушение которого имеет место при НАЖБП и СД 2 типа. При СД 2 типа гипергликемия натошак возникает вследствие беспрепятственной эндогенной продукции глюкозы на фоне ИР, а постпрандиальная гипергликемия – вследствие неспособности хранения глюкозы в виде гликогена после еды. Как тощаковая, так и постпрандиальная гипергликемия, по крайней мере, частично, связаны с выраженностью стеатоза печени. И наоборот, модификация образа жизни, направленная на уменьшение массы тела, у людей с ожирением и СД 2 типа связана с уменьшением стеатоза и улучшением ИР в среднем на 8% [38].

В итоге, общее правило заключается в том, что НАЖБП, за некоторым исключением (экспериментальная патология, генетические нарушения), все же тесно связана с ИР [22, 31].

Играет ли роль гипоталамус в развитии ИР? В последние годы накоплено достаточно много данных о потенциальной роли гипоталамуса в развитии ИР. Один из возможных механизмов заключается в том, что первичная периферическая ИР путем трафика церамид (особый класс липидов, состоящих из ненасыщенного аминспирта сфингозина и жирной кислоты и обнаруживаемых в головном мозге) через гематоэнцефалический барьер, опосредуемый дегенеративным нейрональным феноменом, может индуцировать ИР в головном мозге [11].

Кроме того, обнаружено, что захват и хранение свободных жирных кислот (СЖК) в гипоталамусе увеличивается у тех пациентов с МС, у которых основные патологические нарушения после снижения веса потенциально обратимы [21]. Эти данные также являются подтверждением того, что первичное вовлечение гипоталамуса может играть важную роль в усилении ИР. Это также подчеркивает сложность патогенеза ИР, в котором потенциальная роль принадлежит перекрестным взаимоотношениям между гипоталамусом и висцеральными органами (кишечник, печень, поджелудочная железа и белая жировая



С.М. Ткач

ткань) [9]. Накопление в гипоталамусе определенных типов жиров, таких как СЖК или церамиды, вследствие липотоксичности может привести к повреждению гипоталамических нейронов [32]. В дополнение к экспериментальным исследованиям, сравнительно недавно показана роль гипоталамуса в развитии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у человека [30].

Влияние кишечного микробиома на ИР. Последние экспериментальные исследования показали, что, в то время, как мыши, выращенные в стерильных условиях, потребляют больше калорий, чем их худые сородичи дикого типа, последние набирают значительно больший вес [4, 6]. Более того, кормление грызунов продуктами с высоким содержанием жиров изменяет кишечный микробиом (КМ) и может вызвать нарушения иммунной защиты организма-хозяина, отрицательно воздействуя на врожденный иммунитет [6]. Несколько исследований на мышах с выключенными колоколоподобными рецепторами (TLR-KO) показали, что питание с высоким содержанием жира увеличивает бактериальную нагрузку в кишечнике мышей и изменяет характеристики их КМ. При переносе стерильным мышам КМ, полученной от мышей с TLR-KO, передаются также и все составляющие МС: увеличение веса, ИР, гипергликемия, НАЖБП и гипертриглицеридемия [50]. Изменение КМ и нарушение факторов иммунной защиты кишечника приводят к увеличению парацеллюлярной кишечной проницаемости, что может выступать в роли этиологического фактора развития воспаления, продуцирования липополисахарида и фактора некроза опухоли (TNF), нарушения функции жировой ткани, скелетных мышц и печени [45, 50]. Увеличение высвобождения СЖК из белой жировой ткани (БЖТ) также является мощным фактором, способствующим накоплению в печени триглицеридов и жирных кислот, что усугубляет печеночную ИР.

Воспаление и БЖТ. В 1990-х гг. Фридманом был открыт лептин, который получил свое название от древнегреческого слова λεπτός (lept'os), означающего «тонкий» [14]. Это открытие в последующее десятилетие инициировало интенсивное исследование висцеральной БЖТ, в которой синтезируется этот белок с молекулярной массой 16 кДа. Вскоре было установлено, что в БЖТ синтезируются также адипонектин, резистин, TNF и интерлейкин-6 (IL-6) [17]. После этого мировое сообщество эндокринологов признало, что ожирение – это не просто следствие чрезмерного питания и нарушенной чувствительности к инсулину, но также и хронический воспалительный процесс [15]. Как целевой орган-мишень хронического воспалительного процесса БЖТ постоянно подвергается «бомбардировке»

Продолжение на стр. 20.

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, **А.С. Тимошенко**, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины; **Т.Л. Чеверда**, кафедра внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Печень и сахарный диабет: двунаправленные патофизиологические взаимосвязи и формирование порочного круга

Продолжение. Начало на стр. 19.

рекрутированными макрофагами. При этом из БЖТ высвобождаются в кровотока не только адипоцитокينات, но, что парадоксально, также СЖК. Поскольку БЖТ локализуется преимущественно в брюшной полости, а не в подкожной жировой клетчатке, доставка СЖК, как и адипоцитокитов, происходит через портальную вену непосредственно в печень.

Эти открытия в области эндокринологии и обмена веществ произошли одновременно с признанием того, что воспаление имеет решающее значение для развития других серьезных заболеваний, среди которых — сердечно-сосудистая патология. В частности, было установлено, что воспаление стенок кровеносных сосудов (эндотелия) приводит к эндотелиальной дисфункции [16]. Точно так же и в гепатологии ученые пришли к признанию того, что накопление триглицеридов и СЖК приводит к стеатозу и является основным фактором, способствующим развитию печеночной ИР. В основе этих клинических патологий лежит гипергликемия, гиперинсулинемия и неспособность БЖТ накапливать и хранить СЖК. В то же время высвобождение СЖК в кровотока приводит к печеночному глюконеогенезу и липогенезу *de novo*.

Скелетные мышцы и миокард. Устойчивость к инсулину в скелетных мышцах и миокарде также ухудшает их способность к транспорту, частично за счет ингибирования транспортера Glut4. Поскольку уровень циркулирующих триглицеридов и СЖК, высвобождаемых из БЖТ, является высоким, а ИР повышена, отложение жира отмечается не только в печени, но и в различных мышцах (миоцеллюлярный стеатоз). Нарушение нормального захвата глюкозы адипоцитами и миоцитами, а также накопление СЖК в мышцах и их выделение из адипоцитов еще более усиливают периферическую ИР. Эти метаболические изменения тесно связаны с определением печеночной ИР [24].

Печеночная ИР: молекулярные механизмы инициации системной ИР

В настоящее время механизмы формирования печеночной ИР изучены достаточно хорошо. В дополнение к роли БЖТ, адипоцитокитов, КМ и воспаления, развитию печеночной ИР способствует также образ жизни, в частности диета и физические упражнения. Хотя в эксперименте физические упражнения, обратимо снижая мышечную ИР, снижали синтез триглицеридов в печени и печеночный липогенез *de novo* при потреблении богатой углеводами пищи, а также улучшали центральное ожирение и уровень печеночных ферментов, в клинических условиях они не показали существенных дополнительных преимуществ [47]. Установлено, что потребление фруктов, обладающей высоким липогенным потенциалом, связано с ИР, МС, НАЖБП и НАСГ [1, 25]. Курение способствует печеночному липогенезу и прогрессированию фиброза при НАЖБП, а также развитию СД 2 типа [53]. И наоборот, умеренное потребление алкоголя и кофе могут предотвращать развитие как НАЖБП, так и СД 2 типа [5, 7, 33]. К сожалению, в реальной клинической практике эти положения пока широко не применяются. Потребление молочных продуктов может способствовать улучшению гликолипидного метаболического профиля путем повышения уровня сывороточного пальмитолеата — одного из представителей группы транс-жиров, что имеет значение для профилактики СД [31]. Тем не менее роль молочных продуктов при наличии НАЖБП остается не изученной.

Изоформы печеночной протеинкиназы С (ППКС) способствуют развитию печеночной ИР, ингибируя передачу сигналов инсулина, что было установлено

в результате исследований биоптатов печени человека [19, 31, 44]. Проведенные исследования показали, что антитела к ППКС-ε значительно улучшали клинические показатели МС, что ассоциировалось со снижением печеночной ИР, включая снижение внутрипеченочного накопления триглицеридов и концентрации инсулина в плазме натощак. Это позволило на молекулярном уровне объяснить расстройства, связанные с печеночной ИР [44]. Недавно проведенное исследование развило эту линию исследований, продемонстрировав, что содержание в печени диаглицерина в цитоплазматических каплях липидов, тесно связанное с активацией ППКС-ε, было лучшим предиктором ИР, ответственным примерно за 64% вариативности чувствительности к инсулину [23]. Gupta и соавт. сообщили о новых эффектах аналога глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) эксендина-4, способного путем влияния на ППКС-ε промотировать сенситизацию к инсулину [18]. Наконец, СЖК, которые причинно связаны с развитием стеатоза, за счет своей способности активировать протеинкиназы были признаны индукторами ИР [42]. Несмотря на то что данные положения требуют дальнейшего изучения, эта линия исследований подчеркивает важность НАЖБП как предшественника развития системной ИР и дает основание утверждать, что наличие НАЖБП вдвое повышает риск развития СД 2 типа [35].

Липотоксичность и ИР играют ключевую роль в патогенезе СД 2 типа [36]. Тем не менее наличие системной ИР как таковой (*per se*), даже на протяжении длительного времени, недостаточно для развития СД 2 типа при отсутствии недостаточной функции островковых β-клеток ПЖ. Морфологически подтвержденное отложение жира в ПЖ может быть лучшим маркером липотоксичности, связанной со стеатозом ПЖ, который в настоящее время достаточно хорошо выявляется при ультрасонографии (ультразвуковом исследовании внутренних органов). Интересно, что факторы риска развития «жировой болезни» ПЖ перекрещиваются с таковыми для НАЖБП, что предполагает общий патогенез липотоксичности [31]. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что эктопическое внеадипозное накопление липидов в конечном итоге способствует повреждению тканей и дисфункции различных органов.

Решающее значение для диагностики имеет оценка медиаторов ИР, таких как фетуин-А и IL-6. Фетуин-А — белок, выделяемый печенью и связанный с развитием ИР у животных и с наличием НАЖБП у людей. В масштабном проспективном когортном исследовании EPIC-Potsdam было установлено, что фетуин-А является независимым предиктором развития СД 2 типа [46]. IL-6 — основной провоспалительный цитокин, экспрессия которого при НАЖБП увеличивается и приводит к системной ИР. По данным некоторых авторов, экспрессия IL-6 в гепатоцитах, которая селективно индуцируется насыщенными СЖК, положительно коррелирует с системным и печеночным воспалением и развитием фиброза печени [52]. Эти данные объясняют хорошо известные данные об ассоциации ИР с фиброзом печени, например при хроническом вирусном гепатите С, и позволяют понять, почему блокада передачи сигналов IL-6 уменьшает повреждение печени в экспериментальной модели НАСГ у грызунов [8, 31].

Генетическая предрасположенность к НАЖБП. Вопрос о восприимчивости к прогрессированию НАЖБП в зависимости от расы или этнической принадлежности пациента сравнительно недавно был частично решен благодаря открытию точечной мутации гена, кодирующего адипонутрин, — *PNPLA3*. При полиморфизме *PNPLA3* и наличии дефектного аллельного варианта у выходцев из Латинской Америки вероятность наличия у них

печеночного стеатоза и воспаления гораздо выше, чем у афро-американцев, с присущим для них преобладанием защитных аллельных вариантов, у них вероятность избытка гепатоцеллюлярного жира или воспаления более низкая [43]. Следует отметить, что связь между полиморфизмами *PNPLA3* и НАЖБП не зависит от наличия ИР.

Клинические доказательства роли НАЖБП в развитии СД 2 типа

Результаты целого ряда исследований подтвердили ассоциацию НАЖБП и нарушенной толерантности к глюкозе/СД 2 типа отдельно или при наличии МС [13, 26-28, 47]. Установлено, что патогенез НАЖБП может иметь особенности в зависимости от пола и что пациенты с НАЖБП имеют такие же нарушения обмена веществ, как и пациенты с СД 2 типа и ожирением, а также то, что достаточно трудно выделить самостоятельное развитие СД 2 типа без учета других компонентов МС. Это подтверждает то, что наличие НАЖБП является фактором риска развития СД 2 типа и ожирения, поскольку она связана с ИР, а не с нарушенной жизнеспособностью β-клеток. Это также свидетельствует о том, что СД 2 типа развивается при генетической предрасположенности к этому заболеванию [29].

Данные проведенного метаанализа свидетельствуют о том, что наличие НАЖБП вдвое повышает риск развития СД 2 типа [35]. Вероятность развития СД 2 типа выше при НАСГ, чем при простом стеатозе печени, в связи с чем для предотвращения СД 2 типа у таких больных при недостаточной физической активности необходимы специальные вмешательства [2, 3, 48].

Роль инсулиносенситайзеров при лечении НАЖБП. В связи с наличием тесной патогенетической взаимосвязи между НАЖБП, ИР и СД 2 типа логично предположить, что в лечении пациентов с НАЖБП следует применять инсулиносенситайзеры с благоприятным профилем побочных эффектов. Результаты двух последних метааналитических обзоров были несколько противоречивыми. Musso и соавт. установили, что тиазолидиндионы облегчают симптомы стеатоза и воспаления [34]. Однако вопрос о том, являются ли глитазоны эффективными средствами для лечения фиброза, остается весьма спорным [40]. Считается, что ИР является ранним фактором риска развития НАСГ и что в его прогрессии важное значение имеют также и другие патогенные механизмы, такие как окислительный стресс и липогенез *de novo* [29].

От развития СД 2 типа — к прогрессирующему заболеванию печени

Фиброгенез. Интересным является тот факт, что фиброз печени обычно прогрессирует параллельно с атерогенезом. Связанная с ожирением и TNF, повышенная экспрессия ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1) в гепатоцитах человека может приводить к развитию атеросклероза и фиброза печени у пациентов с ИР путем ослабления фибринолиза [8, 16]. Ключевую роль в развитии НАСГ и фиброза печени, как уже указывалось выше, играют адипоцитокиты, вырабатываемые БЖТ. Воспалительные цитокины дифференцированно экспрессируются в жировой ткани при фиброзе вследствие НАСГ, а также при НАСГ, связанном с СД 2 типа, что указывает на патогенную перекрестную реакцию жировой ткани с адипоцитокитами, а СД 2 типа и фиброз печени приводят к циррозу и терминальной стадии хронического диффузного заболевания печени. Кроме того, чем более выраженная ИР у человека, тем сильнее индуцируется апоптоз [8, 17]. Апоптоз гепатоцитов, который является основным гистологическим признаком НАСГ, индуцируется СЖК и коррелирует с воспалительными и фиброзными изменениями в печени [23, 24, 36]. В настоящее время НАСГ-индуцированный апоптоз рассматривается как основной медиатор продолжающегося повреждения печени, развития ее фиброза.

Печеночный канцерогенез. ГЦК — наиболее распространенная первичная злокачественная опухоль печени — занимает 4-е место среди наиболее распространенных злокачественных опухолей во всем мире и является 3-й по частоте причиной смерти от онкологических заболеваний [12]. Большинство

случаев ГЦК являются поздними осложнениями инфицирования вирусом гепатита В или С. Тем не менее этиология заболевания остается до конца не выясненной, поскольку около 50% случаев ГЦК развивается на фоне СД 2 типа и ожирения, что предполагает наличие предшествующего НАСГ (с ЦП или без него) [39]. Развитию ГЦК при НАСГ способствуют несколько факторов: аномальный метаболизм глюкозы, избыточное накопление железа гепатоцитами, возраст и распространенный фиброз. Субклиническое воспалительное состояние, связанное с ИР, стеатозом, окислительным стрессом, а также несбалансированное отношение адипоцитокинов (увеличение уровня IL-6, лептина и TNF на фоне снижения адипонектина) могут играть важную роль в кинетике клеточного роста и развитии поврежденный ДНК, что создает благоприятные условия для развития ГЦК [31, 39].

К сожалению, пациенты с НАЖБП и СД 2 типа, особенно при наличии ожирения, имеют повышенный риск развития фиброза, ГЦК и преждевременной смерти [35, 36]. Считается, что НАЖБП, ассоциированная с СД 2 типа, является тревожным признаком более тяжелого клинического течения, что может иметь серьезные клинические последствия в виде НАСГ, ЦП и ГЦК [20, 35]. При такой сочетанной патологии необходимы более агрессивная терапевтическая стратегия, скрининг ГЦК и длительное наблюдение за состоянием пациента.

Выводы

В заключение еще раз отметим, что в настоящее время достаточно хорошо изучены комплексные и двунаправленные связи между патологией печени и СД 2 типа. НАЖБП, печеночная и системная ИР, изменения КМ, гипоталамическая дисфункция и липотоксичность являются основными факторами, определяющими развитие СД 2 типа у предрасположенных к нему пациентов. В свою очередь, после

того, как развившийся СД 2 типа манифестирует клинически, повышается вероятность прогрессирующего повреждения печени с НАСГ, фиброзом и ЦП, а также ГЦК. Таким образом, сформировавшийся порочный круг полностью замыкается, что может привести к неблагоприятным клиническим последствиям, ухудшает прогноз, поэтому требует активной диагностической и лечебной стратегии.

Литература

1. Abdelmalek M.F., Suzuki A., Guy C. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease / Hepatology. – 2010; 51: 1961-71 [PubMed: 20301112].
2. Adams L.A., Waters O.R., Knuiman M.W., Elliott R.R., Olynyk J.K. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study / Am J Gastroenterol, 2009; 104: 861-7 [PubMed: 19293782].
3. Arase Y., Suzuki F., Ikeda K., Kumada H., Tsuji H., Kobayashi T. Multivariate analysis of risk factors for the development of type 2 diabetes in non-alcoholic fatty liver disease / J Gastroenterol, 2009; 44: 1064-70 [PubMed: 19533014].
4. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage / Proc Natl Acad Sci U S A, 2004; 101:15718-23 [PubMed: 15505215].
5. Boggs D.A., Rosenberg L., Ruiz-Narvaez E.A., Palmer J.R. Coffee, tea, and alcohol intake in relation to risk of type 2 diabetes in African American women / Am J Clin Nutr, 2010; 92:960-6 [PubMed: 20826625].
6. Cani P.D., Delzenne N.M. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota / Curr Opin Pharmacol, 2009; 9:737-43 [PubMed: 19628432].
7. Catalano D., Martinez G.F., Tonzuso A., Pirri C., Trovato F.M., Trovato G.M. Protective role of coffee in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / Dig Dis Sci, 2010; 55:3200-6 [PubMed: 20165979].
8. Chiang D.J., Pritchard M.T., Nagy L.E. Obesity, diabetes mellitus and liver fibrosis / Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011; 300: G697-702 [PubMed: 21350183].
9. Das U.N. Obesity: genes, brain, gut, and environment / Nutrition, 2010; 26: 459-73 [PubMed: 20022465].
10. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? / Gastroenterology, 1998; 114: 842-5 [PubMed: 9547102].
11. De la Monte S.M., Longato L., Tong M., Wands J.R. Insulin resistance and neurodegeneration: roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis / Curr Opin Investig Drugs, 2009; 10: 1049-60.
12. El-Serag H.B., Tran T., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma / Gastroenterology, 2004; 126: 460-8 [PubMed: 14762783].
13. Fraser A., Harris R., Sattar N., Ebrahim S., Davey Smith G., Lawlor D.A. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women’s Heart and Health

Study and meta-analysis / Diabetes Care, 2009; 32:741-50 [PubMed: 19131466].
14. Friedman J.M., Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals / Nature. 1998; 395: 763-70 [PubMed: 9796811].
15. Fliers E., Kreier F., Voshol P.J. et al. White adipose tissue: getting nervous / J Neuroendocrinol, 2003; 15:1005-10 [PubMed: 14622429].
16. Gastaldelli A., Kozakova M., Hnjlund K. et al. RISC Investigators. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population / Hepatology, 2009; 49:1537-44 [PubMed: 19291789].
17. Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones / J Endocrinol Invest, 2002; 250: 855-61 [PubMed: 12508947].
18. Gupta N.A., Mells J., Dunham R.M. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway / Hepatology, 2010; 51: 1584-92 [PubMed: 20225248].
19. Kantartzis K., Peter A., Machicao F. et al. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene / Diabetes, 2009; 58: 2616-23 [PubMed: 19651814].
20. Kantartzis K., Gastaldelli A., Magkos F., Lavoie J.M. Diabetes and non-alcoholic Fatty liver disease / Exp Diabetes Res, 2012; 2012: 404632 [PubMed: 22194736].
21. Karmi A., Iozzo P., Viljanen A. et al. Increased brain fatty acid uptake in metabolic syndrome / Diabetes, 2010; 59: 2171-7 [PubMed: 20566663].
22. Kotronen A., Juurinen L., Tiikkainen M., Vehkavaara S., Yki-Jarvinen H. Increased liver fat, impaired insulin clearance, and hepatic and adipose tissue insulin resistance in type 2 diabetes / Gastroenterology, 2008; 135: 122-30 [PubMed: 18474251].
23. Kumashiro N., Erion D.M., Zhang D. et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease / Proc Natl Acad Sci USA, 2011; 108:16381-5 [PubMed: 21930939].
24. Leclercq I.A., Da Silva Morais A., Schroyen B., Van Hul N, Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences / J Hepatol. 2007; 47: 142-56 [PubMed: 17512085].
25. Lim J.S., Mietus-Snyder M., Valente A., Schwarz J.M., Lustig R.H. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome / Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010; 7: 251-64 [PubMed: 20368739].
26. Lonardo A., Trande P. Are there any sex differences in fatty liver? A study of glucose metabolism and body fat distribution / J Gastroenterol Hepatol, 2000; 15: 775-82 [PubMed: 10937684].
27. Lonardo A., Lombardini S., Scaglioni F. et al. Hepatic steatosis and insulin resistance: does etiology make a difference? / J Hepatol, 2006; 44: 190-6 [PubMed: 16168516].
28. Lonardo A., Loria P. Insulin resistance, type 2 diabetes and chronic liver disease. A deadly trio / Clin Med Endocrinol Diabetes, 2009; 2: 1-8.

Полный список литературы, включающий 53 источника, находится в редакции.



ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2018 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28

Медична газета «Здоров'я України»

Тематичний номер

«Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати – 280,00 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

• перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785

• надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників

• вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2

Телефон відділу передплати (044) 364-40-28

e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції

Сума:

Платник:

Місце проживання:

Отримувач:

Код ЄДРПОУ:

38419785

Розрахунковий рахунок:

26007628853200

МФО банку:

351005

Призначення та період платежу:

Платник:

Контролер:

Бухгалтер:

Касир:

Дата здійснення операції

Сума:

Платник:

Місце проживання:

Отримувач:

Код ЄДРПОУ:

38419785

Розрахунковий рахунок:

26007628853200

МФО банку:

351005

Призначення та період платежу:

Платник:

Контролер:

Касир:

Повідомлення

Квитанція

Здоров'я України

21



Цефасель

Cefasel

Антиоксидантний щит щитоподібної залози



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,333 мг натрію селеніт * 5H₂O, що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС А12С Е02. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У складі комплексного лікування онкологічних захворювань, серцево-судинних захворювань, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитовидної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресах, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінні. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія – по 100 - 200 мкг селену за 1 - 2 прийоми. Профілактичні дози становлять 50 - 100 мкг селену на добу за 1 - 2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежать від стану людини та мети застосування. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти. Не виявлено. Р.п.: №UA/8891/01/02.

С. Ковесді, С. Фурт, С. Зоккалі, США

Ожиріння і захворювання нирок

Ожиріння вже давно визнано всесвітньою епідемією. Згідно з прогнозами його поширеність упродовж найближчого десятиліття має зрости на 40%. Ожиріння негативно позначається на стані здоров'я хворих. Зокрема, у них існує ризик розвитку цукрового діабету (ЦД), серцево-судинних захворювань (ССЗ), а також хронічної хвороби нирок (ХХН). Високий індекс маси тіла (ІМТ) – один із найбільш значущих факторів ризику розвитку ХХН. В осіб з ожирінням у відповідь на збільшення метаболічних потреб надлишкової маси тіла розвивається компенсаторна гіперфільтрація. Збільшення внутрішньоклубочкового тиску може призвести до пошкодження нирок і підвищення ризику розвитку ХХН у віддаленому періоді. В останні роки частота розвитку гломерулопатії, асоційованої з ожирінням, зросла в 10 разів. Окрім того, доведено, що ожиріння – фактор ризику нефролітазу й низки злоякісних новоутворень, зокрема раку нирки (РН).

У 2014 році у світі у понад 600 млн дорослих осіб (віком від 18 років і старше) було встановлено наявність ожиріння. Це важливий фактор ризику ураження нирок, адже його наявність збільшує ймовірність виникнення таких важливих факторів розвитку ХХН, як ЦД і артеріальна гіпертензія (АГ), і безпосередньо впливає на розвиток ХХН і термінальної ниркової недостатності (ТНН). В осіб, що страждають на ожиріння, формується гіперфільтрація – очевидно, як компенсаторна реакція, що дає змогу забезпечити високі метаболічні потреби організму у разі збільшення маси тіла. Сприятливим моментом є те, що ожирінню, а також асоційованій із ним ХХН, можна запобігти. Проведення серед населення інформаційно-просвітницької роботи про ризики ожиріння та необхідність вести здоровий спосіб життя, у тому числі дотримання правильного режиму харчування й підвищення фізичної активності, відіграє надзвичайно важливу роль у профілактиці ожиріння й захворювань нирок.

