

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ОГЛЯД

17-18 мая в г. Харькове прошла 56-я научно-практическая конференция с международным участием «Украинская школа эндокринологии», организатором которой выступил ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (г. Харьков). В рамках насыщенной научной программы мероприятия были рассмотрены многие актуальные вопросы современной эндокринологии, касающиеся новых подходов к терапии эндокринных заболеваний и возможностей профилактики их осложнений. Кроме того, прозвучали содержательные доклады, посвященные междисциплинарным проблемам на стыке эндокринологии, гинекологии и геронтологии; некоторые из них мы представляем вниманию читателей.



Академик НАМН Украины, заведующий отделом эндокринологии, репродукции и адаптации ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Александр Викторович Резников посвятил доклад вопросам гормональной контрацепции.

— Согласно официальной статистике, ежегодно в мире случается около 80 млн нежелательных беременностей, каждую минуту одна женщина умирает от осложнений, связанных с беременностью. До недавнего времени не лучшим образом выглядела ситуация и в Украине, где в 1990 г. было выполнено более 1 млн аборт.

На сегодняшний день в нашей стране действует Национальная программа «Репродуктивное здоровье нации 2006-2015», благодаря которой удалось существенно снизить количество вмешательств по прерыванию беременности. Если в 2005 г. было выполнено 264 тыс. абортов, то в 2011 г. — 156 тыс. Не последнюю роль в достижении таких результатов играет гормональная контрацепция.

Доказано, что гормональная контрацепция является лучшей альтернативой аборт. Эффективность современных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) приближается к 100% — индекс Перля (средняя частота нежелательных беременностей у 100 женщин в течение одного года) составляет 0,04-0,05; в то же время риск их приема для здоровья женщины более чем в 10 раз ниже риска, связанного с абортами или нормальными родами. По медико-социальной значимости появление средств гормональной контрацепции обоснованно сравнивают с открытием вакцин и антибиотиков. Широкое применение гормональных контрацептивов в течение 3 лет снижает материнскую смертность на 25-30%, а детскую — на 40% (J. Guillebaud, 2008).

Помимо предупреждения нежелательной беременности КОК широко используют в других целях. Их применяют для лечения дисфункциональных маточных кровотечений, предменструального синдрома и синдрома поликистозных яичников, гирсутизма, акне, себореи и т. д. Менопаузальная заместительная гормональная терапия эстрогенами зарекомендовала себя как эффективный способ первичной профилактики остеопороза, рака эндометрия, воспалительных заболеваний органов малого таза, сердечно-сосудистой патологии, возрастных психоэмоциональных расстройств, нейродегенеративных заболеваний, метаболического синдрома. Заместительная гормональная терапия заметно препятствует возрастному снижению физической и умственной работоспособности.

Широкое распространение получили такие средства гормональной контрацепции, как внутриматочная система с левоноргестрелом, КОК на основе этинилэстрадиола и современных синтетических прогестинов (гестодена, левоноргестрела, норгестостерона, а в последние годы — дроспиренона и диеногеста).

Применяя КОК, необходимо учитывать, что данные препараты могут приводить к снижению содержания фолатов в сыворотке крови и эритроцитах. Недостаток фолиевой кислоты часто вызывает дефекты развития нервной трубки у плода и сказывается в дальнейшем на уровне умственного развития ребенка. Чтобы достичь необходимого насыщения организма фолиевой кислотой, необходимо принимать ее препараты в течение 2-3 мес. Поскольку формирование нервной трубки заканчивается на 24-28-й день эмбриогенеза, следует начинать использование этих средств за несколько месяцев до планируемой беременности. В настоящее время женщинам, принимающим оральные контрацептивы, рекомендуют дополнительно назначать фолиевую кислоту.

Украинская школа эндокринологии:

ведущие с



Академик НАМН Украины, директор ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Владислав Викторович Безруков рассказал об эмоциогенных зонах гипоталамуса и возможных механизмах их влияния на продолжительность жизни.

— Гипоталамус представляет собой высший центр регуляции вегетативных функций, является местом взаимодействия нервной и эндокринной систем. Он оказывает влияние на эмоциональную сферу, контролирует мотивационное поведение, занимает ведущее место в регуляции гомеостаза и участвует в реализации приспособительных реакций.