За останні три десятиліття кількість дорослих осіб з надмірною вагою та ожирінням ($IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$) у всьому світі істотно зросла [1]. У 2013–2014 роках у США скоригована на вік поширеність ожиріння становила 35% серед чоловіків і 40,4% – з-поміж жінок [2]. Проблема ожиріння, на жаль, стосується і дітей. У США в 2011–2014 роках поширеність ожиріння серед дітей та підлітків віком 2–19 років становила 17%, а крайнього ступеня ожиріння – 5,8%. Зростання поширеності ожиріння – глобальна проблема [3, 4]. Науковці прогнозують, що в наступному десятилітті її показник у світі сягне 40%. У країнах із низьким і середнім рівнем доходу наразі спостерігається перехід від нормальної маси тіла до надлишкової ваги та ожиріння. Кілька десятиліть тому ця тенденція спостерігалась у деяких європейських країнах, а також у США [5]. На жаль, унаслідок зростання поширеності ожиріння у популяції почастішали випадки розвитку ССЗ і ХХН. Високий показник ІМТ наразі вважається одним із найбільш значущих чинників ризику розвитку ХХН.

Визначення ожиріння

Визначення ожиріння найчастіше ґрунтується на розрахунках показника ІМТ (тобто маси тіла, кг, поділеної на зріст у квадраті, м^2). Значення ІМТ в інтервалі від 18,5 до 25 кг/м^2 , згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, вважається нормальною вагою, показник ІМТ у межах від 25 до 30 кг/м^2 рекомендовано розглядати як надмірну вагу, а $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$ – як ожиріння. Незважаючи на те що ІМТ

легко розрахувати, цей показник не дає змогу оцінити характер розподілу жирової маси. Наприклад, в осіб із добре розвиненою мускулатурою або з переважно підшкірним розподілом жиру ІМТ може бути таким самим, як і в осіб із переважно інтраабдомінальним (вісцеральним) ожирінням. Високе значення ІМТ при вісцеральному ожирінні асоційоване з набагато вищим ризиком виникнення метаболічних порушень і ССЗ. Альтернативні показники більш точно характеризують надлишок вісцерального жиру. До них належать окружність талії (ОТ) і співвідношення об'ємів талії і стегон (ОТ/ОС) – >102 і $>0,9$ см у чоловіків та >88 і $>0,8$ см у жінок відповідно є додатковою ознакою вісцерального ожиріння. Показано, що для коректної класифікації ожиріння при ХХН критерій ОТ є важливішим за критерій ІМТ.

Зв'язок ожиріння з ХХН

У ході численних популяційних досліджень було встановлено асоціацію між показниками ожиріння та розвитком і прогресуванням ХХН. В осіб без захворювань нирок підвищення показника ІМТ було асоційоване з розвитком протеїнурії [6, 8, 9]. Більше того, згідно з даними численних великих популяційних досліджень, більш високі значення ІМТ виявилися пов'язаними зі зниженням розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [9, 10, 13], а також із швидкими темпами його подальшого падіння [14] і розвитком ТНН [15, 18]. У пацієнтів із фоною ХХН підвищення значення ІМТ, ожиріння II ступеня і вище асоціювалося з більш швидким прогресуванням ХХН [19]. У кількох дослідженнях було здійснено оцінку взаємозв'язку між ХХН та абдомінальним ожирінням (діагностованим згідно із значенням ОТ і співвідношенням ОТ/ОС), а також описано асоціацію між більш високими значеннями ОТ й ОС та альбумінурією [20], зниженням ШКФ і розвитком ХХН [21] незалежно від показника ІМТ.

Збільшення кількості вісцеральної жирової тканини (ЖТ), яку вимірюють під час комп'ютерної томографії (КТ), асоційоване з більшою поширеністю альбумінурії в чоловіків [22]. Наявність незалежної від значення ІМТ асоціації між абдомінальним ожирінням та гіршими нирковими наслідками було описано в ході вивчення показників смертності в пацієнтів із ТНН [22], а також серед реципієнтів ниркового трансплантата [24]. Ці дані свідчать про безпосередній вплив надлишкової вісцеральної ЖТ на нирки. Взаємозв'язок між ожирінням і несприятливими нирковими наслідками зберігається навіть після поправки на можливі фактори, що опосередковують серцево-судинні

та метаболічні ефекти ожиріння, такі як високий артеріальний тиск (АТ) і ЦД. Це свідчить про те, що ожиріння може впливати на функцію нирок за допомогою механізмів, частково не пов'язаних із цими ускладненнями (рис. 1).

Негативний вплив ожиріння на нирки поширюється на інші ускладнення, такі як нефролітаз та злоякісні новоутворення нирок. Підвищення показника ІМТ асоційоване зі збільшенням поширеності нефролітазу [25–27]. Більш того, прибавка маси тіла з часом, як й більш високий вихідний показник ОТ, також асоційовані з вищим рівнем захворюваності на нефролітаз [27]. Встановлений зв'язок ожиріння з різними видами злоякісних новоутворень, зокрема із РН. У популяційному дослідженні за участю 5,24 млн жителів Великої Британії збільшення показника ІМТ на 5 кг/м^2 було пов'язане з підвищенням ризику виникнення РН на 25%, причому 10% усіх випадків РН припадали на осіб із надмірною вагою [28]. В інше одному масштабному дослідженні, присвяченому аналізу глобального впливу ожиріння на виникнення злоякісних новоутворень, було виявлено, що 17 і 26% усіх випадків розвитку РН у чоловіків та жінок відповідно припадали на осіб із надлишковою масою тіла [29]. На підставі результатів метааналізу 221 дослідження, з яких 17 були присвячені безпосередньо РН, встановлено, що

асоціація між ожирінням та РН виявилася стійкою як у чоловіків, так і у жінок у різних країнах світу. З-поміж усіх злоякісних новоутворень, які оцінювали в зазначеному метааналізі, РН посів третє місце за ступенем ризику, асоційованого з ожирінням (відносний ризик, ВР, при підвищенні показника ІМТ на 5 кг/м^2 – 1,24; 95% довірчий інтервал, ДІ, 1,20–1,28; $p < 0,0001$) [30].

Механізми, що лежать в основі впливу ожиріння на ХХН

Ожиріння призводить до цілої низки метаболічних порушень, що негативно впливають на нирки. Точні механізми, за допомогою яких ожиріння здатне призвести до розвитку ХХН, досі не встановлені. Сам факт, що в більшості осіб з ожирінням не розвивається ХХН і що близько 25% осіб з ожирінням вважаються «метаболічно здоровими», свідчить про те, що збільшення лише маси тіла недостатньо для індукції пошкодження нирок [31]. Деякі з несприятливих наслідків впливу ожиріння на нирки можуть бути результатом розвитку деяких коморбідних станів, таких як ЦД або АГ. Останні справляють безпосередній вплив на нирки, що пов'язаний з ендокринною активністю речовин, що продукуються адипоцитами, серед яких важлива роль належить адипонектину [32], лептину [33] і резистину [34] (рис. 1). У результаті запускається ціла низка процесів, зокрема запалення [35], оксидативний стрес [36], порушення метаболізму ліпідів [37], активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [38], збільшення продукції інсуліну та формування інсулінорезистентності [39, 40].

Вищеописаний вплив призводить до розвитку специфічних патологічних змін у нирках [41] і може лежати в ос-

Продовження на стор. 24.

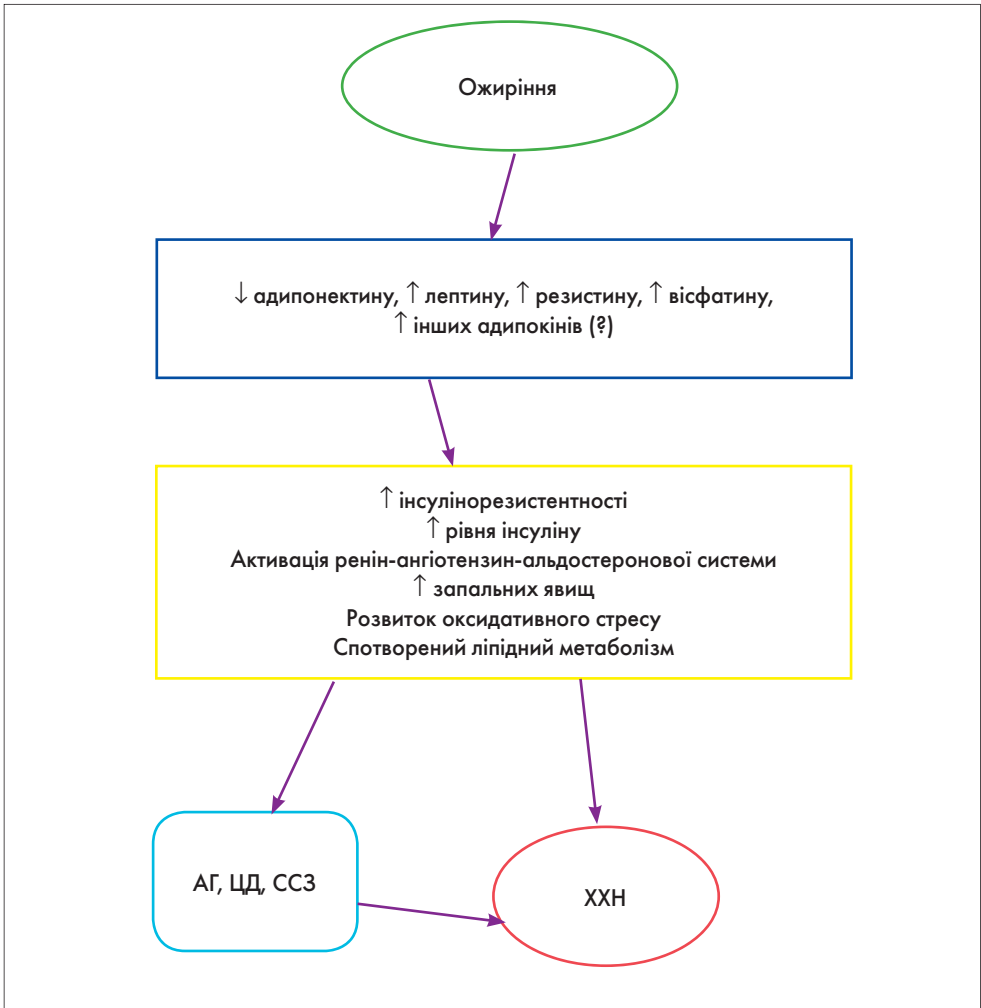


Рис. 1. Механізми впливу ожиріння на розвиток ХХН

Ожиріння і захворювання нирок

Продовження. Початок на стор. 23.

нові збільшення ризику розвитку ХХН. Патологічні зміни включають ектопічне накопичення ліпідів [42] і збільшення кількості жирових відкладень у нирковому синусі [43, 44], розвиток клубочкової гіпертензії та збільшення проникності клубочків унаслідок індукованих гіперфільтрацією пошкоджень гломерулярного фільтраційного бар'єра [45] і, врешті-решт, розвиток гломеруломегалії [46] і фокального або сегментарного гломерулосклерозу [41] (рис. 2). Частота розвитку так званої гломерулопатії, асоційованої з ожирінням (ГАО), упродовж 1986-2000 років зросла в 10 разів [41]. Необхідно зазначити що ГАО часто поєднується з патологічними процесами, зумовленими іншими станами, зокрема з похилим віком, що призводить до більш вираженого ураження нирок у хворих із високим рівнем АТ [47] або у літніх пацієнтів [14, 39].

Ожиріння асоціюється з багатьма факторами ризику, що, у свою чергу, сприяють зростанню захворюваності й поширенню нефролітіазу. Більш висока маса тіла асоціюється з більш низьким значенням рН сечі та підвищеною екскрецією оксалатів [49], сечової кислоти, натрію та фосфатів [50]. Дієта, багата на білки і натрій, може сприяти закисленню сечі й зменшенню концентрації цитрату в ній, що також підвищує ризик конкрементоутворення. Інсулінорезистентність, характерна для ожиріння, може бути предиктором виникнення нефролітіазу [51], впливаючи на Na / H-транспорт у каналцях [52] та амоніогенез [53] і сприяючи підтримці кислої реакції сечі [54]. Погіршує картину той факт, що деякі методи зниження ваги швидше сприяють збільшенню, аніж зменшенню ризику конкрементоутворення. Наприклад, операції на шлунку можуть призвести до значного збільшення всмоктування оксалатів у кишечник і підвищення ризику виникнення нефролітіазу [55].

Механізми, що лежать в основі збільшення ризику РН, який спостерігається в осіб з ожирінням, наразі вивчені недостатньо. Стимулювати зростання різних типів пухлинних клітин здатні інсуліно-резистентність із подальшою хронічною гіперінсулінемією, збільшенням продукції інсуліноподібного фактора росту, а також численні вторинні гуморальні ефекти [56]. Останнім часом як додатковий ендокринний вплив ЖТ [57] почали розглядати її вплив на імунітет [58] і формування запального оточення, що чинять комплексну дію на механізми канцерогенезу [59, 60].

Ожиріння при пізніх стадіях ХХН

З огляду на вищезазначені докази несприятливого впливу ожиріння на різні патологічні процеси видається парадоксальним наявність стійкої асоціації ожиріння з більш низькою смертністю у пацієнтів із тяжкою ХХН і ТНН [62, 63]. Аналогічна «парадоксальна» асоціація також була описана в інших популяціях, наприклад у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю [64], хронічним обструктивним захворюванням легень [65], ревматоїдним артритом [66] і навіть просто в осіб похилого віку [67]. Можливо, що деякий протекторний ефект високого

ІМТ являє собою наслідок недосконалості показника ІМТ як критерію ожиріння, оскільки не дає змогу відрізнити вплив ожиріння від впливу підвищеної нежирової маси. І справді, у дослідженнях, у ході яких вплив більшого значення ОТ і підвищеного показника ІМТ вивчали окремо, прямий взаємозв'язок ІМТ зі смертністю не спостерігався [22, 23]. Крім того, було показано, що як мінімум деякі позитивні ефекти, пов'язані з підвищеним показником ІМТ, пояснюються наявністю більш високої м'язової маси [63, 68]. Проте є докази, які свідчать, що збільшення кількості ЖТ, особливо підшкірної (невісцеральної), може бути асоційоване з кращими результатами у пацієнтів із ТНН [62]. Такі переваги справді можуть спостерігатися у пацієнтів із дуже низькою очікуваною тривалістю життя (як, наприклад, у більшості пацієнтів із ТНН). Зокрема, дослідження, у яких вивчали асоціацію ІМТ із виживанням при ТНН у різні терміни, продемонстрували різкий контраст між протекторними короткостроковими ефектами й несприятливими віддаленими наслідками підвищеного значення ІМТ [70]. Передбачається, що існує кілька переваг більш високої маси тіла, особливо в ослаблених осіб. До них належать кращий нутритивний статус, наявний, як правило, в осіб з ожирінням, що забезпечує кращі білково-енергетичні резерви у разі гострого захворювання, а також більш висока м'язова маса з більшим антиоксидантним потенціалом, зниженням циркулюючого актину й підвищенням вмісту гелісоліну в плазмі крові, що асоційоване з кращими результатами [69-71]. Іншими можливими перевагами ожиріння є більш стабільна гемодинаміка зі зменшенням вираженості відповіді на стрес і підвищена активність симпатичної та ренін-ангіотензинової систем; збільшення продукції ЖТ адипонектину й розчинної форми рецепторів фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α), що нейтралізує небажані ефекти ФНП-α; збільшення зв'язування циркулюючих ендотоксинів за рахунок підвищеного холестерину, як правило, характерного для ожиріння; секвестрація уремичних токсинів у ЖТ [72-76].

Потенціальні можливості лікування ожиріння

Авторитетні нефрологічні асоціації, серед яких Міжнародне товариство нефрології (International Society of Nephrology, ISN), Міжнародна федерація ниркових фондів (International Federation of the Kidney Foundation, IFKF), Європейська нефрологічна асоціація (European renal association, ERA-EDTA) та різні національні об'єднання закликають до проведення на популяційному рівні заходів із профілактики та лікування ХХН на ранній стадії. У США діє 10-річна цільова програма у сфері охорони здоров'я «Здорові люди – 2020» (Healthy People – 2020), що має на меті пропаганду здорового способу життя і проведення профілактики, спрямованої на запобігання розвитку ХХН та ожиріння. Першим кроком до розроблення необхідних заходів стало проведення опитування з метою виявлення хворих на ожиріння, зокрема осіб із високим ризиком ХХН (пацієнтів з ожирінням та АГ і/або ЦД), а також тих, хто не отримує лікування в повному обсязі.

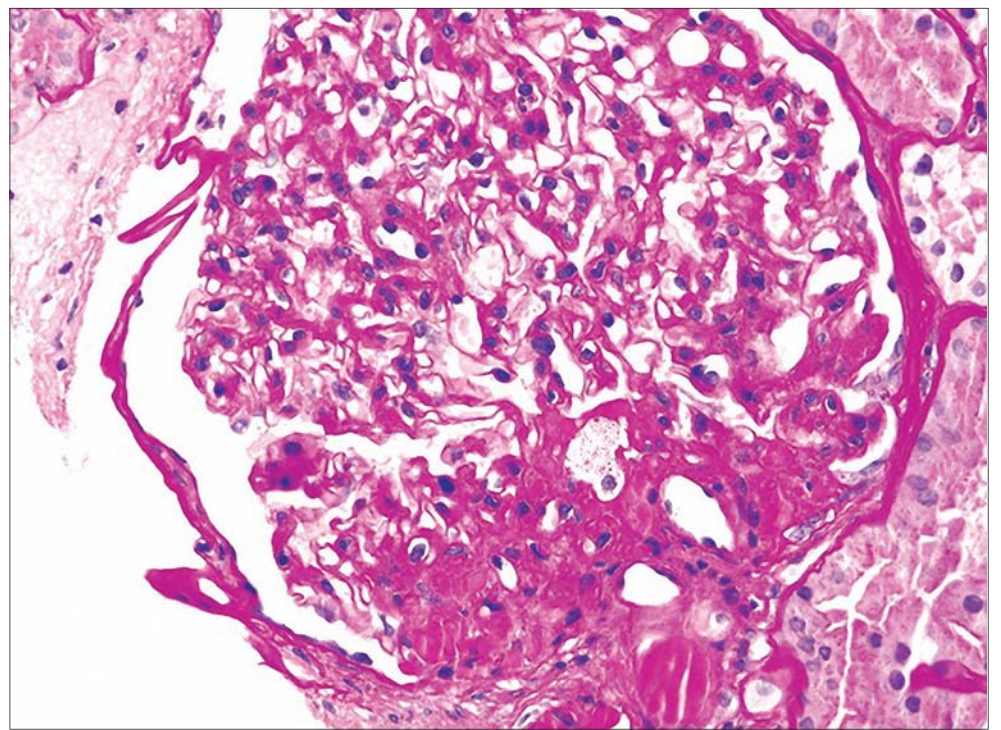


Рис. 2. Фокальний сегментарний гломерулосклероз на тлі гломеруломегалії, пов'язаної з ожирінням

Під час опитування пацієнти були поінформовані про те, що вони підпадають під потенційний ризик розвитку ХХН. Пріоритетним для визначення цілей і засобів модифікації ризику є накопичення доказів, що сучасні заходи, спрямовані на зниження ризику ХХН при ожирінні, ефективні й доступні. Необхідно документувати накопичені раніше знання про ризик виникнення ХХН і позитивний ефект заходів із первинної та вторинної профілактики ХХН в осіб з ожирінням. Також слід продовжувати нові дослідження у зазначеній популяції для заповнення прогалин у знаннях. Запровадження програм для моніторингу прогресування ХХН в осіб із виявленим підвищеним ризиком та оцінка ефективності вже діючих профілактичних програм – важливі складові стратегії ефективної профілактики ХХН у популяції.

Дослідження у метаболічно здорових осіб з ожирінням продемонстрували, що фенотип ожиріння, що не асоційований з метаболічними порушеннями як такими, є предиктором більш високого ризику розвитку ХХН [82], оскільки свідчить, що ожиріння саме по собі може викликати дисфункцію й пошкодження нирок навіть за відсутності ЦД або АГ. Показано, що у хворих на ЦД із надмірною вагою або у пацієнтів з ожирінням зміна способу життя, у тому числі обмеження калорійності їжі та збільшення фізичної активності, знижує ризик розвитку ХХН на 30% порівняно зі стандартним веденням, що ґрунтується лише на навчанні й підтримці в лікуванні ЦД, хоч і не впливає на частоту розвитку серцево-судинних подій [83]. Цей протекторний ефект частково був зумовлений зниженням маси тіла, зменшенням рівня глікозильованого гемоглобіну й систолічного АТ. При цьому жодних небажаних явищ з боку нирок відзначено не було [83]. У нещодавньому метааналізі, у якому порівнювали результати експериментальних досліджень у пацієнтів із ХХН та ожирінням, втручання, спрямовані на зниження маси тіла, демонстрували послідовне зниження АТ і зменшення ШКФ [81]. Ретельний ретроспективний аналіз дослідження РЕЙН показав, що нефропротекторний ефект інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) у пацієнтів із ХХН та протеїнурією був максимально виражений при ХХН з ожирінням і виявився мінімальним при ХХН із нормальним або низьким значенням ІМТ [84]. Слід зазначити, що

окремим пацієнтам із ХХН і ТНН, у тому числі діалізним хворим, яких внесено у лист очікування трансплантації, пропонується проведення бариатричних операцій [85-87]. Загалом ці експериментальні результати забезпечили докази позитивного ефекту зниження маси тіла і терапії інгібіторами АПФ при лікуванні ХХН в осіб з ожирінням. Результати деяких досліджень, що свідчать про позитивний вплив збільшення показника ІМТ на виживаність пацієнтів із ХХН, як і раніше, потребують пояснення [88]. Ці дані обмежують наші можливості щодо формулювання чітких рекомендацій стосовно користі й безпеки зниження маси тіла у пацієнтів із більш пізніми стадіями ХХН. Рекомендації щодо зміни способу життя з метою зниження маси тіла в осіб з ожирінням і ризиком розвитку ХХН або з ранньою стадією ХХН видаються виправданими, особливо рекомендації з контролю ЦД та АГ. З огляду на те що вплив контролю за ожирінням на виникнення і прогресування ХХН важко відокремити від впливу на АГ і ЦД 2 типу, рекомендації зі зменшення маси тіла у невеликій кількості метаболічно здорових осіб з ожирінням без АГ залишаються, як і раніше, непідтвердженими. Всі ці міркування надмірної ваги та ожиріння у пацієнтів із пізніми стадіями ХХН або іншими значущими супутніми захворюваннями слід підходити обережно, з урахуванням очікуваних сприятливих ефектів і можливих наслідків зменшення маси тіла впродовж усього життя пацієнта.

Висновки

Загальносвітова епідемія ожиріння істотно впливає на населення усього світу. Захворювання нирок, зокрема ХХН, нефролітіаз і РН, належать до найбільш згубних наслідків ожиріння. Утім, існує великий перелік інших несприятливих наслідків, що призводять у результаті до значного зростання рівня захворюваності й смертельних наслідків, відтак – до збільшення витрат хворих та їхніх родин на лікування. Проведення на популяційному рівні заходів із контролю ожиріння запобігатимуть розвитку ХХН, а у разі її виникнення – уповільнюватимуть прогресування хвороби.

Список літератури знаходиться в редакції.
Rev. med. Chile, vol. 145 no. 3 Mar. 2017.

Реферативний переклад з англ. **Ірини Сиви**



Синдром диабетической стопы: как лечить и как профилактировать?

Одним из самых грозных осложнений сахарного диабета (СД) считается синдром диабетической стопы (СДС). Это патологическое состояние стопы сегодня остается ведущей причиной ампутации конечностей и наступления инвалидизации во всем мире. Зачастую СДС очень тяжело поддается коррекции, поскольку, помимо существенного снижения артериального кровотока нижней конечности, в большинстве случаев имеет место нарушение иннервации тканей. Ситуация усугубляется в случае присоединения инфекционного процесса. О современных подходах к лечению СД рассказала в ходе конференции «Школа эндокринологии», которая прошла 2-3 ноября в г. Одессе, доцент кафедры диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), кандидат медицинских наук Светлана Викторовна Болгарская.



С.В. Болгарская

Согласно общепринятому определению СДС — это наличие инфекции, язвенного дефекта и/или деструкции глубоких тканей, ассоциированных с нейропатией и диабетической макроангиопатией различной степени тяжести. К предрасполагающим факторам СДС относят:

- декомпенсацию СД;
- нарушение магистрального кровотока в области нижних конечностей;
- диабетическую полинейропатию.

По мере постоянного и неуклонного роста распространенности СД увеличивается и число его осложнений, в частности СДС.

Согласно статистическим данным, 16-18% больных диабетом имеют язвы стоп, в 28% случаев заканчивающиеся различными видами ампутаций. В целом от 70 до 75% всех ампутаций связано с осложнениями СД. Каждые 20 секунд в мире производится ампутация по поводу диабетических трофических язв.

Смертность по причине диабетических трофических язв приравнивается к смертности от рака простаты и рака груди. Выживаемость пациентов с диабетом, у которых развились трофические язвы, стремительно падает. Например, средняя выживаемость пациентов через год после развития язвы составляет 89%, а через 5 лет — всего 29%. Вот почему так важно предотвращать и вовремя лечить это осложнение.

Риск развития трофических язв возрастает у пациентов с нейропатией и деформациями стопы. Последние приводят к патологическому перераспределению плантарного давления, вследствие чего определенные участки стопы начинают испытывать повышенную нагрузку. При постоянных травматических воздействиях и значительных динамических нагрузках происходит развитие гиперкератозов, впоследствии превращающихся в прессорные язвы. Адекватный подбор обуви у таких пациентов поможет снизить вероятность развития прессорной язвы.

Образованию язв способствует потеря различных видов чувствительности (тактильной, болевой, температурной, интакционной), поскольку в данном случае риск травмирования кожи стопы существенно возрастает. Для оценки степени нарушения тактильной чувствительности используют монофилamentы, которые оказывают различную силу давления на кожные покровы, а для оценки вибрационной чувствительности — камертон.

Как было сказано выше, основную роль в патогенезе СДС играют диабетическая ангиопатия и диабетическая нейропатия нижних конечностей различной степени выраженности, сопровождающиеся нарушением кровоснабжения и нервной регуляции тканей.

При выборе тактики лечения пациентов с СДС важно определить, какой из компонентов (нейропатический или ишемический) преобладает в структуре поражения.

Выделяют три клинические формы СДС: нейропатическую, ишемическую и нейроишемическую (смешанную).

Нейропатическая форма является наиболее распространенной и характеризуется:

- наличием длительного анамнеза диабета;
- отсутствием болевого синдрома, обычной окраской и температурой кожных покровов;
- сохранением пульсации на артериях стоп и одновременным снижением всех видов периферической чувствительности.

Ишемическая форма СДС проявляется:

- выраженным болевым синдромом;
- бледностью кожных покровов со снижением их температуры;
- резким ослаблением пульсации на артериях стоп. Чувствительность при этом сохраняется.

Пациенты с ишемической формой поражения стопы подлежат реваскуляризирующим оперативным вмешательствам. Большинству из них удается восстановить кровоток, устранить язвенный дефект и сохранить опороспособность конечности. Лица со смешанной формой СДС считаются наиболее сложной группой пациентов в плане диагностики и лечения.

Одной из основных причин длительного незаживления трофической язвы считается критическое снижение артериального кровотока в нижних конечностях. Оценку периферического кровотока проводят с помощью лодыжечно-плечевого индекса, а также измерения напряжения кислорода в тканях. Если показатель лодыжечно-плечевого индекса составляет $<0,5$ и транскутанное напряжение кислорода в тканях стопы показывает <30 мм рт. ст., это свидетельствует о наличии критической ишемии нижних конечностей. Если же лодыжечно-плечевой индекс превышает 1,2, можно говорить о наличии кальциноза интимы артерий нижних конечностей.

Нужно учитывать, что при критической ишемии местное лечение язвенно-некротических дефектов будет малоэффективным. Поэтому одним из основных подходов к терапии в данном случае является восстановление кровоснабжения стопы. Сегодня все чаще используются рентгенэндоваскулярные методы реваскуляризации (стентирование, баллонная ангиопластика). К преимуществам таких методик следует отнести тот факт, что их можно без особой сложности выполнять несколько раз. Тогда как в случае неэффективности обходных анастомозов проведение повторных вмешательств становится невозможным.

Лечение диабетической язвы стопы должно быть комплексным. Помимо реваскуляризации терапия включает такие мероприятия, как разгрузка стопы, лечение инфекции, хирургическое вмешательство, местное лечение и обучение пациентов.

Существует достаточно много вариантов разгрузки стопы. Помимо индивидуальных разгрузочных лонгет, это могут быть полуботинки, ортезы, ортопедическая обувь, передвижение в инвалидном кресле

или с помощью костылей. Разгрузка стопы является обязательным условием успешного лечения таких пациентов. Если стопа не разгружена, создаются предпосылки для прогрессирования и хронизации деструктивного процесса.

У больных СД прогрессирование раневого процесса и развитие синдрома «застывшей раны» во многом определяется неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена, неадекватной антибиотикотерапией, состоянием кровоснабжения, местной резистентностью тканей и общей реактивностью организма, наличием и формированием бактериальных биопленок.

Важной составляющей терапии диабетических язв является борьба с бактериальными инфекциями.

Для выявления определяющего инфекционного агента выполняют биопсию или аспирационную биопсию тканей, но не мазок-отпечаток. В зависимости от высеянного инфекционного агента подбираются соответствующие антибиотики в необходимых дозах. При этом следует избегать местного применения антибиотиков, доказавшего свою низкую эффективность.

Рекомендуется проводить не только микробиологическое, но и морфологическое исследование биопсийного материала. Нередки случаи возникновения злокачественных новообразований кожи стопы, проявляющихся наличием длительно незаживающей язвы.

Часто инфекционный процесс при инфицированной трофической язве распространяется на костную ткань с последующим развитием остеомиелита. Поэтому если у пациента имеется длительно незаживающая трофическая язва (несмотря на ее размер), необходимо ее обследовать с помощью зонда и обязательно провести рентгенографию стопы. Это дает возможность определить истинную глубину распространения язвы и своевременно выявить остеомиелит.

Одной из серьезных проблем терапии трофических язв является борьба с бактериальными биопленками. Воздействовать на них можно с помощью VAC-терапии и ультразвуковой кавитации ран. Эти мероприятия позволяют предотвратить хронизацию раневого процесса.

Непременным условием заживления трофической язвы является активная санация и хирургическая обработка раны с адекватным дренированием и удалением нежизнеспособных тканей.

Обширные раневые дефекты (>6 см²) редко заживают самостоятельно и часто становятся причиной высокой ампутации вследствие распространения гнойно-некротического процесса. В случае обширных послеоперационных ран часто применяют аутодермопластику в сочетании с использованием так называемого дермального эквивалента, представляющего собой трехмерную структуру из аутофибробластов кожи пациента, заключенных в коллагеновый гель. В основе стимулирующего влияния дермального

эквивалента на процессы регенерации тканей раны лежит синтез фибробластами факторов роста, цитокинов и молекул внеклеточного матрикса.

Применение дермального эквивалента после операций по поводу гнойно-некротических осложнений СДС препятствует распространению воспаления, ускоряет очищение раны от деструктивных масс, быстро переводит первую фазу течения раневого процесса во вторую, стимулирует процесс регенерации и эпителизации раны и обеспечивает подготовку раневого ложа к ранней аутодермопластике. В случае использования данного метода приживаемость кожных лоскутов превышает 90%.

При глубоких раневых дефектах стопы хирурги часто применяют комбинированную аутопластику кожно-жировым аутоотрансплантатом (аутоотрансплантат с передней брюшной стенки). Эта методика позволяет существенно улучшить результаты терапии. Повышение эффективности лечения можно объяснить тем, что жировая ткань является источником адипоцитов, мезенхимальных стволовых аутоклеток, способствующих регенерации раневого дефекта. Кроме того, жировая ткань содержит факторы стимуляции гранулогенеза и стимулирующий фибробластный комплекс.

В последние годы в лечении трофических язв все больше внимания уделяется препаратам гиалуроновой кислоты. Ранее считалось, что гиалуроновая кислота выступает в качестве пассивного компонента межклеточного матрикса, заполняющего промежутки между клетками и белковыми (коллагеновыми, эластиновыми) волокнами и обеспечивающего адекватную гидратацию тканей (благодаря способности к деполимеризации).

Сегодня доказана роль гиалуроновой кислоты в регуляции воспалительной реакции, ангиогенеза и активации фибробластов, каждый из которых необходим для эффективного заживления ран. Вот почему сейчас гиалуроновая кислота рассматривается в качестве основной молекулы, обеспечивающей ранний ответ на повреждение.

Усилиями отечественной компании «Юрия-Фарм» на основе гиалуроновой кислоты был создан препарат **Лацерта**, способствующий заживлению ран в условиях нарушенной трофики. Его следует использовать для лечения обширных неинфицированных дефектов стопы. Препарат вводят инъекционно вокруг раны 1 раз в неделю. Это стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов, увеличивает их активность, что приводит к усилению процессов репарации.

Применение препарата Лацерта при трофических язвах позволяет значительно сократить сроки госпитализации, увеличить время ремиссии и улучшить качество жизни пациента.

Подготовил Вячеслав Килимчук



АНАЛІЗ —
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ
ЗРОБИ ХІД РАЗОМ
З «СІНЕВО»



25-ГІДРОКСИВІТАМІН D, 25-(ОН)D

**ВИКЛЮЧТЕ У СВОГО ПАЦІЄНТА ГІПОВІТАМІНОЗ D -
ПРИЗНАЧТЕ 25-ГІДРОКСИВІТАМІН D, 25-(ОН)D**

Дослідження доступне більше ніж у 200 центрах в Україні!

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Клінічні аспекти недостатності та дефіциту вітаміну D у тиреоїдології

Останніми роками спостерігається лавиноподібне зростання кількості публікацій у медичній науковій літературі, присвячених потенційному значенню порушень обміну вітаміну D у різноманітній патології й оцінці ефектів лікування препаратами вітаміну D. Причиною такого сплеску інтересу є нові дані про фізіологічну роль похідних цього вітаміну.

Вітамін D3 (холекальциферол) надходить до організму людини здебільшого внаслідок фотосинтезу в шкірі під дією ультрафіолетового випромінювання. Надалі холекальциферол гідроксильється в печінці з утворенням 25(OH)D3 — кальцидіолу, вітаміну, який є основною депонованою і транспортною формою. Незначна частина кальцидіолу під дією ферменту 1-альфа-гідроксилази перетворюється на активний гормон кальцитріол — 1,25(OH)2D3. Рівень циркулюючого кальцитріолу визначається в основному його синтезом у клітинах ниркових каналців (M.F. Holick, 2013).

Згідно з класичними уявленнями основні фізіологічні функції кальцитріолу полягають у посиленні абсорбції кальцію і фосфору в кишечнику, посиленні реабсорбції кальцію в дистальних ниркових каналцях, пришвидшенні мінералізації кістки й індукції синтезу ліганда рецептора ядерного чинника κB (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL), який стимулює диференціювання преостеокластів в остеокласти. Ефективна дія кальцитріолу переважно пов'язана з його з'єднанням в цитоплазмі клітини із специфічним рецептором — VDR (vitamin D receptor). Комплекс D3-VDR переміщується в ядро, з'єднується з ретиноїдним рецептором X (RXR) з утворенням гетеродимера D3-VDR-RXR. Останній шляхом поєднання зі специфічними послідовностями ДНК (VDRE — елементами, що відповідають на вітамін D), керує транскрипцією відповідних генів (M.R. Haussler et al., 2011).

Нещодавні дослідження констатують важливі факти. Так, 1-альфа-гідроксилаза активна в багатьох клітинах різних органів і тканин, серед яких прищитоподібні залози, кістки, тимус, яєчники, плацента, простата, головний мозок, молочні залози, легені, острівці підшлункової залози, гладкі міоцити та ендотеліальні клітини судин, адипоцити, хондроцити, епітелій кишечника, гепатоцити, клітини тубулярного епітелію нирок, T- і B-лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини, стромальні клітини кісткового мозку, кератиноцити шкіри (J. Li et al., 2008). Це означає, що вказані клітини синтезують кальцитріол. Однак у зв'язку з тим, що кількість синтезованого гормону невелика, він справляє вплив переважно на клітину, що виробляє його, а також на її найближчих «сусідів» (автокринний і паракринний ефекти).

У всіх зазначених органах і тканинах, а також у низці інших (сім'яники, міокард, стравохід, шлунок, скелетні м'язи) виявляють рецептори до кальцитріолу (G. Verhave et al., 2010). Наявність цих рецепторів у тканинах свідчить про те, що гормон бере участь у регуляції діяльності відповідних структур. Послідовності нуклеотидів, відповідальних за зв'язування активованого рецептора вітаміну D, виявлено у більш ніж 200 генах. До продуктів генів,

безпосередньо регульованих VDR, належать чинники росту, гормони, медіатори запалення і регулятори кальцієвого обміну (M.H. de Borst et al., 2011).

Отже, на сьогодні з'ясовано, що кальцитріол як один з прадавніх представників суперсімейства стероїдних ядерних гормонів у людському організмі регулює широке коло процесів, серед яких, крім обміну кальцію і фосфору, клітинний ріст і диференціювання, гістогенез, реакції вродженого і адаптивного імунітету, вуглеводний обмін і, ймовірно, ще багато інших.

Компоненти метаболізму вітаміну D та VDR поєднуються, утворюючи ендокринну систему вітаміну D. Її функції полягають у генеруванні біологічних реакцій у більш ніж 40 тканинах-мішенях за рахунок регуляції VDR-транскрипції генів (геномний механізм) і швидких позагеномних реакцій, здійснюваних у процесі взаємодії з VDR, які локалізуються на поверхні низки клітин. За рахунок геномних і позагеномних механізмів D-ендокринна система бере участь у регуляції мінерального гомеостазу (насамперед в обміні кальцію і фосфору), концентрації електролітів й обміну енергії, пригнічує клітинну проліферацію та індукцію кінцевого диференціювання, інгібує ангіогенез, стимулює синтез інсуліну, пригнічує секрецію реніну та підвищує синтез кателіцидину в макрофагах (D.D. Bikle, 2010).

Значущість цієї ендокринної системи для здоров'я людини підтвердилася у багатьох епідеміологічних дослідженнях (J.K. Virtanen et al., 2011). Так, дефіцит вітаміну D у найрізноманітніших популяціях асоціюється зі зростанням загальної смертності. У дослідженні NHANES III (2008) за результатами аналізу даних понад 13 тис. учасників співвідношення ризиків смерті від будь-якої причини між верхнім і нижнім квартилями рівня вітаміну D у крові становило 1,26. Більше того, результати метааналізу рандомізованих клінічних досліджень демонструють достовірне зниження ризику смерті від будь-яких причин у хворих, що отримували лікування вітаміном D, на 7% (M.L. Melamed et al., 2008).

Можливість дістати такі результати шляхом простого, безпечного і недорогого втручання розглядається з оптимізмом. Крім того, розуміння механізмів цього позитивного впливу могло б виявитися дуже корисним у різних галузях медицини.

Аутоімунні захворювання — одна з основних причин інвалідності і смертності в промислово розвинутих країнах після онкологічних і серцево-судинних захворювань. Етіологія і патогенез більшості аутоімунних розладів залишаються нез'ясованими. На патогенез аутоімунної патології впливає велика кількість чинників, до яких віднедавна відносять і порушення обміну вітаміну D. Клінічні дослідження підтверджують, що вітамін D має важливе значення для модуляції

імунних відповідей при різних запальних та аутоімунних захворюваннях.

Виявлення VDR практично в усіх клітинах імунної системи, особливо антигенпрезентуючих клітинах (макрофагах і дендритних клітинах) і активованих T-клітинах, зробило необхідним дослідження вітаміну D як імуномодулятора (A. Maskawy, 2014). Крім того, відомо, що активація ядерного VDR впливає на транскрипцію, проліферацію і диференціювання клітин імунної системи.

Попри те що сучасні огляди припускають вплив низьких рівнів вітаміну D на розвиток аутоімунних захворювань, зв'язок між вітаміном D й аутоімунними тиреоїдними захворюваннями, до яких належать дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і аутоімунний тиреоїдит (АІТ), досі не встановлений.

Щитоподібна залоза (ЩЗ) — найбільший за розмірами ендокринний орган, одна з невід'ємних частин нейроімунно-ендокринної системи, інтегруюче значення якої проявляється на всіх етапах життя людини, починаючи з найбільш ранніх стадій ембріогенезу. Підвищення інтересу до проблеми тиреоїдної патології в останні роки пояснюється її зростаючою поширеністю серед населення України, високою частотою спричинюваною нею тимчасової і стійкої непрацездатності, що визначає соціальну значущість цих захворювань. У результаті прогресу теоретичної і практичної тиреоїдології уявлення про сутність захворювань ЩЗ зазнали істотних змін. Збільшення частоти патології ЩЗ зумовлене впливом несприятливих факторів довкілля, погіршенням загальної екологічної обстановки на тлі зниження імунологічного захисту організму. Радіаційний удар унаслідок Чорнобильської катастрофи вражав насамперед ЩЗ, що зумовлено масивним викидом радіоізотопів йоду. Нагромадження останніх саме в ЩЗ визначає їх «органотропність» як можливих і реальних патогенетичних чинників тиреоїдної патології в найближчі й віддалені терміни після опромінення. Як відомо, захворювання ЩЗ посідають одне з перших місць у структурі ендокринопатій, при цьому аутоімунна тиреоїдна патологія трапляється найчастіше серед аутоімунних захворювань. Поширеність аутоімунної тиреоїдної патології, включаючи АІТ, ДТЗ, післяпологовий тиреоїдит, оцінюється в 5% у загальній популяції (D.S. McLeod, D.S. Cooper, 2012).

В одному з останніх метааналізів було оцінено взаємозв'язок між рівнями вітаміну D й аутоімунними захворюваннями ЩЗ на підставі даних систематичних літературних оглядів. Були відібрані роботи, в яких оцінювали зв'язок між рівнями вітаміну D та аутоімунними тиреоїдними захворюваннями за базами даних PubMed, Embase, CENTRAL і China National Knowledge Infrastructure. Порівняно з групою контролю у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями ЩЗ відзначалися нижчі рівні й частіший



В.І. Паньків

дефіцит 25(OH)D. Крім того, аналіз підгруп показав, що ДТЗ і АІТ частіше траплялися у пацієнтів з низьким рівнем і дефіцитом 25(OH)D. Тому можна припустити, що недостатність 25(OH)D пов'язана з розвитком аутоімунних тиреоїдних захворювань (J. Wang et al., 2015).

У дослідженні E.E. Mazokopakis і співавт. (2015) було оцінено статус вітаміну D шляхом визначення рівня 25(OH)D у 218 пацієнтів (180 жінок і 38 чоловіків) з АІТ у стані еутиреозу, які проживають і працюють на острові Крит (Греція). Серед них дефіцит вітаміну D (<30 нг/мл) відзначався у 186 (85,3%) осіб. Пацієнтам з АІТ на тлі дефіциту вітаміну D призначали холекальциферол перорально в дозі 1200-4000 МО щоденно впродовж 4 міс. Результати дослідження показали наявність значущої зворотної кореляції між рівнями 25(OH)D і титром антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО). Крім того, рівні антитіл до ТПО були достовірно вищі серед хворих на АІТ з дефіцитом вітаміну D порівняно з пацієнтами з нормальним вмістом вітаміну D у сироватці крові. Додаткове призначення холекальциферолу сприяло зниженню на 20,3% рівня антитіл до ТПО.

У проведеному в Україні дослідженні (В.В. Поворознюк, І.В. Паньків, 2014) було визначено рівень 25(OH)D у 75 хворих (59 жінок і 16 чоловіків) на АІТ із явним і субклінічним гіпотиреозом. Відповідно до рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ₄) і вільного трийодтироніну (вТ₃) хворі на АІТ були розподілені на дві групи: субклінічний гіпотиреоз (підвищений рівень ТТГ за нормальних показників вТ₄ і вТ₃) і явний гіпотиреоз (підвищений рівень ТТГ за знижених показників вТ₄ і вТ₃). У таблиці 1 наведено показники рівня вітаміну D і функціонального стану ЩЗ у зазначених хворих. Рівень 25(OH)D у сироватці крові був достовірно нижчим при субклінічному (16,7±1,3 нг/мл) і явному гіпотиреозі (13,3±1,2 нг/мл) порівняно з контрольною групою (22,3±1,4 нг/мл; p<0,05). Рівень антитіл до ТПО був достовірно вищим у пацієнтів з АІТ порівняно з контрольною групою. Вміст 25(OH)D у крові перебував у позитивній кореляції з об'ємом ЩЗ і у зворотній — із рівнем антитіл до ТПО. Достовірна негативна кореляція також встановлена між вмістом у крові ТТГ і вітаміну D. Ці дані свідчать про потенційну роль вітаміну D у розвитку і прогресуванні гіпотиреозу.

Два механізми дають можливість пояснити низькі рівні вітаміну D у хворих на АІТ з гіпотиреозом: по-перше, низькі рівні вітаміну D можуть бути спричинені зниженою абсорбцією вітаміну D з кишечника, по-друге, організм

Продовження на стор. 28.

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Клінічні аспекти недостатності та дефіциту вітаміну D у тиреоїдології

Продовження. Початок на стор. 27.

належним чином не активує вітамін D (G. Effraimidis et al., 2012).

У ході подальшого дослідження (В.В. Поворознюк, І.В. Паньків, 2015) було встановлено взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D та аутоімунною патологією ЩЗ. В одномоментному дослідженні обстежено 119 осіб: 62 хворі з аутоімунною тиреоїдною патологією (ДТЗ та АІТ), 32 хворі без аутоімунної тиреоїдної патології (дифузний вузловий нетоксичний зоб) і 25 здорових осіб. Підтвердженням аутоімунної патології ЩЗ була наявність ДТЗ або АІТ з підвищеними титрами антитіл до ТПО і/або до рецептора ТТГ. Дефіцит вітаміну D встановлено у 82,9% (78/94) пацієнтів із захворюваннями ЩЗ різного генезу. Водночас серед осіб контрольної групи цей показник становив 64% (16/25). При цьому серед хворих з аутоімунною патологією ЩЗ частота дефіциту вітаміну D сягала 88,7% (55/62). Найчастіше дефіцит вітаміну D спостерігався у хворих на АІТ – у 94,1% (32/34). Серед хворих на ДТЗ дефіцит вітаміну D зафіксовано у 82,1% (23/28). Частота дефіциту вітаміну D показана на рисунку 1. Наявність антитиреоїдних антитіл достовірно частіше спостерігалася у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D, ніж в осіб з нормальним вмістом вітаміну D у крові (70,5 проти 43,8%; $p<0,05$).

Автори також встановили безпосередній зв'язок між рівнями ТТГ і забезпеченням організму вітаміном D. Так, рівень ТТГ при АІТ становив 7,8 мМО/л за умов дефіциту вітаміну D (<20 нг/мл) і 3,4 мМО/л – за умов адекватного забезпечення вітаміном D. У хворих на ДТЗ відповідні показники ТТГ становили 0,07 мМО/л за вмісту вітаміну D <20 нг/мл і 2,9 мМО/л – за вмісту вітаміну D >20 нг/мл. У пацієнтів без

аутоімунної тиреоїдної патології не спостерігали залежність між рівнями ТТГ і вмістом вітаміну D у крові. При цьому не встановлено кореляції між рівнем $вT_4$ і забезпеченням організму вітаміном D у всіх обстежених.

Отримані результати щодо ролі вітаміну D у патогенезі аутоімунних захворювань ЩЗ указують на доцільність проведення скринінгу вмісту вітаміну D у крові пацієнтів з такою патологією.