В самых ранних работах по изучению гипоталамуса было показано, что изменение активности гипоталамических структур приводит к изменению в работе эндокринных желез и развитию патологии, при этом воздействие на гипоталамические ядра сопровождалось изменением адаптационных возможностей и продолжительности жизни экспериментальных животных. В. Conti продемонстрировал, что введение дополнительного гена в преоптическое ядро приводит к повышению температуры в указанной области, снижению температуры тела и увеличению продолжительности жизни. Пристально исследовались и другие ядра гипоталамуса.

На базе ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» были изучены эмоциогенные ядра гипоталамуса на модели крыс. Определение у животных разного возраста электрической активности данных ядер и эффектов их стимуляции дали возможность по-новому взглянуть на роль последних в процессе старения.

Было показано, что у старых крыс частота спонтанной импульсной активности одиночных нейронов, а также интеграл биопотенциалов фоновых электрограмм вентромедиальных ядер гипоталамуса (ВМЯ — отрицательная эмоциогенная зона) и латеральных ядер (ЛЯ — положительная эмоциогенная зона) ниже, чем у взрослых грызунов.

При повреждении латеральных отделов гипоталамуса продолжительность жизни старых животных уменьшалась наряду с увеличением массы тела, снижением уровня инсулина и повышением содержания адренокортикотропного гормона в плазме крови.

При длительной электростимуляции ЛЯ существенно увеличивалась остаточная и максимальная продолжительность жизни старых крыс. В результате электростимуляции ЛЯ повышалась фоновая электрическая активность гиппокампа и хвостатого ядра. Прирост электрической активности на фоне электростимуляции был наиболее выражен в диапазоне α -волн, что характерно для возбуждения эмоционально-позитивных структур.

Электростимуляция ЛЯ нивелировала либо сглаживала возрастные различия уровней тестостерона, кортикостерона и тироксина в плазме крови старых и взрослых особей, а также приводила к снижению концентрации катехоламинов в плазме крови старых грызунов, что указывает на уменьшение симпатoadrenalовой активности. Уровень эмоциональности и тревожности старых крыс снижался до такового у взрослых животных, также отмечалось улучшение памяти и моторики.

Электростимуляция ВМЯ приводила к уменьшению выживаемости и сокращению остаточной средней и максимальной продолжительности жизни старых крыс при снижении уровня ферментов антиоксидантной защиты.



Член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский напомнил о современных подходах к скринингу сахарного диабета (СД) 2 типа, профилактике заболевания и его осложнений.

— В Украине зарегистрировано около 1,3 млн больных СД, однако этот показатель явно занижен, поскольку на сегодняшний день практически отсутствует активный скрининг СД 2 типа. В отечественном исследовании по выявлению новых случаев ранее не диагностированного



СД 2 типа «Диаскрин», в котором было обследовано 4640 человек с факторами риска СД, повышение гликемии натощак >7 ммоль/л было отмечено приблизительно у 14% обследованных, а нарушенная толерантность к глюкозе — у 22% лиц. Практически у каждого третьего обследованного пациента имела место та или иная степень нарушения углеводного обмена. По данным нашего исследования, наиболее значимым фактором риска СД 2 типа была избыточная масса тела.

В настоящее время скрининг на СД 2 типа рекомендуется проводить всем лицам старше 45 лет, а также лицам младше 45 лет с избыточной массой тела (ИМТ >25 кг/м²) и наличием одного дополнительного фактора риска развития СД 2 типа (уровень глюкозы натощак 5,6-6,9 ммоль/л и/или постпрандиальный уровень глюкозы 7,8-11,0 ммоль/л; уровень HbA_{1c} $>5,7\%$; наследственная предрасположенность к СД; малоподвижный образ жизни; ИБС; дислипидемия; артериальная гипертензия).

В отличие от СД 2 типа спрогнозировать риск развития СД 1 типа можно с высокой долей вероятности. В случае повышения титров антител к антигенам островков поджелудочной железы (антитела к цитоплазме островковых клеток, инсулину, декарбоксилазе глутаминовой кислоты и др.) риск манифестации СД 1 типа в течение последующих 7-8 лет составляет более 50%. Но, к сожалению, в настоящее время мы не имеем возможности предупредить или замедлить развитие СД 1 типа у лиц из группы риска. Профилактика СД 2 типа в отличие от таковой СД 1 типа является доказанной терапевтической возможностью.

Простые, на первый взгляд, подходы, такие как нормализация массы тела и увеличение физической активности, являются очень эффективными методами. Так, исследование DPP (Diabetes Prevention Program), которое включало более 3 тыс. человек с нарушением толерантности к глюкозе, продемонстрировало, что модификация образа жизни приводит к снижению риска развития СД 2 типа на 58%. В то же время на фоне профилактического применения метформина риск развития СД 2 типа уменьшился только на 31%.