Взаємозв'язок між цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та аутоімунною патологією ЩЗ залишається предметом дискусій. В окремих публікаціях указано на відсутність прямих асоціацій між ними (P.S. George et al., 2012), однак в інших дослідженнях встановлено збільшення частоти аутоімунних тиреоїдних розладів у хворих на ЦД 2 типу (J.J. Doez, P. Iglesias, 2012). В українському дослідженні (І.В. Паньків, 2015) вивчали взаємозв'язок між ЦД 2 типу й аутоімунною патологією ЩЗ на тлі дефіциту вітаміну D. Спостереженням було охоплено 67 хворих на ЦД 2 типу і 60 осіб контрольної групи (без порушень вуглеводного обміну). Середня тривалість ЦД 2 типу становила $8,2\pm1,4$ року, рівень глікованого гемоглобіну – $7,3\pm0,7\%$. Пацієнти з ЦД 2 типу мали достовірно більшу масу тіла, менший вміст вітаміну D у крові й вищий титр антитіл до ТПО порівняно з контрольною групою (табл. 2). Частота тиреоїдних аутоімунних розладів була вдвічі більшою у пацієнтів із ЦД 2 типу. Частота дефіциту вітаміну D була достовірно більшою серед хворих на ЦД 2 типу (88,1%) порівняно з контрольною групою. Рівні вітаміну D та показники аутоімунних тиреоїдних розладів в обстежених осіб наведено на рисунку 2. Багатофакторний логістичний регресійний аналіз показників віку, статі, індексу

Таблиця 1. Показники функціонального стану ЩЗ, титру антитіл до ТПО і вітаміну D у крові хворих на гіпотиреоз (В.В. Поворознюк, І.В. Паньків, 2014)				
Показники	Субклінічний гіпотиреоз, n=21	Явний гіпотиреоз, n=54	Контрольна група, n=25	p
ТТГ, мкОд/мл	$6,80\pm1,84^*$	$11,38\pm2,16^*$	$2,11\pm0,37$	$<0,05$
$вT_4$, пмоль/л	$10,39\pm0,92$	$6,56\pm0,82^*$	$12,42\pm0,88$	$<0,05$
Антитіла до ТПО, Од/мл	$312,83\pm31,96^*$	$546,29\pm9,81^*$	$19,54\pm1,36$	$<0,05$
25(OH)D, нг/мл	$16,7\pm1,3^*$	$13,3\pm1,2^*$	$22,3\pm1,4$	$<0,05$

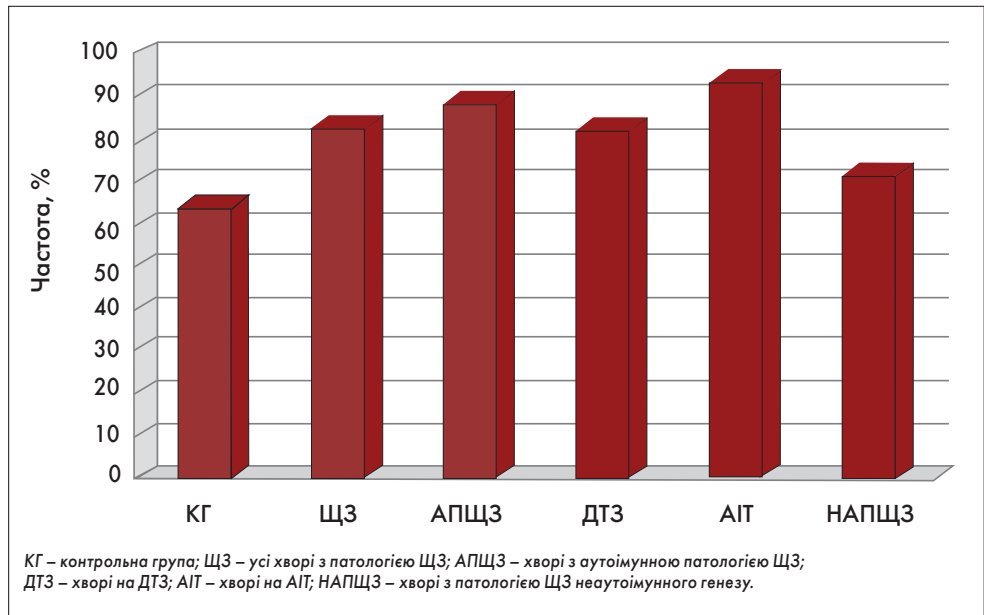


Рис. 1. Частота дефіциту вітаміну D у пацієнтів із тиреоїдною патологією порівняно з контрольною групою (В.В. Поворознюк, І.В. Паньків, 2015)

Таблиця 2. Частота аутоімунних розладів ЩЗ у хворих на ЦД 2 типу (І.В. Паньків, 2015)			
Показники	Група ЦД 2 типу	Контрольна група	p
Кількість хворих, осіб	67	60	
Стать (чол./жін.)	26/41	23/37	$>0,05$
Вік хворих, років	$61,2\pm3,7$	$57,9\pm3,1$	$>0,05$
25(OH)D, нг/мл	$16,2\pm2,3$	$24,1\pm2,9$	$<0,05$
Частота дефіциту вітаміну D, n (%)	59 (88,1)	48 (80)	$<0,05$
ІМТ, кг/м ²	$31,8\pm1,4$	$26,7\pm1,2$	$<0,05$
ТТГ, мМО/л	$2,81\pm0,26$	$2,16\pm0,18$	$>0,05$
Частота аутоімунних розладів ЩЗ, n (%)	21 (31,3)	9 (15)	$<0,001$
Титр антитіл до ТПО, МО/мл	$83,7\pm8,1$	$39,6\pm7,3$	$<0,001$

Примітка. Достовірність відмінностей при $p<0,05$.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика функціонального стану ЩЗ і титру антитіл до ТПО в процесі лікування холекальциферолом (І.В. Паньків, 2016)			
Параметри	Основна група, n=26	Контрольна група, n=26	p
Вік, роки	$39,3\pm6,2$	$38,4\pm6,8$	$>0,05$
Стать (чол./жін.)	4/22	6/20	$>0,05$
ІМТ, кг/м ²	$27,4\pm3,7$	$28,1\pm3,9$	$>0,05$
До лікування			
ТТГ, мМО/л*	7,2 (41,5)	7,4 (42,6)	$>0,05$
$вT_4$, пмоль/л	$10,9\pm3,8$	$11,1\pm4,2$	$>0,05$
Титр антитіл до ТПО, МО/мл	$639,1\pm127,2$	$582,3\pm114,7$	$>0,05$
25(OH)D, нг/мл*	16,2 (72,5)	17,8 (64,9)	$>0,05$
Паратгормон, нг/мл	$42,7\pm9,1$	$39,2\pm8,5$	$>0,05$
Після лікування (через 12 тиж)			
ТТГ, мМО/л	$3,4\pm1,6$	$3,6\pm1,7$	$>0,05$
$вT_4$, пмоль/л	$16,3\pm2,1$	$16,1\pm1,9$	$>0,05$
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)	$<0,001$
Паратгормон, нг/мл*	26,4 (41)	36,7 (73)	$<0,05$

Примітки. Дані подані як середнє $\pm$ SD; *Дані подані як медіана; показник p розрахований за допомогою U-тесту Манна-Уїтні; достовірність відмінностей при $p<0,05$.

маси тіла (ІМТ) показав, що наявність ЦД 2 типу (відносний ризик, ВР 2,69; 95% довірчий інтервал, ДІ 1,24-5,35) і рівень вітаміну D (ВР 1,44; 95% ДІ 1,02-1,69) достовірно асоційовані з наявністю аутоімунних процесів у ЩЗ.

Результати інтерпретації даних аналізу в клінічних термінах показують, що зниження рівня вітаміну D на одну одиницю в осіб із ЦД 2 типу асоціюється із збільшенням майже на 25% частоти виникнення аутоімунних процесів у ЩЗ. Тому можна припустити наявність взаємозв'язку між вмістом вітаміну D у крові і виникненням аутоімунних процесів у ЩЗ на тлі ЦД 2 типу. Отримані авторами результати підтверджують такі припущення. По-перше, асоціація між аутоімунним процесами в ЩЗ і ЦД 2 типу встановлена на підставі даних про те, що в осіб із ЦД 2 типу істотно зростає ризик виникнення аутоімунних тиреоїдних розладів порівняно із здоровими особами. По-друге, рівні вітаміну D достовірно асоційовані з наявністю антитиреоїдних антитіл в осіб з ЦД 2 типу, але не з показниками контрольної групи. По-третє, встановлено, що нижчий рівень вітаміну D у крові пов'язаний зі збільшенням частоти виявлення антитіл до ТПО у хворих на ЦД 2 типу.

Нещодавно було проведено дослідження вмісту вітаміну D у крові, а також його можливого впливу на перебіг захворювання у 57 пацієток із ДТЗ (І.В. Паньків, 2015). Обстежених розподілили на дві групи залежно від стану компенсації тиреотоксикозу. Першу

групу було сформовано з 23 жінок із ДТЗ у стані тривалої (понад 6-9 міс) компенсації тиреотоксикозу. До другої групи увійшли 34 пацієнтки в стані декомпенсації ДТЗ. Тривалість захворювання в обох групах не відрізнялася і становила від 6 міс до 3 років. Протягом того самого періоду були обстежені 25 практично здорових жінок без порушення функції ЩЗ і без підвищених титрів антитіл до рецептора ТТГ. Пацієнтки із ДТЗ не відрізнялися за віком і тривалістю захворювання. Водночас у жінок у стані декомпенсації тиреотоксикозу спостерігався знижений рівень ТТГ ($0,008\pm0,003$ мМО/л) і підвищений рівень $вT_4$ ($2,27\pm0,39$ нг/дл) порівняно з обстеженими особами двох інших груп. Крім того, в жінок з некомпенсованим тиреотоксикозом спостерігався достовірно вищий рівень антитіл до рецептора ТТГ ($11,8\pm2,3$ МО/л).

У ході дослідження встановлено, що вміст вітаміну D у крові виявився достовірно нижчим у пацієток із ДТЗ у стані декомпенсації на час обстеження порівняно з групою жінок із ДТЗ у стані стабільної компенсації тиреотоксикозу і контрольною групою. При цьому не встановлено достовірних відмінностей між рівнем вітаміну D у жінок із ДТЗ у стані компенсації і контрольною групою. Результати кореляційного аналізу свідчать про наявність у пацієток із ДТЗ у стані декомпенсації тиреотоксикозу значущого зворотного зв'язку між вмістом вітаміну D і рівнем антитіл до рецептора ТТГ у крові ($r=-0,47$; $p<0,05$).

Отримані результати вказують на асоціацію між дефіцитом вітаміну D і тиреоїдною дисфункцією, спричиненою аутоімунним процесом. Низький рівень вітаміну D, можливо, є первинним феноменом, залученим до патогенезу хвороби. З іншого боку, він може бути наслідком такої патології. Низький вміст вітаміну D у крові при інших аутоімунних хворобах можна пояснити мальабсорбцією (наприклад, при розсіяному склерозі) або відсутністю інсоляції через ураження шкіри (наприклад, при дерматоміозиті). Однак хворі з підвищеною функцією ЩЗ у більшості випадків не страждають на захворювання шкіри чи мальабсорбцію. Можливим поясненням низького вмісту вітаміну D у крові може бути пришвидшений кістковий метаболізм при гіпертиреозі, що призводить до підвищеного рівня кальцію і негативного зворотного зв'язку із вмістом паратгормона і синтезом 1,25(ОН)2D3. Тому потрібні подальші дослідження для встановлення первинної ролі дефіциту вітаміну D у патогенезі аутоімунних захворювань ЩЗ, однак результати досліджень вказують, що низький рівень вітаміну D може впливати на клінічний перебіг ДТЗ.

Ще в одному дослідженні (І.В. Паньків, 2016) було вивчено ефективність додаткового призначення холекальциферолу з метою нормалізації рівня 25(ОН)D у сироватці крові та зниження титру антитіл до ТПО у хворих на АІТ. Холекальциферол у дозі до 4000 МО/добу (до 28 000 МО/тиж) отримували 26 пацієнтів. Обстеження проводили на початку і наприкінці 12-тижневого лікування. Позитивним результатом лікування вважали зниження титру антитіл до ТПО принаймні на 25%. У всіх пацієнтів відзначався дефіцит вітаміну D (вміст 25(ОН)D у сироватці крові <20 нг/мл), а рівень антитіл до ТПО перевищував 102 МО/мл. При цьому найвищі титри антитіл до ТПО спостерігали в пацієнтів з більш низькими показниками 25(ОН)D. На тлі терапії впродовж 3 міс не спостерігалось жодних несприятливих ефектів і відмови хворих від лікування. Після лікування зафіксовано достовірну різницю в титрах антитіл до ТПО у пацієнтів з АІТ порівняно з контрольною групою. Відсоток змін медіани титру антитіл до ТПО становили -48,1% у групі лікування і -11,2% — у контрольній групі (p=0,032). Загалом зменшення титру антитіл до ТПО на 25% і більше досягнуто у 73,1% пацієнтів основної групи і у 23,1% пацієнтів контрольної групи (p=0,025). Призначення препарату вітаміну D привело до достовірного підвищення вмісту 25(ОН)D у сироватці крові (табл. 3). Це одне з перших досліджень, яке демонструє ефективність призначення вітаміну D у терапевтичних дозах хворим на АІТ з достовірним зниженням титру антитіл до ТПО.

Як бачимо, роль вітаміну D виходить далеко за межі кісткового метаболізму. Вітамін D належить до одного з найголовніших чинників розвитку життя на планеті і людської еволюції (The Scientific Advisory Committee on Nutrition — SACN, 2016). Шкіра є ключовим органом людського організму: вона є місцем синтезу цього вітаміну і тканиною-мішенню для біологічно активних метаболітів вітаміну D. Сьогодні інтенсивно вивчається роль вітаміну D не лише в регуляції рівня кальцію, а й у патогенезі хронічного системного запалення, порушенні чутливості тканин до інсуліну. З'являється дедалі більше доказів його потенційної ролі в профілактиці різних хронічних неінфекційних захворювань — від онкологічних до серцево-судинних, аутоімунних і метаболічних розладів. Установлено, що адекватний вміст вітаміну D у крові здатний знижувати ризик розвитку ЦД 2 типу, ожиріння, а також аутоімунної деструкції β-клітин підшлункової залози і деяких кардіометаболічних чинників ризику і серцево-судинних захворювань (ССЗ) (D. Dutta et al., 2014). Препарати вітаміну D у найближчому майбутньому можуть стати додатковими і необхідними компонентами корекції інсулінорезистентності, хронічного запалення, а також профілактики порушень вуглеводного обміну і ССЗ (F. D'Aurizio et al., 2015). Нові настанови директиви Public Health England рекомендують достатнє вживання вітаміну D кожним мешканцем Великої Британії для забезпечення нормального стану кістково-м'язової системи.

Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що значна частина населення різних країн і континентів страждає від D-гіповітамінозу, але через відсутність клінічних симптомів і незацікавленість лікарів більшість цих випадків залишаються без належної уваги. Необхідно враховувати, що навіть клінічно не виражений D-гіповітаміноз може сприяти розвитку вищезгаданих імунологічних розладів, підвищенню сприйнятливості до багатьох захворювань і пухлинного переродження клітин різних органів і тканин. Оскільки в географічних умовах України поширеність D-гіповітамінозу є високою, його виявлення, профілактика і лікування мають надзвичайне значення для здоров'я нашого населення.

Слід згадати, що радянська система охорони здоров'я приділяла цій важливій проблемі велику увагу, і було нагромаджено значний досвід з її розв'язання, принаймні в дитячого населення. Сьогодні необхідно враховувати попередні досягнення і, крім того, задіяти нові сучасні можливості, знання і технології. Слід створювати програми епідеміологічних, клінічних, експериментальних досліджень, проводити скринінг рівня

вітаміну D у крові для виявлення D-гіповітамінозу, впроваджувати нові, досконаліші препарати вітаміну D для перорального застосування.

Оскільки на сьогодні доведено позитивний вплив оптимального рівня 25(ОН) D у сироватці крові як у дітей, так і в дорослих, доцільно підтримувати його для здорової популяції в межах 30-50 нг/мл згідно з Методичними рекомендаціями для країн Центральної Європи (2013). Роль дефіциту та недостатності вітаміну D у порушеннях регуляції багатьох систем організму людини та розвитку різних патологічних станів обґрунтовує доцільність ширшого використання методів корекції статусу вітаміну D. Попри необхідність проведення масштабних рандомізованих клінічних випробувань для визначення схем використання препаратів вітаміну D, уже зараз не викликає сумніву той факт, що нормалізація рівня 25(ОН)D у сироватці крові потрібна на всіх вікових етапах онтогенезу.

Література

1. Поворознюк В.В. Фактичне харчування, вітамін D-дефіцит та мінеральна щільність кісткової тканини у дорослого населення різних регіонів України / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька, Ф.В. Климовицький, О.В. Сиенький // Травма. — 2012. — № 4. — С. 12-16.
2. Thacher T.D. Vitamin D Insufficiency / T.D. Thacher, B.L. Clarke // Mayo Clin Proc. — 2011. — Vol. 86, № 1. — P. 50-60.
3. Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari et al. // J. Clin Endocrinol Metab. — 2011. — Vol. 96. — P. 1911-1930.
4. Vitamin D and cardiovascular disease / K. Kienreich, A. Tomaschitz, N. Verheyen et al. // Nutrients. — 2013. — Vol. 5 (8). — P. 3005-3021. doi: 10.3390/nu5083005.
5. Ginde A.A. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004 / A.A. Ginde, M.C. Liu, C.A. Camargo // Arch Intern Med. — 2009. — Vol. 169 (6). — P. 626-632.
6. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States / B. Schutteker, R. Jorde, A. Peasey et al. // BMJ. — 2014. — Vol. 348.
7. Krieger M.A. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease? A systematic review / M.A. Krieger, J.A. Manson, K.H. Costenbader // Semin. Arthritis Rheum. — 2011. — Vol. 40 (6). — P. 512-531.
8. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів України / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька, В.Я. Муц, О.А. Вдовина // Біль. Суглоби. Хребет. — 2011. — № 4 (04). — С. 3-8.
9. Комісаренко Ю.І. Корекція вітаміном D порушень метаболічних процесів у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів / Ю.І. Комісаренко // Ukrainian Biochemical Journal. — 2014. — Т. 86, № 1. — С. 111-116.
10. Clinical research of serum vitamin D in early Graves' disease. / Y.-B. Li, X.-H. Xue, S.-W. Liu et al. // Chin. Rem. Clin. — 2014. — Vol. 14. — P. 242-243.
11. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms (FokI and BsmI) and osteoporosis: a systematic review / Z. Mohammadi, F. Fayyazbakhsh, M. Ebrahimi et al. // J Diabetes Metab Disord. — 2014. — Vol. 13. doi: 10.1186/s40200-014-0098-x; 98.
12. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari et al. // J Clin Endocrinol Metab. — 2011. — Vol. 96. — P. 1911-1930.
13. Роль вітаміну D в патогенезі хронічних неінфекційних захворювань / Л.В. Егштан, Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачова, Д.А. Каштанова // Остеопороз і остеопатія. — 2014. — № 3. — С. 27-30.
14. Yin K. Vitamin D and inflammatory diseases / K. Yin, D.K. Agrawal // Journal of Inflammation Research. — 2014. — Vol. 7. — P. 69-87.
15. Quercfeld U. Vitamin D and inflammation / U. Quercfeld // Pediatr Nephrol. — 2013. — Vol. 28. — P. 605-610.
16. Holick M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // N Engl J Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 266-281.
17. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / За редакцією проф. В.В. Поворознюка, проф. П. Плудовські. — Донецьк: Видавель Заславський О.Ю., 2014. — 262 с.
18. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. / J. Hilger, A. Friedel, R. Herr et al. // Br J Nutr. — 2014. — Vol. 111. — P. 23-45.
19. Rosen C.J. Clinical practice. Vitamin D insufficiency / C.J. Rosen // N Engl J Med. — 2011. — Vol. 364. — P. 248-254.
20. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease / T. Wang, M. Pencina, S. Booth et al. // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 503-511.
21. Vaidya A. Vitamin D and cardio-metabolic disease / A. Vaidya // Metabolism. — 2013. — Vol. 62. — P. 1697-1699.
22. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. / J. Wang, S. Li, G. Chen et al. // Nutrients. — 2015. — Vol. 7. — P. 2485-2498.
23. Паньків В.І. Практична тиреоїдологія / В.І. Паньків. — Донецьк: Видавель Заславський О.Ю., 2011. — 224 с.
24. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. / T. Yasuda, Y. Okamoto, N. Hamada et al. // Endocrine. — 2012. — Vol. 42 (3). — P. 739-741.

25. Zhang H. Low vitamin D status is associated with increased thyrotropin-receptor antibody titer in Graves' disease. / H. Zhang, L. Liang, Z. Xie // Endocr Pract. — 2015. — Vol. 21. — P. 258-263.
26. Герасименко Л.В. Изменения костной ткани и их возрастные различия у женщин, больных диффузным токсическим зобом / Л.В. Герасименко // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2015. — № 72 (8). — С. 107-112.
27. Анварова Ш.С. К оценке состояния костной ткани у женщин, больных тиреотоксикозом, в условиях йодного дефицита / Ш.С. Анварова, Н.Ф. Ниязова // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. — 2010. — Т. 53, № 11. — С. 889-892.
28. Методичні рекомендації з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику / P. Piudowski, E. Karczmarewicz, M. Bayer et al. // Боль. Суставы. Позвоночник. — 2013. — № 3 (11). — С. 2-7.
29. Molecular mechanisms of vitamin D action / M.R. Haussler, G.K. Whitfield, I. Kaneko et al. // Calcif Tissue Int. — 2013. — Vol. 92 (2). — P. 77-98.
30. Non-classical mechanisms of transcriptional regulation by the vitamin D receptor: insights into calcium homeostasis, immune system regulation and cancer chemoprevention / V. Dimitrov, R. Salehi-Tabar, B.S. An, J.H. White // J Steroid Biochem Mol Biol. — 2014. — Vol. 144. — P. 74-80.
31. Pleiotropic activities of vitamin D receptors — adequate activation for multiple health outcomes / J.W. Ryan, P.H. Anderson, H.A. Morris // Clin Biochem Rev. — 2015. — Vol. 36 (2). — P. 53-61.
32. DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe // BMJ. — 2010. — Vol. 340. — P. 5463-5472.
33. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials / L. Rejman, A. Avenell, T. Masud et al. // J Clin Endocrinol Metab. — 2012. — Vol. 97 (8). — P. 2670-2681.
34. Vitamin D: modulator of the immune system. / F. Baeke, T. Takiishi, H. Korf [et al.] // Curr. Opin Pharmacol. — 2010. — Vol. 10 (4). — P. 482-496.
35. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. / G. Tamer, S. Arik, I. Tamer, D. Coksert // Thyroid. — 2011. — Vol. 21 (8). — P. 891-896.
36. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. / S. Kivity, N. Agmon-Levin, M. Zisapli et al. // Cell Mol Immunol. — 2011. — Vol. 8 (3). — P. 243-247.
37. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indian: a community — based survey. / R. Goswami, K. Raman, G. Nandita et al. // British Journal of Nutrition. — 2009. — Vol. 102. — P. 382-386.
38. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. / G. Effraimidis, K. Badenhoop, J.G. Tijssen, W.M. Wiersinga // Eur. J. Endocrinol. — 2012. — Vol. 167 (1). — P. 43-48.
39. Bizzaro G. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions / G. Bizzaro, Y. Shoenfeld // Immunol Res. — 2015. — Vol. 61 (1-2). — P. 46-52.
40. Vitamin D and thyroid disease: to D or not to D? / G. Muscogiuri, G. Tirabassi, G. Bizzaro et al. // Eur J Clin Nutr. — 2015. — Vol. 69 (3). — P. 291-296.
41. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases / S. Kivity, N. Agmon-Levin, M. Zisapli et al. // Cell Mol Immunol. — 2011. — Vol. 8 (3). — P. 243-247.
42. Diez J.J. An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with Type 2 diabetes. / J.J. Diez, P. Iglesias // Diabetic Medicine. — 2012. — Vol. 29 (12). — P. 1510-1514.
43. Duntas L.H. The interface between thyroid and diabetes mellitus. / L.H. Duntas, J. Orgiazzi, G. Brabant // Clinical Endocrinology. — 2011. — Vol. 75 (1). — P. 1-9.
44. Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D у населенні України та чинники ризику його розвитку / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька // Репродуктивна ендокринологія. — 2013. — № 5 (13). — С. 7-13.
45. Vitamin D and Health // The Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) 2016.
46. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement / C.J. Rosen, J.S. Adams, D.D. Bikle et al. // Endocr Rev. — 2012. — Vol. 33. — P. 456-492.
47. Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation / D. Dutta, S.A. Mondal, S. Choudhuri et al. // Diabetes Res Clin Pract. — 2014. — Vol. 103. — P. 18-23.
48. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? / F. D'Aurizio, D. Villalta, P. Metus et al. // Autoimmun Rev. — 2015. — Vol. 14 (5). — P. 363-369.
49. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease / J. Wang, S. Li, G. Chen et al. // Nutrients. — 2015. — Vol. 7. — P. 2485-2498.
50. Low levels of serum Vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women / Y.M. Choi, W.G. Kim, T.Y. Kim et al. // Thyroid. — 2014. — Vol. 24. — P. 655-661.
51. Mazdopakis E.E., Papadomanolaki M.G., Tsekouras K.C. et al. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? // Hell J Nucl Med. — 2015. — Vol. 18 (3). — P. 222-227.
52. Поворознюк В.В. Вміст вітаміну D у хворих на аутоімунний тиреоїдит із зниженою функцією щитоподібної залози / В.В. Поворознюк, І.В. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2014. — № 5 (61). — С. 27-30.
53. Паньків І.В. Взаємозв'язок дефіциту вітаміну D та аутоімунної патології щитоподібної залози / І.В. Паньків // Буковинський медичний вісник. — 2015. — Т. 19. — № 4 (76). — С. 132-136.
54. Паньків І.В. Вплив призначення вітаміну D на рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази у хворих на гіпотиреоз аутоімунного генезу / І.В. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2016. — № 5 (77). — С. 78-82.

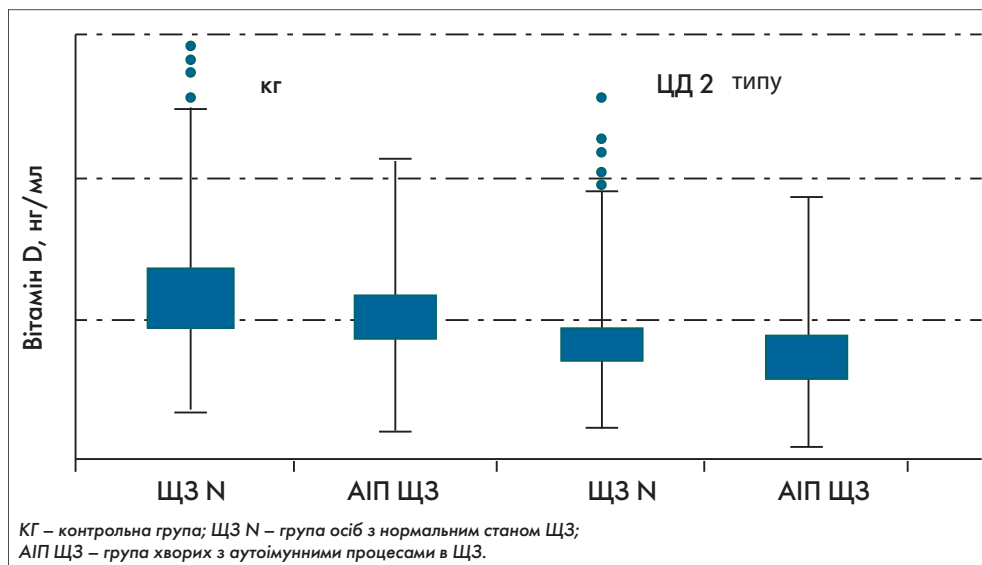


Рис. 2. Аналіз вмісту вітаміну D у крові в різних групах обстежених залежно від наявності тиреоїдної аутоімунної патології (І.В. Паньків, 2015)

Йод і селен у фізіології та патології щитоподібної залози

Загальновідомо, що йод надзвичайно важливий для повноцінного функціонування щитоподібної залози (ЩЗ), а надлишок або брак цього мікроелемента тісно пов'язані з формуванням низки патологічних станів. Водночас дані численних фундаментальних досліджень із біохімії, фармакології та клінічної медицини дають підстави стверджувати, що у профілактиці й терапії йододефіцитних станів необхідно враховувати нерозривний зв'язок метаболізму йоду з метаболізмом інших мікроелементів, насамперед селену як основного молекулярного синергіста йоду.

Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та ЮНІСЕФ добова потреба в йоді у дітей віком до 2 років становить 90 мкг, 2-12 років – 120 мкг, старше 12 років і дорослих – 150 мкг, вагітних – 250 мкг на добу. При цьому безпечною вважається добова доза йоду до 500 мкг (у США – до 1000 мкг, в Японії – до 1500 мкг). Від ступеня насиченості організму людини йодом залежить, як функціонуватиме ЩЗ. Патологічний вплив дефіциту цього мікроелемента на ЩЗ зумовлений пригніченням синтезу тиреоїдних гормонів (ТГ), що, у свою чергу, призводить до підвищення

рівня тиреотропного гормону (ТТГ), тривала стимуляція якого здатна посилити негативний вплив на тиреоцити перекису водню. В осередку некрозу, який розвивається під дією надлишку перекису, макрофаги продукують і вивільняють надлишок трансформуючого ростового фактора β (ТРФ- β), що призводить до проліферації фібробластів, зниження репаративних можливостей тканини ЩЗ та формування її фіброзу – основи для доброякісних та злоякісних новоутворень (Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко, 2017). Крім того, в умовах дефіциту йоду порушується функція ЩЗ і може розвинути

гіпотиреоз – пригнічення функції ЩЗ при зниженні синтезу ТГ (мало сировини (йоду) – мало гормонів) або тиреотоксикоз – підвищення функції залози при автономному неконтрольованому синтезі ТГ в її вузлах і тиреотоксичних аденомах. Закономірним наслідком декомпенсованого дефіциту йоду є формування багатовузлового токсичного зоба. Отже, що гірший компенсований дефіцит йоду і що менша концентрація йоду в ЩЗ, то вищий ризик розвитку дифузного й вузлового зоба і порушення функції залози. Особливо небезпечний дефіцит йоду для дітей та вагітних жінок.

Надлишок йоду в організмі лікарі називають йодизмом. Характерними проявами цього стану вважають головний біль, гнійничкові висипання на шкірі, набряки, нудоту, блювання, кон'юнктивіт, запалення слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, гарячковий стан, болі у суглобах, проноси. Сьогодні надлишок йоду також вважають чинником ризику розвитку аутоімунного захворювання ЩЗ. Ця інформація лякає сучасних лікарів, адже досить важко призначити пацієнту йодовмісний засіб із «ювелірною» точністю. Проте, надлишок йоду в організмі – це дуже нечаста клінічна ситуація, особливо якщо мова йде про ендемічні регіони, до яких, як відомо, належить і Україна.

На практиці практично неможливо досягти стану йодизму, якщо призначити пацієнту препарати йоду. Проте в чому ж небезпека йодизму? Сучасні дослідження показали, що надлишок йоду викликає ушкодження ЩЗ шляхом генерування активних форм кисню, що призводить до передчасного ушкодження і запрограмованої загибелі клітин у тканинах ЩЗ. Ці переобтяжені йодом клітини потім виділяють небезпечні молекули, які активують аутоімунний процес у людини.

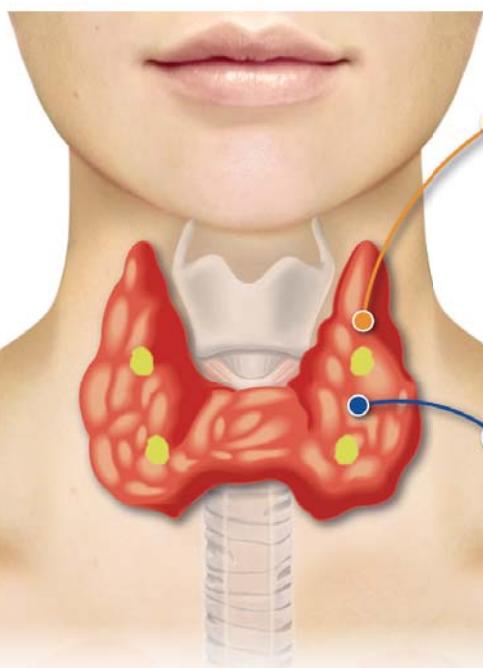
Водночас дослідження показали, що достатній рівень селену запобігає пошкодженню клітин активними формами кисню (наприклад, H_2O_2). Загалом селен відіграє важливу роль у функціонуванні ЩЗ, яка містить його в найвищій, порівняно з іншими органами, концентрації. Норма добового вживання селену, згідно з рекомендаціями ВООЗ, для дорослих становить 50-200 мкг. Загальний уміст селену в організмі дорівнює 10-20 мг, при цьому 80% мікроелемента присутні у вигляді селеноцистеїну. Мікроелемент не синтезується в організмі людини, а отже, має надходити з їжею. Селен міститься у жирах тваринного походження, яйцях, м'ясних продуктах, рибі, молюсках, капусті, шпинаті, часнику, проростках пшениці, насінні соняшника, коричневому рисі. Дефіцит селену в жінок може призводити до непліддя, невиношування вагітності, синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода, прееклампсії та еклампсії (М.Р. Rayman et al., 2017), вроджених аномалій плода та вад його розвитку. У новонароджених селенодефіцит спричиняє психомоторні розлади, у дітей та підлітків – зоб, ювенільний гіпотиреоз, порушення інтелекту, відставання у фізичному розвитку, в дорослих – зоб, гіпотиреоз, порушення інтелекту, йодіндукований тиреотоксикоз.

Селен є складовою системи глутатіонпероксидази – тіоредоксинредуктази (GPx/TRx) (J.L. Farber, M.E. Kyle, J.B. Coleman, 1990). Система GPx/TRx задіяна в антиоксидантному захисті організму, регуляції таких процесів, як клітинна проліферація, диференціювання, транскрипція генів, репарація ДНК і апоптоз (L.V. Papp, J. Lu, A. Holmgren, K.K. Khanna, 2007; T. Tamura, T.C. Stadtman, 1996).

Глутатіонпероксидаза (GPx) – селенозалежний фермент, і її активність прямо залежить від вмісту селену в крові. У ЩЗ експресовані декілька GPx: GPx1 (або целюлярна глутатіонпероксидаза, cGPx) – найважливіший антиоксидантний фермент в організмі людини; GPx3 (плазмозна, або позаклітинна,

ЙоСен®

для здоров'я щитовидки
краще **ЙОД** та **СЕЛЕН**



ЙОД:
«сировина»
для синтезу
гормонів

СЕЛЕН:
антиоксидантний
захист клітин
щитоподібної
залози;
важливий для
метаболізму
тиреоїдних
гормонів

Для дітей
від 3 до 11 років

Для дітей
старше 12 років
та дорослих

Для вагітних
та жінок,
що годують груддю



I
90 мкг

Se
25 мкг

I
150 мкг

Se
75 мкг

I
200 мкг

Se
30 мкг

OMNIFARMA

02140, Україна, Київ, вул О. Мишуги 10.
Тел: + 38 044 377-51-15 (14,16)

глутатіонпероксидаза, GPX-P), функція якої полягає в детоксикації H₂O₂; GPx4 (або фосфоліпідглутатіонпероксидаза, PHGPx), що захищає клітини від перекисного окиснення мембранних ліпідів. Інактивація цього ферменту призводить до накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів та апоптозу клітин.

Тіоредоксинредуктаза (TRx, TRx1) відіграє важливу роль у регуляції клітинного окисно-відновного балансу і сприяє зменшенню шкоди, заподіяної активними формами кисню, що генеруються шляхом окисного фосфорилування у мітохондріях.

Селенопротеїни посідають особливе місце у процесі йодування, а інтратиреоїдний уміст селену сприяє активності цього процесу. Крім того, системи GPx і каталази перебувають під захистом тіолспецифічного антиоксиданту (TCA), який модулює H₂O₂-опосередковані реакції. Продукція TCA контролюється ТТГ, хоча точних механізмів, за якими ТТГ регулює експресію гена TCA на транскрипційному рівні, поки що не встановлено.

Селенопротеїн Р (SelP, міститься у плазмі) здатний приєднуватися до епітеліальних клітин судин, таким чином захищаючи їх від токсичного впливу вільних радикалів. Високий вміст селену в SelP передбачає, що останній залучається до міжклітинного транспортування або зберігання цього мікроелемента.

Зрозуміло, що дефіцит селену призводить до зниження активності селенопротеїнів та антиоксидантного захисту ЩЗ, унаслідок чого зростають цитотоксична дія H₂O₂ на тканину ЩЗ й активність тиреопероксидази (ТПО) у ЩЗ. Це, зі свого боку, може зумовити розвиток аутоімунних тиреопатій, що було продемонстровано у ході багатьох досліджень.

Дефіцит селену асоціюється з такими патологічними змінами ЩЗ, як збільшення її об'єму, порушення ехогенності, виникнення вузлових або колоїдних утворень, лімфоїдна інфільтрація, а додатковий прийом селену у фізіологічних

дозах (до 75 мкг/добу) протягом 6-12 міс, за даними деяких авторів, сприяє пригніченню аутоімунного процесу, про що свідчить достовірне зниження титру антитіл до тиропероксидази тиреоцитів (АТПО), а також поліпшення ехогенної структури ЩЗ за даними ультразвукового дослідження (УЗД). Результати двох метааналізів також підтвердили роль селену в зниженні рівня АТПО й поліпшенні перебігу аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) (Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко, 2017). Сьогодні більшість фахівців розцінюють селен як важливу складову схеми успішного лікування та профілактики тиреопатій, пов'язаних із дефіцитом йоду (J. Kohrle, 2000; O. Turker et al., 2006). Одночасний прийом йоду і селену дозволяє забезпечити пацієнта від ризику розвитку АІТ (Паньків В.І., 2016) і рекомендований Європейською тиреоїдною асоціацією (European Thyroid Association) з метою повноцінної йодопрофілактики в умовах природного дефіциту йоду. Додатковий прийом селену у фізіологічних дозах до 75 мкг/добу протягом 6-12 міс асоціюється з достовірним зниженням титру антитиреоїдних антитіл, сприяє пригніченню аутоімунного процесу й поліпшенню ехогенності структури за даними УЗД (В.І. Паньків, 2016).

Поєднання дефіциту йоду і селену посилює проблему йодної недостатності та зобної ендемії в Україні, що відображається у структурі захворюваності ЩЗ — наразі спостерігається зростання не тільки гіпертрофічних і гіперпластичних процесів у ЩЗ, а й аутоімунних тиреопатій (А.Д. Чорнобрива, 2010). У зв'язку з цим становлять інтерес результати проведених в Україні досліджень, які підтверджують перспективність комбінованого прийому йоду і селену як способу лікування та профілактики йододефіцитних захворювань. Так, у пацієнтів із патологією ЩЗ (n=54, Київська та Чернігівська області) було підтверджено зниження рівня селену в сироватці крові пацієнтів (О.А. Гончарова, О.С. Прилуцький, 2012). Основною причиною розвитку дифузного зоба у цієї категорії пацієнтів є йододефіцит, а брак селену є додатковим обтяжливим фактором цього захворювання.

Встановлено, що одночасне застосування йоду і селену в лікуванні дифузного зоба поліпшувало перебіг захворювання та зменшувало розміри зоба у пацієнтів, які брали участь у дослідженні. В іншому дослідженні (n=121, Прикарпаття) вивчали особливості перебігу вагітності на тлі аутоімунної тиреопатії і природного дефіциту йоду (І.С. Тимків, 2007). Вперше було встановлено, що у вагітних із помірним і легким йододефіцитом прийом препаратів йоду в дозі 200 мкг/добу викликає очікуване зростання екскреції йоду із сечею, але не призводить до досягнення ймовірного клінічного ефекту. Доведено, що підвищений рівень АТПО є фактором високого ризику розвитку ускладнень вагітності. Було розроблено алгоритм тактики ведення вагітних із підвищеним титром АТПО і загрозою переривання вагітності в умовах йодної ендемії на тлі аутоімунних тиреопатій і природного дефіциту йоду з включенням препаратів йоду і селену. Тож можна зробити висновок, що поєднання дефіциту йоду та селену підсилює порушення функції ЩЗ, що виникає на тлі йодної недостатності.

Отже, для повноцінного функціонування ЩЗ однаково важливі два мікроелементи — йод і селен, а їх надлишок або дефіцит тісно пов'язані з розвитком патологічних станів ЩЗ, зокрема аутоімунних тиреопатій. Вірогідність розвитку останніх, навіть за умов гіперкорекції йододефіциту, значно знижується у разі призначення обох мікроелементів у комплексі. При недостатньому надходженні цих мікроелементів в організм людини з їжею необхідно їх приймати у вигляді комбінованих засобів йоду і селену. ЙоСен® — комбінований препарат згаданих мікроелементів, що сприяє нормалізації функції ЩЗ. ЙоСен® містить фізіологічну добову дозу йоду і селену в одній таблетці — 150 і 75 мкг відповідно. Зручність прийому забезпечує підвищення комплаєнсу, що надзвичайно важливо, адже безпечний профілактичний прийом ЙоСен® може тривати понад 12 міс.

Підготувала Оксана Шимків



Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки
тематического номера «Диабетология, тиреология,
метаболические расстройства»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область.....

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Диабетология, тиреология, метаболические расстройства»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
«Диабетология, тиреология, метаболические расстройства»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?

С.Т. Зубкова, д. мед. н., профессор, ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренко НАМН України», г. Київ

Сердечно-сосудистые нарушения при менопаузе

Болезни сердечно-сосудистой системы остаются первой по значимости причиной смертности во всем мире. Наиболее распространенными среди этих заболеваний являются мозговой инсульт, инфаркт миокарда (ИМ) и стенокардия. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в развитых странах за последние 20 лет увеличилась в несколько раз и продолжает расти. С 1980 года она составляет более 50% среди всех случаев смерти (Всемирная организация здравоохранения, ВОЗ, 1982). Установлено, что в активном трудоспособном возрасте (20-50 лет) мужчины подвержены ССЗ примерно в 3 раза чаще, чем женщины. Постепенное угасание функции яичников с наступлением менопаузы сопровождается уменьшением выработки эстрогенов, и частота ССЗ у женщин и мужчин в возрасте 45-55 лет становится одинаковой. Через 5-7 лет после наступления менопаузы женщины страдают от ССЗ в 5 раз чаще, чем до нее. При средней продолжительности жизни женщины 75 лет треть ее жизни приходится на климакс. С каждым годом количество женщин старших возрастных групп неуклонно растет, и на сегодняшний день около 10% всей женской популяции составляют женщины постменопаузального возраста. Согласно прогнозам ВОЗ к 2030 году во всем мире количество женщин старше 50 лет составит 1,2 млрд [2]. Поэтому проблема сохранения и укрепления здоровья для улучшения качества и продолжительности жизни этой категории населения приобретает широкие масштабы и продолжает оставаться актуальной.

Климакс является одним из естественных возрастных периодов жизни женщины (новорожденность, детство, периоды полового созревания и половой зрелости, репродуктивный период, климакс, старость) и характеризуется обратными изменениями в репродуктивной системе (прекращением детородной и менструальной функций), а также своими анатомо-физиологическими особенностями, включая пременопаузу, менопаузу, постменопаузу. Слово «климакс» происходит от греч. klimax — лестница или символические ступени, ведущие от расцвета специфических женских функций к их постепенному угасанию.

Развитию менопаузального синдрома (МС) при климаксе способствуют генетические факторы, эндокринопатии, хронические заболевания, курение, нарушения менструального цикла в период половой зрелости, ранняя менопауза, гиподинамия, отсутствие в анамнезе у женщины беременностей и родов и другие факторы.

Клинические проявления климакса обусловлены возрастной перестройкой системы «гипоталамус-гипофиз-яичники», которая функционирует как саморегулирующаяся система по принципу обратной связи. С возрастом наступает инволюция гипоталамуса, что проявляется повышением его порога чувствительности к действию эстрогенов и увеличением продукции гонадотропных гормонов гипоталамуса (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего) и гипофиза (фоллитропин, лютропин, пролактин), а также нарушением цикличности их выделения и снижением уровня эстрогенов. В течение года после наступления менопаузы уровень фолликулостимулирующего гормона возрастают в 13-14 раз, лютеинизирующего — в 3 раза с последующим некоторым их снижением.

Во время климакса нарушения наблюдаются во всем организме: снижается иммунная защита, повышается частота аутоиммунных и инфекционных болезней, прогрессируют процессы старения. Но наиболее значимые изменения происходят в половом аппарате женщины. Так, при синтезе эстрогенных гормонов прекращается выработка эстрадиола и наступает преобладание эстрогена. Эстрогены оказывают биологическое воздействие на матку, молочные железы, уретру, мочевой пузырь, влагалище, мышцы тазового дна, клетки мозга, артерий и сердца, кости, кожу, слизистые оболочки ротовой полости и гортани, конъюнктиву глаза и т.д., и их дефицит в период климакса может вызывать различные расстройства в этих тканях и органах.

Выделяют физиологическое течение климакса — при отсутствии патологических расстройств со стороны различных органов и систем, сохранении хорошего общего состояния и работоспособности женщин и патологическое течение — при развитии общесоматических патологических проявлений менопаузального (климактерического) синдрома. Этот синдром у женщин встречается с частотой 26-48% и характеризуется комплексом различных расстройств функций эндокринной, нервной и сердечно-сосудистой систем, что нередко отрицательно влияет на нормальную жизнедеятельность и трудоспособность женщины. Вопросы патологического течения климакса имеют важное социальное и медицинское значение в связи с увеличением средней продолжительности жизни женщины и ее активной социальной деятельностью.

По своим временным проявлениям климактерический синдром условно подразделяется на ранние, средние и поздно развивающиеся менопаузальные расстройства (МР). К ранним симптомам МР относятся вазомоторные (чувство «приливов» жара, увеличенная потливость, сердцебиение, ознобы, парестезии, головокружение, шум

в ушах, нарушение равновесия, головные боли, колебания артериального давления, АД) и психоэмоциональные симптомы (слабость, беспокойство, раздражительность, плаксивость, снижение памяти, сонливость, невнимательность, забывчивость, депрессия, снижение либидо).

Ранние проявления МР возникают в период пременопаузы и в течение 1-2 лет постменопаузы. Женщины с вазомоторными и психоэмоциональными симптомами в этот период нередко обращаются к терапевту по поводу гипертонической болезни, ишемической болезни сердца или психоневрологу с диагнозами невроза или депрессивного состояния. Назначенное при этом симптоматическое лечение часто не дает адекватного эффекта.

Средневременные проявления во время климакса появляются спустя 2-5 лет после менопаузы и характеризуются дополнительным развитием следующих менопаузальных расстройств:

- уrogenитальные нарушения — атрофия слизистых оболочек половых органов и мочевого пузыря приводит к развитию вагинита, вульвита, цистита и проявляются появлением жжения, зуда, дизурии (учащение и болезненность мочеиспускания, императивные позывы на мочеиспускание и даже недержание мочи);
- симптомы со стороны кожи и ее придатков — морщины, ломкость ногтей, сухость кожи и волос, выпадение волос;
- изменения со стороны органов зрения (синдром сухих глаз, катаракта).

К поздновременным проявлениям МР относятся такие заболевания, как остеопороз, атеросклероз, болезнь Альцгеймера, ССЗ, депрессия, развившиеся в результате метаболических (обменных) нарушений.

Поздние симптомы во время климакса появляются спустя 5-10 лет после наступления менопаузы.

Знание и выделение временных проявлений МР являются важными при проведении скрининговых исследований, а также для предотвращения прогрессирования скрыто протекающих заболеваний, в том числе ССЗ.

Ранее упомянутые вегетососудистые (вазомоторные) симптомы менопаузального синдрома при патологическом течении климакса отмечаются у 80% женщин. Они характеризуются внезапными «приливами» с резким расширением капилляров кожи головы, лица, шеи, грудной клетки, повышением локальной кожной температуры на 2-5 °С, а температуры тела — на 0,5-1 °С. «Приливы» сопровождаются чувством жара, покраснением, потоотделением, сердцебиением. Состояние «приливов» длится 3-5 мин с повторяемостью от 1 до 20 и более раз в сутки, усиливается в ночное время, вызывая расстройство сна. Легкая степень вазомоторных расстройств при климаксе характеризуется количеством «приливов» от 1 до 10 в сутки, средняя — от 10 до 20, тяжелая — от 20 и более в сочетании с другими проявлениями (головокружением, депрессией, фобиями), ведущими к снижению трудоспособности.

Психоэмоциональные симптомы при климаксе развиваются перед менопаузой или сразу после нее у 13% женщин по типу астено-невротических расстройств, проявляющихся раздражительностью, плаксивостью, ощущением тревоги, страха, непереносимостью обонятельных и слуховых ощущений, депрессией, и продолжаются около 5 лет после менопаузы.

Атипичные формы течения МС при климаксе включают:

- диэнцефальные (гипоталамические) нарушения по типу симпат-адреналовых кризов (САК) или ваготропных (парасимпатические); САК характеризуются резкой



С.Т. Зубкова

головной болью, повышением АД, резкой слабостью, адинамией, ознобоподобным тремором, кардиалгиями, задержкой мочеотделения с последующей полиурией; диэнцефальные ваготропные реакции сердечно-сосудистой системы проявляются головными болями, ощущением тяжести и шума в голове, парестезиями, вагоинсулярными кризами, склонностью к гипотензии;

- крапивницу, вазомоторный ринит, аллергии на лекарственные препараты и пищевые продукты, свидетельствующие об изменении иммунологических реакций организма и др.

Почти у 50% женщин с патологическим течением климакса встречается тяжелая форма расстройств, у 35% расстройства выражены умеренно и лишь у 15% МС имеет легкие проявления. Легкая форма расстройств обычно наблюдается среди практически здоровых женщин, в то время как женщины с хроническими заболеваниями подвержены атипичным формам проявления климактерического синдрома, склонностью к кризовому характеру течения, нарушающему общее здоровье пациенток.

Патогенетические и клинические особенности сердечно-сосудистых нарушений

В ходе клинических и экспериментальных исследований было установлено, что при физиологических и патологических колебаниях уровня женских половых гормонов, развивающихся на фоне климактерического периода, после овариоэктомии, при нарушении гормональной функции яичников вследствие хронических воспалительных процессов и воздействия больших доз радиоактивного излучения, в организме формируются значительные функционально-метаболические изменения в состоянии сердечно-сосудистой системы женщин, что служит доказательством действия эстрогенов на деятельность сердца и сосудов.

Механизм действия половых гормонов

Понимание механизмов действия эстрогенов основывается на «двухступенчатой» модели Jensen и соавт. (1968), согласно которой стероидный гормон, проникая путем свободной диффузии через плазматическую мембрану внутрь клеток-мишеней, связывается с цитоплазматическим рецептором и затем взаимодействует с ядром, регулируя экспрессию определенных генов.

Установлено, что избирательность проникновения и накопления гормонов клетками-мишенями определяется специфическими компонентами их плазматических мембран, обеспечивающих селективное накопление стероидных гормонов при их нахождении в крови в низких физиологических концентрациях благодаря тому, что мембранные рецепторы компетентных клеток высокоспецифичны и имеют высокий уровень сродства к стероиду. Компетентные клетки, в отличие от любых других, способны «узнавать» тропные гормоны и взаимодействовать с ними. В процессе узнавания стероидов плазматической мембраной принимают участие специфические переносчики гормонов — транскортин и секс-стероид-связывающий глобулин (ССГ), образующие транспортные комплексы с гормонами в крови. В плазматической мембране клеток-мишеней были выявлены участки высокоспецифического связывания ССГ, вместе со стероид-связывающим сайтом образующие единую систему узнавания комплекса «ССГ-гормон». Взаимодействуя с мембранными фосфолипидами, которые связаны с белками ионных каналов и транспортных АТФаз, и включая реакции фосфорилирования в клетке, стероиды могут модулировать проницаемость мембраны, свойства сопрягающих белков и АТФаз и рецепторное связывание других мембранотропных веществ. Плазматические мембраны клеток-мишеней обеспечивают также транслокацию гормона внутрь клетки и дальнейшее преобразование гормонального сигнала. Оказавшись внутри клетки-мишени, стероидные гормоны

связываются со специфическими внутриклеточными цитозольными рецепторами.

Наличие внутриклеточных рецепторов для определенного класса гормонов (глюкокортикоидов, эстрогенов, прогестин, андрогенов) обуславливает чувствительность тканей к действию соответствующего стероида. В настоящее время установлено наличие мембранных узнающих структур и/или внутриклеточных рецепторов половых гормонов не только в клетках половых органов, но и ряда других. Например, для эстрогенов это печень, мышцы, поджелудочная железа, некоторые структуры головного мозга, костная ткань, а также предполагается, что гормоны способны оказывать действие непосредственно на потенциалзависимые ионные каналы клеточных мембран. Доказана и способность эстрогенов стимулировать транспорт глюкозы в кардиомиоциты через систему гуанозинмонофосфата. Присоединение гормона сопровождается фосфорилированием и активацией стероидрецепторного комплекса, что повышает его сродство к ДНК и позволяет взаимодействовать со специфическими генами в ядре, регулируя их транскрипцию. В ядре имеются различные места связывания гормонрецепторного комплекса, которые выполняют разные функции.