В настоящее время существуют определенные подходы к снижению риска развития неврологических, микро- и макрососудистых осложнений, общей и кардиоваскулярной смертности у лиц с СД 1 и 2 типа, эффективность которых доказана с позиций доказательной медицины. Это коррекция повышенного уровня гликемии, нормализация артериального давления и воздействие на реологические свойства крови.



Заместитель директора по научной работе ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Нонна Александровна Кравчук представила доклад, посвященный проблеме гипогликемических состояний на фоне терапии СД 2 типа.

— Одной из основных задач терапии СД 2 типа является контроль гликемии. На сегодняшний день в арсенале врача присутствует достаточно большое количество сахароснижающих препаратов, позволяющих оказывать воздействие на основные звенья патогенеза заболевания (снижение секреции инсулина, усиление синтеза глюкагона α -клетками, увеличение продукции глюкозы печенью, инсулинорезистентность).

Со временем количество функционирующих β -клеток поджелудочной железы неуклонно уменьшается (примерно

ОКНОЛОГІЯ:

Ведущие специалисты — практикующим врачам

на 4% в год), что требует постоянной интенсификации сахароснижающей терапии и несет в себе опасность развития гипогликемических состояний.

Гипогликемия развивается в течение короткого периода и характеризуется общей слабостью, усталостью, потливостью, учащенным сердцебиением, внутренним напряжением, беспокойством, страхом, чувством голода. Снижение содержания уровня глюкозы в крови приводит к нарушению функции практически всех органов и систем организма (в первую очередь центральной и вегетативной нервной системы). Данное состояние легко купируется с помощью внутривенного введения глюкозы либо приемом пищи, богатой углеводами.

Способность распознавать ранние симптомы гипогликемии снижается у пациентов пожилого возраста, что приводит к более высокой частоте тяжелых эпизодов и высокой смертности по причине этого состояния. Эпизоды гипогликемии у пожилых людей нередко приводят к потере сознания, падениям, переломам.

Повышенный риск гипогликемии связан прежде всего с применением инсулина и препаратов сульфонилмочевины. Если на фоне монотерапии метформином риск развития одного и более эпизодов гипогликемии в течение года составляет 1,7%, то при лечении препаратом сульфонилмочевины этот показатель увеличивается до 7,9%, а при переходе на интенсивную инсулинотерапию — до 32,6% (Wright et al., 2006).

Значительно увеличивается риск гипогликемии при приеме препаратов сульфонилмочевины и метформина. Около 39% пациентов с СД 2 типа, принимавших данную комбинацию препаратов, переносили как минимум 1 эпизод гипогликемии за 9 мес лечения (UK Hypoglycaemia Study Group, 2007).

Перенесенные эпизоды тяжелой гипогликемии вызывают у больных опасения по поводу их возможного повторения в будущем и могут быть основным барьером в достижении гликемического контроля. Такие пациенты самостоятельно снижают дозу препарата или пропускают его прием, часто нарушают диету за счет «защитных» перекусов и избегают физических нагрузок.

В настоящее время альтернативой комбинации метформин + препарат сульфонилмочевины является комбинация метформин + ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), которая действует на три основных патофизиологических звена при СД 2 типа (инсулинорезистентность, дисфункцию β-клеток и увеличение продукции глюкозы печенью). Комбинация метформин + ингибитор ДПП-4 сопоставима по сахароснижающей эффективности с комбинацией метформин + препарат сульфонилмочевины при более высокой безопасности терапии (данный терапевтический режим не приводит к увеличению массы тела и повышению частоты эпизодов гипогликемии и имеет переносимость, сходную с таковой монотерапии метформином). В настоящее время в клинической практике стран Европы и США широкое распространение получило применение фиксированных комбинаций ситаглиптина (50 мг) и метформина (1000 мг). Ожидается появление такой комбинации на украинском фармацевтическом рынке.



Заведующая отделом экспериментальной эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Виктория Витальевна Полторацкая представила свой взгляд на проблему кардиоваскулярной патологии при СД и способы ее профилактики.

— Кардиоваскулярные осложнения являются основной причиной преждевременной смерти больных СД. В настоящее время сердечно-сосудистые осложнения, связанные с СД, занимают около 5% в структуре общей смертности, из них 50-80% случаев приходится на ИБС. В популяции больных СД достоверно снижается ожидаемая продолжительность жизни. Например, если человек заболевает СД в возрасте 50 лет, длительность его жизни уменьшается в среднем на 6,4 года.