Одними из важных проявлений сердечно-сосудистых нарушений, отягощающих течение патологического климакса, являются изменения в миокарде, развивающиеся независимо от формирования атеросклероза коронарных сосудов и артериальной гипертензии (АГ). Согласно рекомендациям рабочей группы экспертов ВОЗ совместно с Международным обществом и Федерацией кардиологов (1996) это поражение сердца относится к классу «метаболических кардиомиопатий» и имеет название климактерической кардиомиопатии (ККМ).

ККМ развивается у 20% женщин до наступления нарушений менструальной функции, у 50% — с наступлением климактерических расстройств менструальной функции и у 30% женщин в период менопаузы.

В основе поражения сердца при климаксе лежит дистрофия миокарда, в развитии которой основную роль играют эндокринные и нейровегетативные нарушения, возникающие в период гормональной перестройки. Нейровегетативные нарушения характеризуются повышением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и усилением адренергических влияний на сердце, что обусловлено повышением экскреции катехоламинов. В этот период менопаузы выявляется электролитный дисбаланс — изменяется соотношение Na/K, Ca/Mg за счет снижения K и повышения Mg в крови.

Основными жалобами больных с патологическим климаксом являются: боли в области сердца (нередко по типу стенокардии, тяжести или жжения, ощущения давления за грудиной с иррадиацией болей в левую руку, лопатку), сердцебиение (при нормальной частоте сердечных сокращений или небольшой тахикардии), одышка (не связана с физической нагрузкой, часто возникает в покое, не является проявлением сердечной недостаточности), что требует дифференциальной диагностики с атеросклерозом венечных артерий. Однако боли при климаксе длительные, держатся часами, днями, иногда месяцами. Они не связаны с физической нагрузкой, часто развиваются в покое, при этом отсутствует эффект от приема нитроглицерина и других сосудорасширяющих средств, исчезают при лечении транквилизаторами и седативными средствами. В ряде случаев сильные боли в сердце сопровождаются вазомоторными расстройствами с вегетативными кризами, психоэмоциональными симптомами. Следует отметить отсутствие нарушения кровообращения даже при длительно существующих кардиальных проявлениях.

Часто на электрокардиограмме (ЭКГ) у больных патологическим климаксом появляются неспецифические признаки нарушения процессов реполяризации — депрессия сегмента ST, косо восходящая к положительному зубцу T или косо нисходящая к отрицательному зубцу T, а также изменение графика зубца T (сниженный, сглаженный, отрицательный). Исследователи отмечают, что эти изменения ЭКГ в основном регистрируются в правых и средних грудных отведениях (V1-V4). Четкой зависимости между указанными изменениями ЭКГ и клиническими проявлениями не выявлено. При проведении нитроглицериновой пробы, в отличие от больных с атеросклерозом венечных артерий, отсутствует положительная динамика на ЭКГ, при пробе с физической нагрузкой крайне редко выявляется небольшое снижение сегмента ST. Указанные изменения ЭКГ требуют более тщательной дифференциальной диагностики с атеросклерозом венечных артерий, поскольку лечение этих двух патологий — разное. Нередко регистрируются нарушения предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости.

У 16-22% пациенток регистрируются желудочковые экстрасистолы (единичные, по типу бигеминии или тригеминии). Их происхождение связывают с электролитными нарушениями, в частности снижением внутриклеточного

калия, развивающегося на фоне повышения адренергических влияний на сердце. Функциональная проба с калием и β-адреноблокаторами приводит к восстановлению баланса электролитов.

Нарушения при ККМ могут быть продолжительными, и в большинстве случаев они обратимы. В динамике наблюдения выявлено исчезновение кардиальных проявлений и уменьшение или исчезновение признаков патологической графики ЭКГ.

Для пациенток с ККМ, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), характерным является формирование диастолической дисфункции левого желудочка (маркер изменения внутрисердечной гемодинамики), наблюдающееся в 70,2% случаев (34,6% — начальные нарушения, 35,6% — по типу замедленной релаксации). Выявленные особенности структуры этих нарушений отличаются от таковых у пациенток с ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых 70,2% составляют нарушения диастолической функции по типу замедленной релаксации, у 10,1% — начальных изменений. Установлена взаимосвязь между наличием и выраженностью данных нарушений и длительностью менопаузы. Развитие указанных изменений, по мнению исследователей, может считаться следствием утраты кардиопротективной функции овариальных гормонов, приводящей к формированию жесткого ригидного миокарда.

У больных ККМ с помощью велоэргометрии и расчетов показателей пороговой мощности, объема выполненной работы и двойного произведения выявлено снижение физической работоспособности.

Помимо ККМ в менопаузальном периоде причиной болезней сердца и сосудов является атеросклероз — хроническое заболевание, развивающееся в результате метаболических нарушений и приводящее к изменению нормального кровоснабжения внутренних органов и развитию ишемической болезни сердца. Согласно данным Американской ассоциации сердца (АНА), в США 32 млн женщин страдают ИБС (по сравнению с 30 млн мужчин), и ежегодно от него умирают более 0,5 млн женщин. Риск смерти от коронарной болезни подтвержены 31% женщин в постменопаузальном периоде в отличие от 3% риска при переломе бедра и 4% риска при раке груди.

По данным статистики, ИБС у женщин до наступления менопаузы встречается значительно реже, чем у мужчин того же возраста. Пик заболеваемости у женщин приходится на возрастной период 65-75 лет, однако в последние годы отмечено увеличение заболеваемости ИБС и у молодых женщин с сохраненной менструальной функцией. В связи с этим появилось понятие «преждевременная ИБС», или ИБС, развившаяся до 55 лет.

Развитию атеросклероза способствует группа основных факторов риска (ФР), к которым относятся: АГ, избыточный вес или ожирение, нарушение метаболизма липидов, изменения в системе гемостаза, дефицит эстрогенов в период менопаузы, сахарный диабет (СД), генетическая предрасположенность, а также поведенческие факторы — переедание, злоупотребление жирной, богатой легкоусвояемыми углеводами пищей, курение, высокий уровень стрессов, недостаточная двигательная активность. Изменения в сосудах прежде всего связаны с нарушением метаболизма липидов и отложением на внутренней поверхности артериальных стенок атеросклеротических бляшек, основную часть которых составляет холестерин.

При достаточной выработке эстрогенов в организме женщины поддерживается оптимальное соотношение между различными группами липопротеидов. При наступлении менопаузы защитный эффект эстрогенов утрачивается, что в несколько раз повышает риск развития атеросклероза.

Помимо регуляции липидного обмена эстрогены оказывают непосредственное влияние на тонус артериальных сосудов, а также состояние свертывающей и противосвертывающей систем организма. С наступлением менопаузы отмечается сгущение крови, что повышает риск тромбообразования и развития эмболии из-за гиперкоагуляции. В плазме крови увеличиваются уровни фибриногена и VII фактора, антитромбина III, ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-I), являющиеся важными факторами риска (ФР) развития ИБС. Особенно опасны эмболии для тканей головного мозга и сердца.

Под воздействием нервных импульсов артерии расширяются или сужаются, обеспечивая оптимальное кровоснабжение органов и тканей. Дефицит эстрогенов может приводить к нарушению сосудистой реактивности, что проявляется недостаточным или неадекватным ответом на раздражители. Если вместо расширения артериальных сосудов происходит их спазм или они недостаточно расширяются, сердце не обеспечивается в достаточной мере кислородом и другими питательными веществами, его работа нарушается, что сопровождается возникновением болей (стенокардия), характерных для периода менопаузы. Сосудистый спазм может стать причиной развития АГ и повышения риска появления атеросклеротических отложений.

Женские половые гормоны оказывают существенное влияние на состояние сосудистого тонуса, причем это касается как периферических, так и коронарных артерий. Это обусловлено способностью эстрогенов увеличивать уровень оксида азота, являющегося эндотелным фактором сосудистой релаксации, а также повышать его биодоступность, что приводит к возрастанию резерва вазодилатации. Кроме того, эстрогены обладают способностью блокировать кальциевые каналы. Таким образом, эндотелиальная дисфункция во время климакса может являться непосредственной причиной возникновения микрососудистой формы ИБС и самостоятельным фактором риска атеросклероза.

Имеются данные, что воспалительный процесс, связанный с образованием бляшки, различается у женщин и мужчин, о чем свидетельствует более повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) у лиц обоих полов в случае развития ИБС.

Согласно результатам анализа эпидемиологических исследований выявлено, что ФР развития атеросклероза, клиническое течение ИБС, диагностика и структура осложнений у женщин имеют следующие гендерные отличия:

- ФР ИБС более агрессивно влияют на ее развитие у женщин, чем у мужчин; отмечается иная, нежели у мужчин, частота встречаемости и значимость этих ФР, у женщин значительно чаще встречается сочетание двух и более ФР (82%), чем у мужчин (56,1%);

- более поздняя манифестация ИБС при наличии физиологического течения климактерия и увеличение случаев ИБС и острого инфаркта миокарда (ОИМ) с ранним наступлением менопаузы или после овариоэктомии;

- более тяжелое и прогностически неблагоприятное течение ИБС (женщины умирают от первого ИМ или в течение первого года после него; по данным Американской ассоциации кардиологов и исследования GUSTO-I, после подтвержденного ОИМ умирают 25% мужчин и 38% женщин);

- частые эпизоды безболевой ишемии миокарда, что становится причиной несвоевременной диагностики ИБС и ИМ;

- больший процент отрицательных результатов при проведении коронарной ангиографии (КАГ), повышенная распространенность среди женщин микрососудистых форм нарушений коронарного кровотока;

- женщины с ИБС на 5-8 лет старше, чаще имеют сопутствующий СД и артериальную гипертензию. При появлении стенокардии у них реже выявляют стеноз коронарных артерий (у 37% женщин, которым была проведена КАГ, не было обнаружено существенного сужения коронарных сосудов, в то время как в подгруппе мужчин — лишь у 13%);

- первым наиболее частым проявлением ИБС у женщин является стенокардия, в то время как у мужчин — ОИМ с подъемом сегмента ST (Фрамингемское исследование).

Анализируя влияние классических ФР на развитие ИБС у женщин, исследователи выявили следующие гендерные отличия проявлений дислипидемии:

- пиковые значения содержания общего холестерина (ОХС) отмечаются у женщин в возрасте 55-65 лет, что на 10 лет позже, чем у мужчин;

- после наступления менопаузы у женщин начинает увеличиваться уровень содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов и после 65-летнего возраста превышает таковой уровень у мужчин [21];

- высокое содержание триглицеридов и низкие уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) четко коррелируют с развитием ИБС у женщин [22]. Уменьшение содержания ЛПВП <1,25 ммоль/л у мужчин и <1,0 ммоль/л у женщин является показателем, четко связанным с увеличением частоты внезапной коронарной смерти [23];

- повышенный уровень ЛПНП у женщин в меньшей степени, чем у мужчин, оказывает влияние на развитие ИБС [20]. И наоборот, высокое содержание триглицеридов оказывает большее влияние на формирование ИБС у женщин, чем у мужчин;

- повышение уровня ЛПВП в сыворотке крови может быть более значимым критерием низкого уровня коронарного риска у женщин по сравнению с мужчинами [25]. Величина ЛПВП достоверно коррелирует не только с частотой ангиографически выявляемого коронарного атеросклероза, но и со степенью выраженности и количеством стенозированных артерий и сохраняет свое значение в качестве фактора риска возникновения атеросклероза у женщин с уровнем ОХС крови <200 ммоль/дл (5,2 ммоль/л);

- увеличение концентрации ОХС в сыворотке крови >7 ммоль/л достоверно повышает вероятность развития

Продолжение на стр. 34.

Сердечно-сосудистые нарушения при менопаузе

Продолжение. Начало на стр. 32.

ОИМ у женщин, повышенный уровень триглицеридов у женщин с верифицированным ангиографически диагнозом ИБС достоверно коррелирует с выраженностью атеросклероза венечных сосудов [27].

Артериальная гипертензия

АГ, являясь фактором риска развития ССЗ и смертности, больше распространена среди женщин в возрасте старше 65 лет, чем среди мужчин этой же возрастной группы. Наиболее частой формой АГ у женщин является изолированная систолическая АГ [28]. У женщин после 59 лет отмечается повышение систолического АД, а по мере увеличения возраста АГ нарастает в большей степени, чем у мужчин. Повышение АД исследователи связывают с комплексом гормональных изменений — уменьшением выработки эстрогенов, гиперпродукцией гормонов гипофиза, изменениями симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, увеличением массы тела (МТ), снижением физической активности.

Курение

Согласно результатам многофакторного анализа относительный риск развития ИБС у курящих женщин составляет 4,2, тогда как у прекративших курение — 1,4 и не отличается от показателей у никогда не куривших женщин. Курение у женщин является значимым ФР развития СД вне зависимости от МТ. Так, в течение 10 лет реализации проекта ВОЗ MONICA эксперты оценивали этот классический ФР. Было обследовано 38 популяций населения в 21 стране на 4 континентах. Исследователи установили, что при курении женщины подвергаются более высокому риску развития ИБС, чем мужчины. А по данным NHANES I (The National Health and Nutrition Examination Survey), при курении у мужчин и женщин на 45 и 88% соответственно повышается риск развития хронической сердечной недостаточности.

Ожирение

Ожирение чаще встречается у мужчин до 45-летнего возраста и у женщин старше 45 лет [37]. Метаболический синдром, определяемый при наличии трех и более факторов риска, который включает ожирение, чаще встречается у женщин, чем у мужчин с ИБС. Увеличение МТ, которое наблюдается у 60% женщин в возрасте 50-59 лет и сопровождается постепенным переходом от гиноидного к андронидному типу распределения жира, зависящему от формирующегося на фоне снижения продукции эстрогенов относительного преобладания андрогенов, секреция которых в яичниках и надпочечниках в этот отрезок жизни практически не меняется. Увеличение МТ, обусловленное возрастными особенностями метаболизма, в сочетании со сдвигом баланса андрогены/эстрогены в сторону андрогенов приводит к развитию абдоминального ожирения.

В отличие от общей тучности наличие висцерального типа ожирения в комбинации с другими компонентами метаболического синдрома является наиболее важным предиктором риска развития ССЗ. По результатам исследования WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), эксперты рекомендуют врачам при оценке риска ССЗ у женщин уделять больше внимания нарушениям метаболизма, нежели тучности, а также не считать общее ожирение предиктором ИБС.

Сахарный диабет

СД и нарушения углеводного обмена у женщин в большей степени, чем у мужчин, ассоциируются с увеличением частоты встречаемости ИБС и обуславливают значительно более тяжелое течение этого заболевания. Развитие СД ассоциировано с 3-7-кратным увеличением риска развития ИБС у женщин и с 2-3-кратным повышением риска у мужчин. Причина этого гендерного различия неизвестна.

Женщины, страдающие тучностью или СД, относятся к группе высокого риска возникновения ИБС. Наличие СД резко снижает защитное действие эстрогенов у женщин в преклимактерическом периоде. Риск наступления сердечно-сосудистой смерти среди женщин с СД в 3 раза выше по сравнению с женщинами без него. Кроме того, существует связь между курением и СД: риск смерти среди курящих пациентов с СД в 2 раза выше, чем у некурящих. Для женщин с СД и ИБС характерно более раннее и более выраженное снижение показателей сократимости левого желудочка. По данным литературы

частота возникновения случаев СД у пациентов с АГ, исходно не имевших нарушений углеводного обмена, более высокая, чем у нормотоников. Латентные нарушения толерантности к глюкозе у женщин с повышенным АД регистрируются значительно чаще, чем у мужчин, особенно в сочетании с избыточным весом. Повышение систолического АД >160 и диастолического АД >95 мм рт. ст. приводит к двукратному увеличению риска возникновения ИБС у женщин среднего возраста и к трехкратному — у пациенток пожилого возраста.

Следует отметить, что в ряде работ представлены гендерные различия ИБС в основных анатомических и патофизиологических механизмах атеросклероза, которые включают:

- гендерные различия подтверждены ангиографическими исследованиями и аутопсийным материалом, согласно которым у женщин левая и передняя нисходящая артерии меньше независимо от размеров их тела;
- данные внутрисосудистого ультразвукового исследования у женщин также показали меньшие по сравнению с мужчинами диаметры левой и передней нисходящей артерии [53]. Это может быть одной из причин большей склонности женщин, чем мужчин, к окклюзии коронарных сосудов, а также возрастания степени технических трудностей при выполнении чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) либо аорто-коронарного шунтирования (АКШ) по мере уменьшения размера артерий;
- более быстрое прогрессирование ИБС у женщин может быть объяснено меньшим количеством и диаметром коллатеральных сосудов, что подтверждается при ангиографических исследованиях;
- установлена взаимосвязь между меньшим размером коронарных артерий и увеличением числа неблагоприятных кардиологических исходов. Диаметр просвета сосуда является сильным предиктором рестеноза после проведения ЧТКА. При АКШ размер пораженного сосуда коррелирует с временем функционирования шунта. При разрыве атеросклеротической бляшки в сосудах с меньшим просветом увеличивается риск полной окклюзии и ИМ;
- исследование The Coronary Artery Surgery Study показало, что смертность после операции АКШ у женщин составляет 4,5% по сравнению с 1,9% у мужчин, что объяснялось меньшим размером сосудов у женщин. Исследования, проведенные National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) Dynamic Registry, выявили, что пациентами с поражением коронарных артерий меньшего диаметра (<3 мм) чаще всего были женщины с инсулинзависимым СД, которым ранее проводили АКШ, причем они чаще нуждались в повторной реваскуляризации. Несмотря на наличие сосудов меньшего диаметра, у женщин реже отмечается острая коронарная недостаточность, связанная с полной окклюзией коронарной артерии, и более вероятны проявления частичной окклюзии в виде нестабильной стенокардии;
- у женщин чаще выявляется нестабильная стенокардия и ОИМ без подъема сегмента ST, тогда как у мужчин — острый коронарный синдром в виде ОИМ с подъемом сегмента ST. Смертность у женщин с ОИМ с подъемом сегмента ST выше, чем у мужчин с подобными изменениями ЭКГ.

Бытует мнение, что случаи с нестабильной стенокардией или ОИМ без подъема сегмента ST и значительного поражения коронарных артерий могут свидетельствовать о наличии микрососудистой эндотелиальной дисфункции и нестенозирующего атеросклероза.

В настоящее время ученые полагают, что разрыв бляшки, связанный с надрывом тонкой фиброзной крышки и появлением внутрисосудистого тромба, является первопричиной развития ОКС. У женщин ОКС может быть инициирован не столько этим разрывом, а, скорее, эрозией бляшки, которая характеризуется прямым контактом тромба с фибрином, покрывающим бляшку, а не с некротическим ядром. Некоторые исследователи предполагают, что существуют гендерные различия в отношении состава бляшки — у женщин она «более молодая», менее плотная и менее кальцинированная по сравнению с мужчинами. Однако до сих пор не объяснены взаимосвязи между составом бляшки, формированием тромбоза и клиническими исходами.

Эстрогенный дефицит оказывает свое негативное действие на сердечно-сосудистую систему, что реализуется посредством различных механизмов, среди которых выделяют нарушение метаболизма и эндотелиальную дисфункцию. Это позволяет обосновать существующую концепцию «менопаузального метаболического синдрома».

Диагностика сердечно-сосудистых нарушений

Диагностические усилия необходимо направить прежде всего на своевременное, раннее выявление критериев поражения миокарда, подтверждающих развитие ККМ и атеросклероза артерий. С этой целью необходимо проведение ЭКГ и при наличии нарушений процессов реполяризации — ЭКГ-исследование с применением функциональных проб (различные нагрузочные тесты — тредмил-тест, велоэргометрия, фармакологические пробы, суточное ЭКГ-мониторирование). С целью оценки состояния внутрисердечной гемодинамики необходимо выполнение ЭхоКГ.

Тест с физической нагрузкой часто дает ложноположительный результат, особенно при наличии не типичного для стенокардии болевого синдрома. Установлено, что повреждение «одной коронарной артерии», которое чаще встречается у женщин, чем у мужчин, может не проявляться при нагрузочных тестах. Специфичность теста повышается, если критерием положительного ответа считать депрессию ST не на 1, а на 2 мм; на положительные результаты пробы может указывать и большее число отведений, в которых наблюдается депрессия сегмента ST, а также более длительный период восстановления.

В случаях обнаружения ФР развития атеросклероза, прежде всего дислипидемии, рациональным является использование ультразвукового исследования (УЗИ) брахиоцефальных артерий (дуплексное сканирование артерий) для оценки структурно-функционального состояния эндотелия по величинам толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, обнаружения атеросклеротических бляшек в сонных артериях и определения лодыжечного индекса давления.

Важная роль при исследовании структуры атеросклеротических бляшек (АБ), стенозов, окклюзий, аневризм отводится магнитно-резонансной томографии (МРТ). Для детального изучения структуры АБ применяют МРТ высокого разрешения сонных артерий. Однако эта методика менее доступна, чем УЗИ.

Диагностику коронарного атеросклероза у женщин можно проводить с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (неинвазивная коронарография), результаты которой в дальнейшем могут быть использованы для прогнозирования риска коронарных событий, формирования групп высокого риска и контроля эффективности лечения.

Золотым стандартом в диагностике ИБС при оценке состояния коронарного русла и информативности остается КАГ, с помощью которой удастся установить тип анатомического кровоснабжения, протяженность, диаметр и степень сужения коронарных артерий, разрыв бляшки, состояние коронарного кровотока. Специалисты, использующие данную методику в практике диагностики ИБС, указывают на недостаточно активное направление женщин для проведения КАГ или других неинвазивных методов диагностики в сравнении с мужчинами при подозрении на наличие ИБС по результатам предварительных исследований, что не позволяет своевременно проводить реваскуляризацию миокарда.

Лечение

Перименопауза — один из наиболее важных переходных периодов в жизни женщины, требующих к себе пристального внимания и грамотного врачебного сопровождения. Врачу необходимо решать вопрос о начале профилактики и лечения собственно климактерических нарушений в комплексе с другими заболеваниями. В этот период появляется манифестирующая вегетососудистая и психоэмоциональная симптоматика, что в большинстве случаев требует разработки индивидуальных реабилитационных программ и соответствующей медикаментозной коррекции. Индивидуальная лечебная программа должна включать следующие направления:

1. Нормализацию режимов труда, отдыха и питания, отказ от вредных привычек, в первую очередь от курения, поддержание достаточного уровня физической активности. Соблюдение диеты и изменение образа жизни могут оказать выраженное влияние на заболеваемость и смертность от ИБС у женщин.
2. Устранение отрицательных психоэмоциональных стрессовых ситуаций, как на работе, так и дома.
3. Назначение седативных средств, транквилизаторов, антидепрессантов (настойки валерианы и пустырника, беллоид, сибазон, феназепам и др., обладающие холинолитическим и симпатолитическим эффектом препараты).
4. Лечение АГ у женщин в постменопаузе проводится согласно общим принципам ее терапии, но предпочтение следует отдавать препаратам, снижающим активность симпатoadренальной системы (кардиосективные β-адреноблокаторы). При наличии инсулинорезистентности, одного из звеньев метаболического синдрома для снижения АД рекомендуется использовать физитенз.
5. Назначение гиполипидемических препаратов. Результаты исследований, проведенных в последние

годы, показали, что гипополипидемическая терапия статинами приводит к снижению на 25-40% коронарной смертности, на 26-36% уменьшает риск развития ишемических событий (4S, HPS, AFCAPS / TexCAPS, WOSCOPS, CARE, LIPID, MIRACLE, AVERT) [24, 25]. При этом снижение коронарных осложнений у женщин (46%) было более выраженным, чем у мужчин (20%).

Под влиянием терапии статинами наблюдалось снижение уровня СРБ, интерлейкина-6, уровней гликемии, уменьшение дисфункции эндотелия и снижение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста через 3 мес после начала терапии. Доказано, что на фоне применения розувастатина на 48% снижается риск развития мозгового инсульта, на 54% — ИМ. В исследовании JUPITER было показано, что антигиперлипидемический препарат розувастатин способствовал снижению риска развития сердечно-сосудистых событий на 46% у женщин в возрасте старше 60 лет. В ходе исследования CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) было выявлено уменьшение числа госпитализаций по поводу осложнений ИССЗ на фоне приема розувастатина.

6. В комплексе с перечисленными направлениями лечения применяется заместительная (ЗГТ) или корригирующая гормональная терапия препаратами эстрогенов. Существующая на сегодняшний день концепция кардиопротекторного влияния эстрогенных лекарственных препаратов основана на большом клиническом материале, свидетельствующем о способности эстрогенов предотвращать и задерживать прогрессирование ИБС, артериальной гипертензии, пароксизмальных форм нарушения сердечного ритма, атеросклероза, прежде всего у женщин с дефицитом эстрогенов.

Результаты эпидемиологических исследований показывают значительное — на 40-50% — снижение вероятности развития коронарных заболеваний у женщин, получавших после менопаузы ЗГТ. Способность эстрогенов снижать риск развития ИССЗ на 25-80% обусловлена, как считают исследователи, положительным влиянием на липидный профиль.