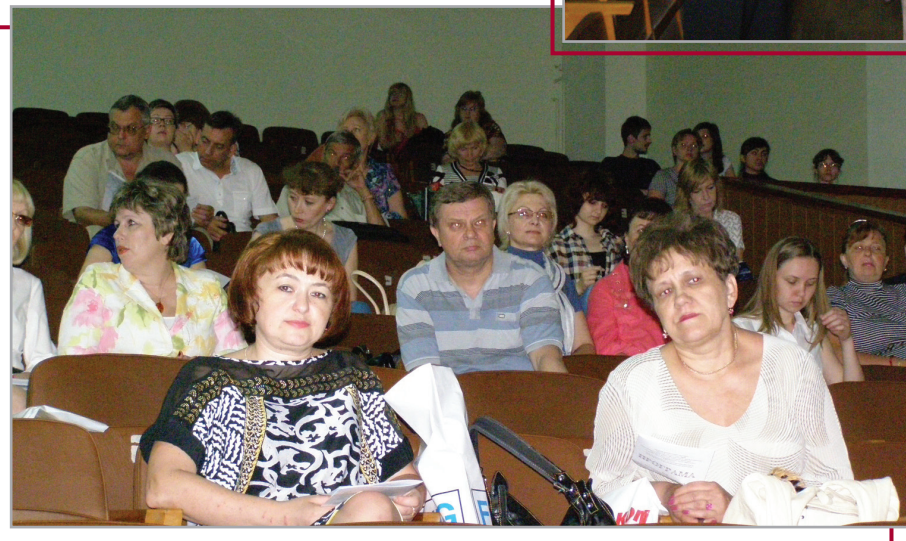
На сегодняшний день известно, что основным фактором, детерминирующим развитие сердечно-сосудистых осложнений при СД, является инсулинорезистентность.

Инсулинорезистентность клеток жировой ткани, мышц, печени и эндотелия сосудов является одним из ключевых звеньев в развитии гипергликемии, а также увеличивает кардиоваскулярный риск, причем посредством не только гипергликемии, но и других механизмов. Установлено, что инсулинорезистентность приводит к повышению в крови уровней свободных жирных кислот, проатерогенных липидов и провоспалительных медиаторов, снижает уровень антиатерогенных липопротеинов (холестерина липопротеинов высокой

плотности), усиливает синтез фибриногена и агрегацию тромбоцитов. Гипергликемия и повышение уровня свободных жирных кислот оказывают негативное воздействие на эндотелий, ингибируя синтез ключевого вазодилатора — оксида азота, способствуя тем самым ускоренному прогрессированию атеросклероза.

Исследование D.A. Manzello и соавт. (2001) продемонстрировало, что повышение уровня свободных жирных кислот в системном кровотоке у пациентов с СД 2 типа вызывает резкую стимуляцию симпатической нервной системы. Это повышает риск развития сердечных аритмий и является одной из причин внезапной смерти у данной категории больных. Снижение уровня свободных жирных кислот у пациентов с СД 2 типа оказывало противоположное действие.

Еще одной причиной повышения уровня сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2 типа является наличие кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН), которая поражает около 20% пациентов и в 5 раз увеличивает риск смерти. Ранее



предполагалось, что развитие КАН в первую очередь связано с плохим гликемическим контролем, но исследование DCST показало, что это не так.

В последнее время было показано, что важную роль в патогенезе диабетической нейропатии играет окислительный стресс, обусловленный повышенным образованием свободных радикалов и/или дефектами в антиоксидантной защите. Образование активных форм кислорода сопровождается хроническим воспалением низкой интенсивности, которое является основным патофизиологическим и патоморфологическим фактором развития атеросклероза и других нарушений при СД.

Таким образом, лечение пациентов с СД должно быть направлено не только на коррекцию гликемии, но и на нормализацию артериального давления, уровня липидов, снижение выраженности оксидативного стресса и др. В настоящее время одним из наиболее эффективных антиоксидантов считается α-липовая кислота, которая, кроме того, обладает целым рядом других положительных эффектов при СД 2 типа. В клинических исследованиях было показано, что α-липовая кислота способствует снижению инсулинорезистентности тканей, улучшению липидного профиля и повышению эндотелийзависимой вазодилатации.



О современных аспектах лечения полинейропатии, развивающейся на фоне различных эндокринных заболеваний, рассказала доцент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук Ольга Аркадиевна Гончарова.

— Среди патологических состояний со стороны нервной системы, возникающих при эндокринопатиях, особое место занимают диабетические и дистиреоидные нейропатии, оказывающие значительное влияние на прогноз и качество жизни.

Диабетическая нейропатия (ДН) является одним из наиболее распространенных осложнений СД. Показано, что на момент манифестации СД она выявляется у 3,5-6,1% больных, через 5 лет от начала заболевания — у 12,5-14,5%, через 10 лет — у 20-25%, через 25 лет — у 55-65% пациентов. ДН может возникать как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа, но, как показали недавние исследования, в зависимости от этого

она будет иметь определенные функциональные и структурные различия. Предполагают, что дефицит инсулина и/или С-пептида приводит к более выраженным изменениям со стороны нервных волокон. В основе ДН лежат метаболические и сосудистые нарушения, которые являются взаимодополняющими и в конечном итоге обуславливают демиелинизацию и дегенерацию нервных волокон. Метаболический механизм развития ДН связан с гипергликемией, которая через активацию полиолового шунта приводит к снижению

энергетического потенциала клеток. В то же время гипергликемия вызывает снижение активности протеинкиназы С, в ответ возникает ингибирование образования оксида азота и ослабление утилизации свободных радикалов глутатионом, что сопровождается развитием вазоконстрикции и ишемическим повреждением нейронов.

Поражения нервной системы (всех ее отделов) являются одним из наиболее частых осложнений гипотиреоза и тиреотоксикоза. Предполагается, что в основе многочисленных морфологических нарушений различных отделов нервной системы при тиреоидной патологии может лежать дисрегуляция нескольких ключевых генов, контролирующей экспрессию других генов в различных типах нервных клеток. В частности, установлено регулирующее влияние тиреоидных гормонов в процессе развития мозга на гены, контролирующие синтез белков: актина, тубулина, миелина, миеллинсвязывающего гликопротеина, некоторых рецепторов нейронов мозга.

У больных гипотиреозом и тиреотоксикозом происходит аксонально-демиелинизирующее поражение периферической нервной системы с вовлечением нервных волокон всех типов, терминальных и корешковых сегментов периферических нервов. В то же время гипотиреоидная полинейропатия в сравнении с тиреотоксической характеризуется более выраженными клиническими проявлениями. По данным электромиографии, при тиреотоксикозе в большей степени, чем при гипотиреозе, в патологический процесс вовлекаются спинномозговые корешки.

У пациентов с дистиреоидными состояниями формируется сочетанное поражение поперечно-полосатой мускулатуры и периферической нервной системы, представляющее собой синдромокомплекс при тиреотоксикозе («миопатия + полирадикулонейропатия») и при гипотиреозе («миопатия + полирадикулонейропатия + туннельная нейропатия»).

Многообразие и комбинации клинических форм гипотиреоидных нарушений центральной и периферической нервной системы связаны с тем, что точками приложения действия тиреоидных гормонов являются ядерные эффекты, нейромедиаторные процессы, энергетический метаболизм, распределение Na⁺ и K⁺ внутри клетки и во внеклеточном пространстве, нарушение активности окислительной цепи митохондрий.

Дифференцированная терапия полинейропатий прежде всего включает этиотропное лечение, т. е. компенсацию углеводного обмена при СД и тиреоидного гомеостаза при тиреопатологии. Патогенетическая терапия предполагает назначение нейротропных витаминов. Значимое место в схеме лечения занимает применение комбинированных препаратов, содержащих комплекс витаминов группы В, и липоевой кислоты.

Являясь коэнзимом митохондриального комплекса ферментов, липоевая кислота противодействует энергетическим потерям в нервных клетках и нормализует нарушенный обмен веществ в нервной системе. Кроме того, липоевая кислота ингибирует активность провоспалительных цитокинов, адгезивных молекул и препятствует адгезии лимфоцитов к эндотелию сосудов.

Важное значение в лечении нейропатии отводится витаминам группы В. Например, тиамину присуща способность снижать токсичность повышенного уровня глюкозы при СД. Она основана на уменьшении образования продуктов гликозилирования протеинов, липидов, нуклеиновых кислот, активации пентозофосфатного цикла трикарбоновых кислот, что замедляет развитие микроангиопатии и нейропатии. Цианокобаламин подавляет аномальные изменения при дегенеративной атрофии нервных клеток и таким образом восстанавливает их функции.

Подготовил **Вячеслав Килимчук**