ЗГТ применяется для профилактики и лечения климактерических нарушений уже на протяжении 60 лет и является сегодня одним из хорошо изученных и широко используемых методов терапии. Опыт применения ЗГТ в климактерическом периоде имеют в настоящее время более чем 100 млн женщин. При этом большинство исследований показали, что в соотношении «польза-риск» у пациенток, принимающих половые гормоны в целях лечения климактерических расстройств в течение непродолжительного времени, польза, безусловно, превышает риск. В настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнения, что именно ЗГТ является золотым стандартом терапии пациенток, которые страдают от приливов жара, ночного потоотделения, атрофических изменений мочеполювых путей, остеопенического синдрома, и улучшает качество жизни данного контингента женщин. Для предотвращения возникновения и прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов показана ЗГТ с использованием эстрогенсодержащих препаратов. В случае выявления дефицита эстрогенов эти препараты могут назначаться в любом возрасте. Раннее применение ЗГТ предотвращает риск возникновения таких грозных патологий, как мозговой инсульт и ИМ.

Выбор режима проведения ЗГТ зависит от стадии климакса. Для гормонотерапии применяются натуральные эстрогены (эстрадиола валерат, 17-бета-эстрадиол и др.) в малых дозах прерывистыми курсами. Для профилактики гиперпластических процессов в эндометрии при климаксе — сочетание эстрогенов с гестагенами и/или андрогенами. Курсы гормонотерапии назначаются гинекологом по результатам исследований и исключения противопоказаний и продолжаются в течение 5-7 лет с целью профилактики ИМ, остеопороза и мозгового инсульта.

Гормонотерапия в качестве лечения патологического климакса противопоказана пациенткам, страдающим раком эндометрия, яичников, молочной железы; коагулопатией (нарушением свертывания крови); нарушениями функции печени; тромбоэмболиями, тромбофлебитом; маточными кровотечениями неясной причины; почечной недостаточностью.

Перед назначением приема гормональных препаратов пациенткам с патологическим течением климакса необходимо провести исследования УЗИ органов малого таза, УЗИ молочных желез и маммографию, цитологический анализ мазков отделяемого из шейки матки, биохимическое исследование показателей анализа крови и свертывающих факторов (коагулограмму).

Литература

- Вардугина Н.Г., Азаренкова Т.А. Подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин с ранним эстрогендефицитом // Российский кардиологический журнал. — 2010. — № 4. — С. 24-28.
- Гуревич М.А., Мравян С.Р., Григорьева Н.М. Ишемическая болезнь сердца у женщин // Трудный пациент. Февраль, 2007 г.

- Дворецкий Л.И., Гибрадзе Н.Т., Черкасова Н.А. Ишемическая болезнь сердца у женщин // «РМЖ». — № 2. 0902. 2011. — С. 79.
- Емельянова Л.А., Цыбулина Е.В., Жаркин А.Ф. Распространенность и прогностическая значимость основных факторов риска и изменений репродуктивной системы для развития атеросклероза и ИБС у женщин детородного возраста // Терапевтический архив. — 2000. — № 9. — С. 27-33.
- Национальные клинические рекомендации. СБ-к / Под ред. Р.Г. Оганова. 3-е издание. — М.: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2010. — 592 с.
- Свистов А.С., Галиуллина Р.Х., Обрезан А.Г. Особенности факторов риска ИБС, данных везелогметрических проб, суточного мониторирования ЭКГ и коронарографии у женщин молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. — 2003. — № 3. — С. 54-58.
- Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система // Терапевтический архив. — 1999. — № 10. — С. 61-65.
- Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. и др. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза. Проблемы женского здоровья 2007; 3 (2): 21-28.
- Маколкин В.И. Оптимизация лечения стабильной стенокардии. Consilium Medicum. 2007; 9 (5): 44-48.
- Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. Диагностика и лечение ишемической болезни у женщин. Томск: Издательство Томского университета, 2002. — 196 с.
- Татарчук Т.Ф. Заместительная гормональная терапия. Вопросы и ответы. Міжнародний ендокринологічний журнал. — 4 (10). — 2007.
- Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Косицына И.В. и др. Особенности сердечно-сосудистых заболеваний и их лечение у женщин // Кардиология. — 2005. — Т. 45. — № 1. — С. 98-104.
- Кулаков В.И., Юренева С.В., Майчук Е.Ю. Постоварикозный синдром. Клиническая лекция. — М., 2003. — 16 с.
- Шапошник О.Д. Климакс и сердечно-сосудистые заболевания // Учебное пособие для врачей. — 2005. — С. 1-19.
- Хабидулина М.М., Николаенко О.В., Гришина И.Ф. Ремоделирование левых камер сердца у женщин с артериальной гипертензией в поздний фертильный период в зависимости от уровня эстрадиола в сыворотке крови // Российский кардиологический журнал. — 2010. — № 3. — С. 19-25.
- Артериальная гипертензия у особых категорий больных / Под ред. В.Н. Коваленко, Е.П. Свищенко. — К: МОРИОН, 2009. — 376 с.
- Кудряшова О.Ю., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Возможная роль эстрогенов в профилактике и лечении атеросклероза у женщин после наступления менопаузы // Кардиология. — 1998. — № 4. — С. 51-61.
- Assman G., Schulte H. The Prospective cardiovascular Munster Study, prevalence and prognostic significance of hyperlipidemia in women with systemic hypertension // Am. J. Cardiol. 2001. Vol. 59, № 14. P 9-17.
- Bermudez E.A., Rifai N., Buring J. et al. Interrelation-ships among circulating inter-leukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. Arterioscler Thromb Vase Biol 2002; 22 (10): 1668-1673.
- Daly C., Clemens F., Lopez-Sendon J. et al. Age and gender bias at multiple levels in the investigation and management of stable angina: findings from the Euro Heart Survey of newly presenting stable angina // Eur Heart J. 2004; 25 (Abstract Supp.).
- Ringleb P.A., Bousser M.G., Ford G. et al. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack — 2008. Cerebrovasc Dis 2008; 25 (5): 457-507.
- Heart diseases and stroke statistics—2008 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008, 117, 25-146.
- Lerner D.J., Kannel W.B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J. 1986; 111 (2): 383-390.
- Wenger N.K. Clinical characteristics of coronary heart disease in women, emphasis on gender differences // Cardiovasc. Res. 2002. Vol. 53. P. 558-567.
- Elsaesser A., Hamm C. Acute coronary syndrome: the risk of being female // Circulation. 2004; 109: 565-567.
- Hochman J., Tamis J., Thompson T. et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes // N Engl J Med. 1999; 341: 226-232.
- Suwaiddi J., Wanlin Y., Williams D. et al. Comparison of immediate and one-year outcome after coronary angioplasty of narrowing <3 mm with those? 3 mm (the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry) // Am J Cardiol. 2001; 8: 680-686.
- Schrott H.G. et al. Adherence to National Cholesterol Education Program treatment goals in postmenopausal women with heart disease: the Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS). JAMA, 1997, 277: 1281-1286.
- Wang J., Randall S., Stafford J. et al. Randomized clinical trials and recent patterns in the use of statins. Am. Heart J. 2001; 141 (6): 957-963.
- Carcagni A., Milone F., Zavalloni D. et al. Absence of gender difference in immediate and long-term clinical outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty in the stent era // Eur Heart J. 2003; 24 (Abstract Supp.): 478.
- Keresztes P., Merritt S., Holm K. et al. The coronary artery bypass experience: gender differences // Heart Lung. 2003; 32: 308-319.
- Vaccarino B., Lin Z., Kasl S. et al. Sex differences in health status after coronary artery bypass surgery // Circulation. 2003; 108: 2642-2647.
- Regitz-Zagrosek V., Lehmkuhl E., Hoher B. et al. Effects of female sex and age on early mortality in aortocoronary bypass surgery // Eur Heart J. 2004; 25(Abtract Supp.): 134-142.
- Trivi M., Henquin R., Albertal J. Why do women have an increased mortality after coronary surgery? Analysis of clinical, angiographic and surgical variables in relation to in-hospital mortality in a multicentre registry // Eur Heart J. 2004; 25 (Abstract Supp.): 123-133.
- Soares P.R., Hueb W.A., Gersh B.J. et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS II): comparative analyzes in male and female populations during the first year follow-up // Eur Heart J. 2004; Vol. 2 (Abstract Supp.): 304-309.
- Schneider H.P.G. The view of The International Menopause Society on the Women's Health Initiative // Climacteric. 2002. № 5. P. 211-216.
- Hsia J., Langer R.D., Manson J.E. et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Conjugated equine estrogens // Arth. Intern. Med. 2006. 166: 357-65.
- Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause // JAMA. 2007. 297: 1465-77.
- Pines A., Strude D., Birkhauser M. Hormone therapy and cardiovascular disease in early postmenopause: the WHI data revisited. International Menopause Society, 2007.
- Naftolin F., Taylor H.S., Karas R. Early initiation of hormone therapy and clinical cardioprotection: the Women's Health Initiative (WHI) could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. Fertil Steril 2004; in press.
- World Health Statistics Annual 1982-1994. Geneva: World Health Organization, 1982-1994 WHO. World Health Statistics Annual — 1992.
- Genazzani A.R. Спорные вопросы лечебных аспектов климактерия Сердечно-сосудистые заболевания и заместительная гормональная терапия Экспертный Совет Международного Общества по менопаузе, 13-16 октября 2000 г., Королевское общество по медицине, Лондон, Великобритания // Maturitas. 2001. Vol. 38. P. 263-271.
- Holdright D.R. Risk factors for cardiovascular disease in women // J. Hum. Hypertens. 1998. Vol. 12. P. 667-673.
- Dallongeville J., Marecaux N., Izorez D. Multiple coronary heart disease risk factors are associate with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women // Atherosclerosis. 1995. Vol. 118. P. 123-133.
- Bush T.L. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women // Ann. N Y Acad. Sci. 1990. Vol. 592. P. 263-271.
- Gangar K.F., Vyas S., Whitehead M.I. Pulsatility index in the internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause // Lancet. 1991. Vol. 338. P. 839-842.
- Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M. et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease // Lancet. 1999; 353: 1547-1557.
- Hsia J. Cardiovascular diseases in women // Med Clin North Am. 1998; 82: 1-15.
- Wenger N.K. Women, myocardial infarction, and coronary revascularization: concordant and discordant clinical trial and registry data // Cardiol Rev. 1999; 7: 117-120.
- Kim C., Schaaf C., Maynard C., Every N. Unstable angina in the myocardial infarction triage and intervention registry (MITI): short- and long-term outcomes in men and women // Am Heart J. 2001; 141: 245-253.
- Marrugat J., Anto J., Sala J. et al. Influence of gender in acute and long-term cardiac mortality after a first myocardial infarction. REYICOR investigators // J Clin Epidemiol. 1994; 47: 111-118.
- Miller T.D., Roger V.L., Milavetz J.J. et al. Assessment of the exercise electrocardiogram in women versus men using tomographic myocardial perfusion imaging as the reference standard // Am J Cardiol. 2001; 87: 868-873.
- LaRosa J.C., He J., Vupputuri S. et al. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trial // JAMA. 1999; 282: 2340-2346.
- Bass K., Newschaffer C., Klag M. et al. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women // Arch Intern Med. 1993; 153: 2209-2216.
- Wenger N.K. Women, myocardial infarction, and coronary revascularization: concordant and discordant clinical trial and registry data // Cardiol Rev. 1999; 7: 117-120.
- LaRosa J.C. Lipids. In: Douglas P.S, ed. Cardiovascular Health and Disease in Women. 2nd ed. New York: WB Saunders; 2002: 24-37.
- Castelli W. Epidemiology of triglycerides: view from Framingham // Am J Cardiol. 1992; 70: 3H-9H.
- Reardon M., Nestel P., Craig F. et al. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women // Circulation. 1985; 71: 881-888.
- Kawachi I., Colditz G., Stampfer M. et al. Smoking cessation and time course of coronary heart disease in middle aged women // Arch Intern Med. 1994; 154: 169-175.
- Jiang H., Ogden M., Bazzano L. et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study // Arch Intern Med. 2001; 161: 996-1002.
- Seeman T., Mendes de Leon C., Berkman L. et al. Risk factors for coronary heart disease among older men and women: prospective study of community — dwelling elderly // Am J Epidemiol. 1993; 138: 1037-1049.
- Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A. et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001 // JAMA. 2003; 289: 76-79.
- Grundt S.M., Cleeman J.L., Merz C.N. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // Circulation. 2004; 110: 227-239.
- Kip K., Marroquin O., Kelley D. et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women. A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study // Circulation. 2004; 109: 706-713.
- Marroquin O., Kip K., Kelley D. et al. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women. A Report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation // Circulation. 2004; 109: 714-721.
- Palaniappan L., Carnethon M., Wang Y. et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the insulin resistance atherosclerosis study // Diabetes Care. 2004; 27: 788-793.
- Sheifer S.E., Canos M.R., Weinfurt K.P. et al. Sex differences in coronary artery size assessed by intravascular ultrasound // Am Heart J. 2000; 139: 649-653.
- Johansson S., Bergstrand R., Schlossman D. et al. Sex differences in cardioangiographic findings after myocardial infarction // Eur Heart J. 1984; 5: 374-381.
- McSweeney J., Cody M., O'Sullivan P. et al. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction // Circulation. 2003; 108: 2619-2623.
- Elsaesser A., Hamm C. Acute coronary syndrome: the risk of being female // Circulation. 2004; 109: 565-567.
- Stevenson J., Crook D., Godsland I. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women // Atherosclerosis. 1993; 98: 83-90.
- Rossi M.L., Merlini P.A., Ardissino D. Percutaneous coronary revascularisation in women // Thromb Res. 2001; 103: S105-S111.
- Nguyen V., McLaughlin M. Coronary artery disease in women: a review of emerging cardiovascular risk factors // Mt Sinai J Med. 2002; 69: 338-349.
- O'Keefe J., Kim K., Hall R. et al. Estrogen replacement therapy after coronary angioplasty in women // J Am Coll Cardiol. 1997; 29: 1-5.
- Jacobs A.K., Johnstone J.M., Haviland A. et al. Improved outcomes for women undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: a report from the National Heart, Lung and Blood Dynamic registry // J Amer Coll Cardiol. 2002; 39: 1608-1614.
- Thompson B., Anderson H. et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: the TIMI III Registry // JAMA. 1996; 275: 1104-1112.
- Regitz-Zagrosek V., Lehmkuhl E., Hoher B. et al. Effects of female sex and age on early mortality in aortocoronary bypass surgery // Eur Heart J. 2004; 25(Abtract Supp.): 134-142.
- Trivi M., Henquin R., Albertal J. Why do women have an increased mortality after coronary surgery? Analysis of clinical, angiographic and surgical variables in relation to in-hospital mortality in a multicentre registry // Eur Heart J. 2004; 25 (Abstract Supp.): 123-133.

«Немая» диабетическая нефропатия как стадия развития хронической почечной недостаточности



И.И. Топчий

Хроническую болезнь почек (ХБП) относят к главным хроническим неконтагиозным эпидемическим патологиям в силу ее возрастающей распространенности (7-14% во взрослой популяции в зависимости от страны) и драматического снижения продолжительности и качества жизни. Кроме того, лечение терминальной стадии ХБП приводит к увеличению затрат здравоохранения, в настоящее время неподъемному для многих государств. Ведущей причиной терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) в развитых странах является диабетическая нефропатия (ДН).

Она характеризуется наличием альбуминурии, прогрессирующим уменьшением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышением артериального давления (АД). Вместе с тем у ряда больных ХПН развивается без наличия протеинурии в анамнезе. Около 10 лет назад была опубликована наша статья с анализом возможных причин отсутствия альбуминурии у 28 (18%) пациентов с III-IV стадией ХБП при ДН. Полученные данные соответствовали результатам R.J. MacIsaac и соавт. (2004), которые показали высокую распространенность неальбуминурической ХБП со СКФ <60 мл/мин на 1,73 м² при сахарном диабете (СД) 2 типа. Даже когда авторы исключили пациентов, принимавших ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (которые могли уменьшить потери белка с мочой), распространенность нормоальбуминурии у этих больных все еще оставалась очень высокой — около 23%.

Для ДН характерным признаком является именно альбуминурия, поэтому напрашивался вопрос: что привело к ХПН, если такой стимулятор развития нефросклероза отсутствовал? По-видимому, работают другие или дополняющие патологические механизмы, которые при СД вызывают преждевременное старение почечной сосудистой сети и ухудшение функции органа в связи с интерстициальным фиброзом, без выраженной гломерулярной патологии. Молекулярные механизмы, которые переводят механическое влияние при гиперфильтрации в повреждение тканей почек, еще не совсем ясны. Имеются доказательства, что взаимодействие макрофагов с резидентными паренхиматозными клетками играет критическую роль в развитии фиброза почек. Ранее нами был представлен возможный механизм взаимодействия нейтрофилов и моноцитов/макрофагов с эндотелием сосудов посредством ICAM и VCAM, что может играть важную роль в инициации процесса повреждения капилляров клубочков у больных ХБП с помощью провоспалительных интерлейкинов, m-кальпаина, химазы и катепсина G. Частью быстрой начальной реакции на повреждение почек при ДН может быть индукция NO-синтазы (NOS) in situ и инфильтрация паренхимы почек лейкоцитами с наличием iNOS-положительных клеток в клубочке, что было подтверждено в образцах ткани при биопсии. В наших предыдущих работах также было показано, что в нейтрофилах пациентов с ХБП активирована преимущественно iNOS, а это приводит к разобщенности NOS и повреждению эндотелия. Результаты морфологических исследований фрагментов почек, взятых при аутопсии у 28 больных ДН, обусловленной СД 2 типа, и умерших от осложнений коронарного атеросклероза (острый инфаркт миокарда, асистолия) без анемии

и выраженной артериальной гипертензии, согласуются с таким предположением. У всех умерших при жизни было проведено полное клиническое и биохимическое обследование, на основании которого верифицировали СД и ишемическую болезнь сердца. По данным историй болезни были проанализированы характер клинического течения заболевания, наличие альбуминурии в анамнезе. Анализ аутопсийного материала проводился в 2 группах. В фрагментах почек 17 умерших с СД легкой и средней тяжести (1-я группа) обнаруживались морфологические изменения всех структурных компонентов органа: клубочков, канальцев, артериол и артерий (наиболее характерные — узелковые склеротические изменения капилляров). В стенке капилляров клубочка отмечались отложения эозинофильных гомогенных масс овальной формы с «замурованными» мезангиальными клетками. В ряде наблюдений узелки увеличены в объеме и занимают 50-80% площади капиллярной сети клубочка почки. Увеличиваясь в объеме, гиалиновые массы сдавливают прилежащие к ним капилляры, что приводит к полной облитерации клубочков и развитию капиллярного коллапса. Индекс плотности распределения для крупных сосудов составил $7,0 \pm 0,2$, для мелких артерий — $3,0 \pm 3,3$.

В аутопсийном материале 11 умерших с тяжелой формой течения СД, у которых при жизни была диагностирована ДН с ХПН III-IV стадии, и внепочечной патологией в виде ретинопатии, нейропатии и диабетической стопы (2-я группа) вследствие сдавления капилляров клубочков отмечалось нарушение кровоснабжения тубулярного аппарата почки, что приводило к атрофии и гибели нефротелия канальцев и развитию хронического воспаления ткани, завершившемуся интерстициальным фиброзом. Морфологически клубочки почек выглядели как гомогенные гиалиновые шары в прилегающей к ним интерстициальной ткани, на месте погибших канальцев выявлялась массивная круглоклеточная инфильтрация. Индекс плотности сосудов в этой группе был достоверно ниже, чем в предыдущей, и составлял $4,7 \pm 1,0$ ($p < 0,05$). При этом склероз и гиалиноз крупных артерий приводил к запустеванию мелких перитубулярных капилляров и замещению их соединительной тканью и липогиалиновыми массами. Морфологические изменения в нефроне сопровождались нарушением синтеза NO почечными клетками. Так, по мере прогрессирования ХБП НАДФН-диафоразная активность эндотелия клубочков и эпителия канальцев снижалась от начальных стадий ДН до практически полного ее отсутствия при тяжелой ХПН, сохраняясь в какой-то мере в приносящей и выносящей артериолах. По мере

прогрессирования патологического процесса, который подтверждается склеротическими изменениями в аналогичных участках серийных срезов, отмечается снижение НАДФ-диафоразной активности, что характеризуется сменой гранул формазана на его игольчатые отложения. Аналогичные трансформации характерны в целом для всего микроциркуляторного русла, а не только для приносящей и выносящей артериол. Одновременно происходит некоторое усиление диафоразной активности на участках, соответствующих местам скопления лейкоцитарных элементов. В большинстве препаратов почек, взятых при наиболее тяжелых формах ХБП, максимальная активность тетразолиевой реакции наблюдалась именно в таких зонах, при наличии лишь игольчатых включений формазана по ходу сосудов канальцев. Последнее может свидетельствовать об активации индуцибельной NO-синтазы на фоне снижения продукции ее эндотелиальной фракции. Эти данные свидетельствуют о том, что нарушение синтеза NO может изменить уровень лейкоцитарной инфильтрации и других проявлений повреждения, таких как тромбоз, пролиферация и гиперпродукция матрикса.

Уменьшение количества капилляров приводит к прогрессирующим тубулоинтерстициальным изменениям, связанным со снижением кровотока в почках, при этом корковое вещество почки становится более ишемизированным. Гистологически у больных ДН выявляется совокупность патологических признаков, включающих мезангиальный склероз, который может быть диффузным, узелковым или сочетанным. Самое раннее поддающееся обнаружению гломерулярное поражение — утолщение гломерулярной базальной мембраны, которое может наблюдаться уже через 2 года после начала СД 1 типа. Мезангиальная экспансия, главным образом в связи с увеличением мезангиального матрикса, отмечается спустя 5 или больше лет после начала СД 1 типа. Сроки возникновения этих поражений у больных с СД 2 типа являются более вариабельными, так как время биологического начала заболевания зачастую установить не удается. В здоровой человеческой почке мезангий занимает приблизительно 14% гломерулярного объема,

тогда как у больных с клинически очевидной ДН — $\geq 30\%$. Объемная доля мезангия обратно коррелирует с площадью фильтрационной поверхности капилляров и СКФ. Эти данные согласуются с работой M.L. Sagami и соавт., основанной на биопсии, в которой показано, что к тому времени, когда определяется умеренное повышение альбуминурии, почки у некоторых диабетических пациентов уже перенесли гломерулярное и тубулоинтерстициальное повреждение.

В недавнем исследовании C.Q.F. Klessens и соавт. также было показано, что гломерулярные поражения при клинически проявляющейся и «немой» ДН имели существенные количественные различия. Авторы полагают, что в самой ранней стадии ДН повреждается только небольшой процент гломерул; даже при значительном мезангиальном склерозе (в т. ч. мезангиальных узелках) клинически выраженная ДН не развивается до тех пор, пока не повреждается определенная часть клубочков. По мнению авторов, это подразумевает, что «немая» ДН в значительной степени обусловлена гипергликемией, тогда как другие ранее предложенные патологические механизмы ДН, в частности увеличенное АД, повреждение при гиперфильтрации и гломерулярные гемодинамические нарушения на начальном этапе, возможно, не столь важны.

Хотя влияние оптимизации гликемического контроля на риск протеинурии и ХПН у диабетических пациентов с нормоальбуминемией еще не был изучен, есть доказательства, что улучшение уровня гликозилированного гемоглобина уменьшает риск терминальной ХПН у больных СД 1 типа. Возможно также, что на начальной стадии ДН канальцы еще могут повторно абсорбировать альбумин, что, таким образом, и приводит к отсутствию альбуминурии.

Клинические проявления ДН отмечаются только тогда, когда распространенность и тяжесть течения патологических поражений превышают компенсаторную способность почек. Уменьшение количества нефронов приводит к компенсаторному увеличению перфузии и фильтрации в рабочих клубочках за счет нарушения механизмов авторегуляции, дисбаланса тонуса

Таблица. Стадии развития ДН (S.M. Said, S.H. Nasr, 2016)

Гиперфильтрация	Гиперфильтрация и гипертрофия клубочков; нормоальбуминурия (<30 мг/г); повышение СКФ
«Немая»	Умеренное утолщение базальной мембраны клубочков; нормоальбуминурия; нормальная СКФ
Начальная	Утолщение базальной мембраны клубочков и появление мезангиального склероза; увеличение уровня альбуминурии (30-300 мг/г); нормальная или слегка сниженная СКФ
Явная	Выраженное утолщение базальной мембраны клубочков и диффузный мезангиальный склероз; альбуминурия (>300 мг/г); снижение СКФ; гипертензия
Терминальная ХПН	Диффузный гломерулосклероз; снижение альбуминурии; СКФ <15 мл/мин; гипертензия

афферентной и эфферентной артериол и повышения внутриклубочкового давления. В свою очередь, гломерулярная гипертензия и гиперфльтрация связаны с активацией цитокинов, факторов роста, накоплением внеклеточного матрикса и, в конечном счете, с нефросклерозом. Поэтому одним из диагностических подходов в определении состояния почек при СД является оценка функционального резерва почек (ФРП), который определяется как разница между максимальной (стимулируемой) и базальной величинами клубочковой фильтрации. ФРП отображает возможность почек повышать СКФ в ответ на различные нагрузки (белковую, аминокислотную, дофаминальную). Парадоксальное снижение или отсутствие роста СКФ при стимуляции вышеупомянутыми агентами указывает на истощение резерва почек, что, по мнению большинства исследователей, является клиническим маркером гиперфльтрации в действующем нефроне.

Для изучения вопроса влияния гиперфльтрации на развитие воспалительных и фиброзирующих процессов в почках мы проводили пробу с белковой нагрузкой у 35 больных СД 2 типа без клинических признаков нефропатии с нормальной или повышенной СКФ. Концентрации моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (МХП-1) и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) определяли методом иммуноферментного анализа.

ИАП-1 считается одним из наиболее значимых молекулярных медиаторов фиброза, который наряду с TGF- β и ангиотензином II провоцирует ремоделирование тубулоинтерстиция при почечной патологии. По-видимому, одним из механизмов развития «немой» ДН может выступать усиление фиброзирующих процессов при гиперфльтрации. Определение ФРП может использоваться в клинической практике в качестве дополнительного скринингового метода, направленного на выявление доклинических состояний ДН у больных СД.

Таким образом, у пациентов с СД 2 типа без клинических признаков нефропатии имеет место уменьшение ФРП, которое сопровождается повышением концентрации ключевых медиаторов воспаления и фиброза, что свидетельствует об активации нефросклеротических процессов уже на ранних стадиях заболевания. Определение белка в моче — недостаточно чувствительный признак развития ДН, поэтому существует потребность в новых биомаркерах ранней ДН.

Недавно предложены потенциальные биомаркеры тубулоинтерстициального повреждения (ретинолсвязывающий белок, N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза, молекула повреждения почек-1 и гемоксигеназа-1); определение белков внеклеточного матрикса (экскреция коллагена IV типа) и маркеры оксидантного стресса. Остановить или, по крайней



Рис. Развитие фиброза в почках при ДН

У больных с сохраненным ФРП концентрация МХП-1 превышала показатели в контрольной группе на 36% и составила $210,82 \pm 17,55$ нг/мл, контроль — $155,12 \pm 16,42$ нг/мл. Истощение ФРП сопровождалось достоверным увеличением уровня МХП-1 в плазме крови ($292,94 \pm 26,48$ нг/мл) — на 89% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Аналогичные изменения наблюдались и при исследовании ИАП-1. Концентрация последнего повышалась на 44% у больных с сохраненным ФРП и составляла $38,89 \pm 3,46$ пг/мл (в группе контроля — $26,78 \pm 1,46$ пг/мл). У пациентов с истощенным ФРП показатель ИАП-1 увеличился еще более отчетливо — на 127% ($61,29 \pm 4,66$ пг/мл; $p < 0,05$).

Установлено, что интерстиций инфильтруется макрофагами, которые выделяют цитокины, такие как трансформирующий фактор роста (TGF- β) и др. TGF- β вызывает фенотипическое сходство канальцевых эпителиоцитов, приводящее к их апоптозу или эпителиально-мезенхимальной трансформации (рис.).

мере, замедлит прогрессирование ХБП можно путем многофакторного вмешательства — назначения фармакологических стратегий, диеты (гликемический контроль, уменьшение приема фосфорсодержащих продуктов, агрессивное снижение АД с помощью использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и др.).

На этапе отсутствия альбуминурии у больных ДН присутствуют нарушения морфологии почек, сопряженные с развитием ХПН. Одним из механизмов развития «немой» нефропатии может быть усиление фиброзирующих процессов при гиперфльтрации. Для выявления ДН на доклиническом этапе в качестве дополнительного скринингового метода может использоваться определение ФРП. Независимо от степени протеинурии или нарушения почечной функции коррекция патологических изменений у больных СД должна проводиться с момента установления диагноза.

Список литературы находится в редакции.

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

С R

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс — **35272**
Періодичність виходу — 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці — 330 грн
 - на 6 місяців — 660 грн
 - на 12 місяців — 1320 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс — **89326**
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати на рік — 280 грн, на півріччя — 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс — **37635**
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати на рік — 280 грн, на півріччя — 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс — **37632**
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати на рік — 280 грн, на півріччя — 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс — **37639**
Періодичність виходу — 6 разів на рік
Вартість передплати на рік — 420 грн, на півріччя — 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс — **37633**
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати на рік — 280 грн, на півріччя — 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс — **37634**
Періодичність виходу — 5 разів на рік
Вартість передплати на рік — 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс — **37638**
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати на рік — 280 грн, на півріччя — 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс — **37631**
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати на рік — 280 грн, на півріччя — 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс — **49561**
Періодичність виходу — 4 рази на рік
Вартість передплати на рік — 280 грн, на півріччя — 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс — **86683**
Періодичність виходу — 3 рази на рік
Вартість передплати на рік — 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс — **49291**
Періодичність виходу — 3 рази на рік
Вартість передплати на рік — 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати **+380 (44) 364-40-28 (29)**;
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
Видавничий дім
«Здоров'я України»,
03035, м. Київ,
вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: **+ 380 (44) 364-40-28**,
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
www.health-ua.com

Друге номери
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

www.health-ua.com

Как построить с пациентом партнерские отношения и обеспечить приверженность к лечению?

Советы эксперта

Медицина – это значительно больше, чем просто медикаменты и обследования.
John Salinsky, 1987

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения около 50% пациентов не выполняют врачебных назначений. Эту же цифру подтверждают и данные зарубежной литературы: R.G. Priest и соавт. (1994) показали, что в 40-70% случаях назначенная терапия принимается только частично (10-40% от всех назначений). Данная проблема является одной из наиболее серьезных и распространенных в медицине, и без ее решения станет невозможным внедрение в клиническую практику стандартов лечения на уровне, который обеспечивал бы ожидаемое снижение заболеваемости и смертности. Совершенно очевидно, что, выписывая пациенту рецепт с препаратами для длительного приема, врач должен привести такие аргументы, которые будут способствовать сохранению приверженности к лечению. Как за короткое время, отведенное для приема в реальной амбулаторной практике, найти контакт с пациентом и те убедительные слова, которые заставят его не просто прислушаться к рекомендациям врача, но и неукоснительно их выполнять?



С этим вопросом мы обратились к старшему научному сотруднику

отдела психотерапии и психосоматической медицины Украинского научно-исследовательского института социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины, заведующему кафедрой психосоматической медицины и психотерапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктору

Олег Созонтович, при обсуждении проблемы невыполнения пациентами врачебных рекомендаций в настоящее время используют несколько терминов: «приверженность к терапии», «комплаенс» и появившийся не так давно «конкорданс». Можно ли считать эти термины взаимозаменяемыми?

— Если следовать точному переводу с английского языка, то термины, встречающиеся сегодня в научной медицинской литературе, обозначают следующее:

1) Compliance (комплаенс) — приверженность к лечению, степень соответствия между рекомендациями врача и поведением пациента. Роль пациента при этом пассивная, поскольку установка, получаемая от врача, такова: ты выполняешь, потому что я знаю, что необходимо делать. Этот термин в настоящее время встречается все реже в связи с низкой эффективностью данной установки.

2) Adherence (точность терапии) — точное выполнение указаний врача. Предполагается более активное участие пациента, что обеспечивает лучшее выполнение врачебных назначений, однако получаемые результаты не полностью удовлетворяют врачей.

3) Therapy in concordance with patient (конкорданс, согласие) — создание совместными равноценными усилиями пациента и врача терапевтического альянса для соблюдения режима лечения.

Термин «конкорданс» в последние годы все чаще используется в зарубежных статьях и исследованиях, посвященных вопросам взаимодействия врача и пациента, поскольку установка на переговоры между равными партнерами «работает» наиболее эффективно, приводя к самым лучшим результатам. С точки зрения концепции конкорданса даже то, что пациент информирует своего врача о решении не принимать больше назначенную терапию, — это положительный момент и проявление партнерских отношений. Такой шаг свидетельствует о том, что пациент доверяет специалисту, готов к обсуждению причин отказа от приема препарата и плана дальнейшего лечения, не отказывается от него в целом.

Выражение «партнерские отношения» стало уже привычным для врачей. Но, наверное, очень немногие из них могут утверждать, что смогли установить такие отношения со своими пациентами...

— Конечно, это непростая задача, ведь даже первый шаг к формированию таких отношений — установление контакта с пациентом — не всегда бывает успешным, и это считается сегодня наибольшей проблемой, с которой сталкиваются врачи в своей практике. Заметьте: не постановка диагноза, не разработка схемы лечения, не доступность препаратов, а установление контакта с пациентом. Действительно, современные

рекомендации по диагностике и лечению заболеваний значительно облегчают работу врача: в большинстве случаев необходимо лишь неукоснительно следовать установленному алгоритму, а препараты, применяемые во всем мире для лечения основных социально значимых заболеваний, доступны и в Украине. Однако в руководствах не прописано, как установить контакт с пациентом, добиться, чтобы он услышал врача и сделал осознанный выбор в пользу длительной терапии, ведь универсального алгоритма не существует. Тем не менее над проблемой можно успешно работать. Но сначала рассмотрим основные причины неудач в установлении контакта с пациентом.

Одна из таких причин — искаженное представление пациента о модели медицины. Вспомните, какое количество сериалов на медицинскую тему появилось в последние годы. И ни один из них, независимо от жанра, не соответствует реальности. В результате пациент приходит в клинику, имея, как ему кажется, полное представление о том, как ее сотрудники, включая лечащего врача, должны себя вести и что делать, начиная с этапа диагностики. На несоответствие реальной модели с той, которая существует в его представлении, пациент, естественно, реагирует, а тип реакции зависит от типа личности, и врач должен быть к этому готов.

Какие приемы можно использовать на этапе установления контакта с пациентом?

— Эти приемы давно известны, и не только психологам и психотерапевтам. Однако, как ни странно, о них приходится напоминать не только студентам, но и врачам. Вот, например, несколько простых вещей, которые гарантированно повышают доверие пациента к врачу и о которых врачи нередко забывают: вымыть руки перед осмотром; продемонстрировать использование одноразовых или стерильных инструментов; не сутиться; спокойно и размеренно разговаривать, встречаясь глазами с пациентом и периодически улыбаясь; использовать понятные пациенту термины и выражения; мягко шутить на серьезные темы. Это гораздо больше значит для пациента, чем врач иногда может себе представить. Как показывают опросы пациентов, имея возможность выбрать идеального доктора, они в первую очередь пользовались бы такими критериями, как ум, увлеченность работой, внимание. Но парадокс заключается в том, что после общения с врачом пациенты прежде всего оценивают его доброту и отзывчивость. Интересно, что неформальные платежи в системе здравоохранения со стороны пациентов — это чаще всего вознаграждения за доброе отношение к ним персонала (около 45%), гораздо реже — за качество медицинской помощи и еще реже — за профессионализм врачей (10-11%). Таким образом, атмосфера приема является главным фактором, влияющим на решение пациента сделать неформальную («скрытую») оплату труда медицинского персонала.

Составляющие психологии атмосферы приема известны, и им можно посвятить отдельную публикацию, а в этой просто перечислим их:

- поведение медицинского персонала, проявление участия, искренние улыбки;
- индивидуальное сопровождение (крайне эффективно!);
- тишина и покой;
- хорошее настроение персонала или по крайней мере его имитация;
- обязательное соблюдение затрат времени на пациента;
- демонстрация соблюдения требований санитарии и гигиены;

- демонстрация использования одноразовых средств и инструментов;
- наличие сложного современного медицинского оборудования;
- неформальное поведение (человечность врача);
- персонализированное поведение;
- деонтология;
- обслуживание пациента с момента входа и до момента выхода из клиники.

Не следует забывать, что на пациента оказывают влияние и многие другие «мелочи»: интерьер кабинета врача, все, что находится на его рабочем столе, информация в виде плакатов на стенах кабинета и т.д.

Если контакт установлен и наступил момент постановки диагноза и назначения лечения, перед специалистом возникает следующая задача — мотивировать пациента к лечению. Основа мотивации для пациента — это его беседы с врачом, хотя следует признать, что в реальной практике у нас для этого почти нет времени.

Каковы основные принципы проведения мотивационной беседы?

— Структура мотивационной беседы была разработана W.R. Miller, C.J. Gribskov, R.L. Mortell в 1992 году. Авторы указывают, что в момент беседы пациента с врачом можно применять любые терапевтические подходы. Мотивирующие беседы должны быть основаны на безоговорочном принятии пациента и конструктивной самоконфронтации. Безоговорочное принятие пациента подразумевает позитивное к нему отношение, поддержку, вселяющую надежду на благоприятный прогноз заболевания, признание и уважение его выбора. Конструктивная самоконфронтация базируется на директивности в начальных фазах беседы. Директивность заключается в том, что врач сам выборочно задает вопросы, делает обзор полученной информации и резюмирует, направляя пациента. Врач в первую очередь выделяет те моменты беседы, которые мотивируют пациента на смену установок. Главные требования к конструктивной самоконфронтации — задавать открытые вопросы, слушать, размышлять и систематизировать, давая краткую характеристику.

В ходе беседы следует начинать фразы так, чтобы пациент успел сконцентрировать внимание для получения информации (то, что происходит...), ощутил сочувствие (как вы себя чувствуете?), заботу (то, что вас беспокоит...), поддержку (как вы справляетесь?), эмпатию — сопереживание эмоциональному состоянию (это, должно быть, сложно...; я могу вас понять...).

Спор с пациентом о наличии проблемы; директивные советы и решения без согласия пациента; позиционирование себя как единственного участника процесса, принимающего решение; признание пассивной роли пациента; использование диагностических ярлыков, непонятной терминологии, принудительного подхода, запугиваний; создание впечатления незаинтересованности в пациенте — все это деструктивные (демотивирующие) элементы, которые ни в коем случае нельзя допускать в ходе беседы.

Почему не работает простая схема между врачом и пациентом «Я знаю → вы выполняете»? Потому что в реальной жизни траектория пути от пункта «Цель врача» до пункта «Понимание пациентом» проходит не по прямой линии (рис. 1). Как видим,



Рис. 1. Коммуникация «Я знаю → вы выполняете»

для того чтобы информация была эффективно воспринята пациентом, необходимо подать сигнал через слова, жесты, мимику, голосовую интонацию. Следует помнить, что пациент только на 30% запоминает, что именно сказал врач, на 60% — как он это сказал и на 10% — какие получил при этом сигналы. Модель пирамиды обучения Эдгара Дейла, разработанная в 1969 году, применима не только в школе, но и в работе с пациентами — ведь они тоже проходят процесс обучения и запоминания информации (рис. 2).



Рис. 2. Пирамида обучения Эдгара Дейла

Врач должен быть готов объяснить пациенту выбор схемы терапии и препарата, а способ объяснения зависит от особенностей менталитета пациента, уровня его образованности. Кому-то из них достаточно будет привести пример из собственной жизни («Этот препарат самый лучший, я назначаю его своим родственникам»), другим необходимы подтверждения в виде официальных документов, рекомендаций, результатов исследований. Например, мы имеем дело с образованным пациентом, которому хотим назначить определенный препарат, имея на то веские причины. В кардиологии это может быть пациент с очень высоким сердечно-сосудистым риском, недавно перенесший инфаркт миокарда, которому врач опасается назначить генерический препарат, не будучи уверенным в его биоэквивалентности оригинальному и в том, что генерик обеспечит ожидаемые эффекты. Специалисту следует запастись действительно вескими аргументами, чтобы обосновать свою позицию: продемонстрировать степень риска смерти по шкале SCORE, ознакомить с информацией о лекарственном средстве, размещенной в официальном издании, например в Справочнике эквивалентности лекарственных средств*. Не следует недооценивать степень ответственности и восприимчивости больных: они вполне способны прислушаться к вашим рекомендациям и пойти на дополнительные затраты ради спасения собственной жизни. И мы не должны решать вместо них, сколько они могут потратить на собственное лечение.

И все же главная трудность состоит в отсутствии единой и эффективной во всех случаях схемы построения беседы с пациентом, поскольку многое зависит от типа личности.

Таблица. Принципы построения беседы с пациентом в зависимости от типа личности	
Тип личности	Принципы построения беседы с пациентом
Тревожный	Нуждается в поощрении, поддержке. Необходима установка от специалиста: мнение врача безапелляционно и единственно верное. Не следует давать возможность выбора, необходимо убедить с помощью аргументов, которыми пациент не владеет (научные данные, авторитеты и т.д.). Требуется опека — настолько, насколько хватит ваших сил
Ипохондричный	Предоставление доказательств, основанных на данных параклинических исследований
Агрессивный	Агрессия направлена не на врача, а на заболевание. Акцент следует делать не на сути, а на тоне разговора и поведении. Необходимо демонстрировать и проговаривать пациенту, что вы вместе с ним против его болезни
Анозогностичный	Привязка проблемы пациента к значимым для него вещам. Перспективы больного проговаривать демонстративно спокойно. Обязательное привлечение родственников
Гистриорный	Демонстрировать внимание, говорить комплименты. Назначение дополнительных исследований, привлечение авторитетов (профессор), проведение консилиумов
Эпилептоидный	Демонстрировать научные знания, приводить данные параклинических исследований, делать пояснения по поводу побочных действий препаратов. Не демонстрировать сомнений, давать четкие, детальные указания

? Какие типы личности являются проблемными с точки зрения формирования приверженности к лечению? Можно ли кратко обозначить, какие модели поведения может использовать врач в каждом случае?

— Выделяют несколько типов личностей, которые обуславливают проблемы с формированием приверженности к лечению: тревожный, ипохондрический, агрессивный, анозогностический (легкомысленное отношение к заболеванию), гистриорный (склонность к самодраматизации, театральности, внушаемости, подверженности влиянию обстоятельств), эпилептоидный (склонность к дисфориям, напряженное состояние инстинктивной сферы, инертность, привлечение непрямого внимания). О том, как строить беседу с каждым из таких пациентов, можно написать отдельную статью, но мы попытаемся все же коротко обозначить основные принципы (табл.).

Безусловно, изучение психотипов, типов личности и психологических техник на первых этапах требует дополнительных временных затрат, но профессия врача предполагает непрерывный процесс обучения чему-то новому. Определенные приемы практической психологии в повседневной практике, не требуя много времени, ускорят установление контакта с больным, сэкономят время при выявлении причины неэффективности лечения и в случае необходимости помогут принять решение о привлечении к процессу ведения больного профессионального психолога или психотерапевта.

Конечно же, кроме первого впечатления и последующей беседы с врачом, на формирование конкорданса оказывают влияние и другие факторы: социум, семья, методы лечения, материальные затраты на терапию, само заболевание и его особенности, культурально-ментальные аспекты.

? Существует еще один участник взаимоотношений — лечащий врач. Очевидно, что от его личностных качеств во многом зависит возможность установления партнерских взаимоотношений с пациентом...

— Бесспорно, частыми причинами неудач в установлении контакта с пациентами являются проблемы со стороны врача: отсутствие уверенности в эффективности лечения при хронических расстройствах, недостаток терпения и самообладания в общении, наличие синдрома эмоционального выгорания — эти факторы можно перечислять еще долго. Врачи — тоже люди, и у них тоже бывает плохое настроение. Согласно результатам исследования, проведенного в университете Бен-Гуриона в Израиле (2010) с участием 188 врачей, специалисты, пребывающие в хорошем настроении, выписывают меньше рецептов, назначают большее количество дополнительных обследований и тратят больше времени на общение с пациентами на немедицинские темы по сравнению со специалистами в плохом настроении. Если вы ощущаете повышенную раздражительность при общении с пациентом, задайте себе вопрос: какова истинная причина этого? Возможно, пора признаться себе, что у вас есть все симптомы «выгорания», вы переутомлены, вследствие чего ваши реакции носят не логичный, а эмоциональный характер.

Но главная, на мой взгляд, проблема состоит в отсутствии четкого осознания врачом задач, которые он преследует, назначая лечение. Существует термин «врачебный нонкомплайенс», обозначающий сосредоточенность специалиста на актуальной симптоматике и игнорирование мероприятий по предупреждению обострения заболевания или развития его осложнений (или осложнений терапии).

По этому поводу приведу еще один термин, который изначально носил юридический характер, — «Therapies als Auflage» (нем.), или «Лечение как условие». Он использовался в развитых странах в тех ситуациях, когда при совершении определенных преступлений виновному назначалась принудительная психотерапия вместо тюремного заключения. Мне кажется, что успех в установлении конкорданса в значительной степени зависит от того, будет ли врач задавать себе вопрос: «Условием чего является лечение?» — и пытаться ответить на него. Это поможет понять, что непосредственный эффект от приема препарата — это не конечная цель. Да, мы работаем на эффект, но не просто на достижение целевых уровней каких-либо показателей. За этой целью открываются новые, еще более важные — восстановление пациента, ресоциализация, повышение качества жизни, возможность получения удовольствия от жизни и ощущения счастья и многие другие. Обратите внимание, как сегодня меняется терминология: вместо лечения — восстановление, вместо утраченных лет жизни — социальная функциональность и т.д. Врач должен видеть перед собой в качестве цели

не просто снижение уровня артериального давления или холестерина, а возвращение пациента к нормальной активной жизни без осложнений. Только тогда он сможет убедить пациента идти к этой цели, применяя рекомендованные методы ее достижения.

Еще одна проблема, связанная с врачами, как это ни странно звучит, заключается в довольно сдержанном отношении к возможностям медицины. Во всяком случае, это может быть справедливым в отношении тяжелых хронических заболеваний. Врачи, болеющие серьезными заболеваниями, весьма скептически относятся к перспективе излечения и меньше пользуются услугами медицины. Доктор Ken Murray в своей статье «Почему умирают врачи?» утверждает, что многие медики занимают позицию фаталистов, когда получают информацию о наличии у себя онкологической патологии. И хотя сейчас мы говорим не о таких тяжелых ситуациях, все же никто не станет отрицать, что среди врачей много тех, кто курит, принимает нездоровую пищу, не контролирует другие важные факторы сердечно-сосудистого риска (лишний вес, высокий уровень артериального давления и т.д.). Следовательно, давая рекомендации пациентам, такие специалисты сами подсознательно не верят в то, что они будут эффективны и приведут к увеличению продолжительности жизни. Естественно, в таком случае работа с пациентом будет носить формальный характер, и врач никогда не убедит его сохранять приверженность к терапии.

Распространенной причиной «неприверженности» врачей к назначению длительной терапии является и опасение по поводу побочных эффектов препаратов. Хотя именно врачи должны понимать, что компании-производители лекарственных средств обязаны вносить в инструкции по их применению все неблагоприятные реакции пациентов, отмечавшиеся в ходе клинических исследований. Не в каждом случае можно с уверенностью утверждать, что эти реакции были обусловлены приемом препарата, но информация уже внесена в документ и не подлежит изменению. Поэтому задача врача в ситуации, когда необходимо обеспечить длительный прием жизненно важных препаратов, — проговорить с пациентом возможность развития побочных эффектов и убедить его в том, что последствия отказа от лечения представляют гораздо большую опасность для его жизни.

Таким образом, работать над формированием конкорданса следует сразу в двух направлениях в прагматичных концептуальных рамках коммуникации. Для врача это означает следование определенному алгоритму: спроси → поясни → позаботься → проконтролируй → посоветуй → выполни. Не сомневаюсь, что большинство соматических врачей интуитивно в процессе получения практического опыта осваивают основные принципы и подходы в общении с пациентами, но все же в наибольшей мере современным тенденциям в медицине соответствует работа мультидисциплинарных бригад с участием профессиональных психологов и психотерапевтов, и мы всегда открыты для сотрудничества с нашими коллегами.

*Справка «ЗУ»

! Справочник эквивалентности лекарственных средств издан в 2016 году специалистами Государственного экспертного центра МЗ Украины под руководством профессора И.А. Зупанца и представляет собой аналог американского издания Orange Book. В справочник включены все препараты, зарегистрированные в Украине по состоянию на сентябрь 2016 года, с указанием кодов, обозначающих способ регистрации: А (по полному досье), В (по биоэквивалентности), С (по биоэвиверам, то есть по фармацевтической эквивалентности), D (по результатам сравнительных клинических исследований на ограниченном контингенте пациентов) и E (по литературной справке, то есть «хорошо изученное медицинское применение»).

! В издание «Оранжевая книга» (Orange Book, www.fda.gov/cder/ob) включены только препараты, зарегистрированные по полному регистрационному досье (код А) и генерики с доказанной биоэквивалентностью (код В). В качестве полноценной замены оригинальным лекарственным средствам, по мнению экспертов Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA), могут рассматриваться только генерики, которым присвоен код А, то есть те, которые в клинических исследованиях продемонстрировали сопоставимые с оригинальным препаратом терапевтические эффекты.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



МАТЕРИАЛ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ

LACERTA® используется для FTR-методики (Fast Tissue Regeneration, 2011) в комплексном лечении трофических язв, пролежней, свищей

Узнай больше на сайте:
www.lacerta.in.ua

- запатентованная методика лечения;
- проводится в амбулаторных условиях;
- не требует специфического инструментария, анестезиологической поддержки или операционного помещения.



Заявку на обучение FTR-методике отправляйте по адресу:
LACERTA@uf.ua звоните (044) 386 10 22 или (050) 310 10 22



FTR Fast Tissue
Regeneration

«Материал инъекционный для регенерации кожи LACERTA® (ЛАЦЕРТА®)» Состав: 1,5% материал инъекционный для регенерации кожи LACERTA® (Лацерта®), объемом 1 мл содержит: гиалуронат натрия 15,0 мг; Сукцинатный буфер pH 7,4 до 1,0 мл. Показания. Восполнение утраченных объемов при дефектах кожи (раны, ожоги, трофические язвы, пролежни, свищи и др.). Противопоказания. Гиперчувствительность к гиалуроновой кислоте; Беременность и лактация; Пациенты в возрасте 18 лет. Побочные реакции. Покраснение, отеки, гематомы, зуд, незначительная боль в области инъекции. Эти побочные реакции носят временный характер и обычно проходят в течение 72 часов после инъекции. ООО «Юрия-Фарм» Украина, 03680, г. Киев, ул. М. Амосова, 10, т/ф +3 (044) 275-92-42, www.uf.ua
Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. РС МОЗ Украины № 13569/2014 от 14.02.2014. Перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией о применении материала.