



# Украинская школа эндокринологии

**6-7** июня в г. Харькове состоялась 57-я научно-практическая конференция с международным участием – Украинская школа эндокринологии, организованная сотрудниками ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины». В рамках мероприятия ведущие украинские и зарубежные эндокринологи представили доклады, посвященные современным подходам к диагностике и лечению эндокринологических заболеваний, а также их осложнений. Некоторые из них мы предлагаем к ознакомлению читателям.



Открыл конференцию директор ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор **Юрий Иванович Караченцев**. Он осветил проблему узлового зоба в Украине, акцентировав внимание участников конференции на отсутствии

единых подходов к диагностике и лечению этого заболевания.

– На сегодня с целью диагностики узловой патологии щитовидной железы (ЩЖ) применяют:

- физикальное обследование;
- клинико-лабораторные методы;
- ультразвуковое исследование (УЗИ);
- тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию (ТАПБ);
- определение маркеров малигнизации (иммуногистохимических, иммуноцитохимических, молекулярных);
- интраоперационную морфологическую диагностику.

Каждый из этих методов имеет как свои преимущества, так и недостатки. Несмотря на то что диагностическая точность пальпации ЩЖ достаточно низкая (всего 38-63%), она продолжает оставаться важным первичным диагностическим методом. Невысокая чувствительность указанного метода компенсируется достаточной специфичностью, поскольку определяются только крупные узлы, имеющие клиническое значение. Большинство выявляемых узлов ЩЖ являются бессимптомными, однако отсутствие клинических проявлений не исключает наличие рака ЩЖ. Следует помнить, что риск малигнизации повышается в случае плотной консистенции узла, ограничения его подвижности, быстрого роста, наличия шейной лимфаденопатии, дисфонии, дисфагии, одышки.

Клинико-лабораторное исследование не является информативным для диагностики рака ЩЖ, поскольку результаты клинических, биохимических и гормональных исследований имеют минимальное практическое значение. Более информативна ультрасонография, чувствительность которой составляет 53-91%, точность – 64-81%, специфичность – 21-80%. Данный метод следует использовать в качестве скрининга рака ЩЖ. К факторам риска относят гипоехогенность узла, нечеткие контуры, неправильную форму, наличие микрокальцинатов, усиление васкуляризации, извилистость сосудов, увеличение регионарных лимфатических узлов. Однако, несмотря на постоянное совершенствование ультразвуковой техники, нельзя расценивать УЗИ как метод, позволяющий констатировать наличие злокачественного процесса в ЩЖ.

Стандартная ТАПБ, по разным оценкам, в 15-30% случаев не дает возможности дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли. При узловом зобе не всегда представляется возможным пунктировать все существующие узлы, не во всех случаях удается получить достаточное количество клеток.

Одним из эффективных путей повышения диагностической точности ТАПБ является иммуноцитохимическое определение тиреоидной пероксидазы и дипептидиламинопептидазы IV, однако в Украине эти методы применяются очень редко. Согласно рекомендациям

Американской тиреоидной ассоциации (American Thyroid Association – ATA), маркеры злокачественности не могут быть использованы при неопределенном злокачественном потенциале тиреоидного новообразования. Некоторые исследователи одним из эффективных диагностических критериев считают повышение уровня тиреоглобулина в сыворотке крови. Однако тиреоглобулин как надежный диагностический показатель может быть использован только в конкретной ситуации – при исследовании сыворотки крови у пациента с дифференцированным раком ЩЖ после полного удаления ЩЖ и терапии радиоактивным йодом.

Эффективным также считается определение цитокиративов 1, 5, 6, 7, 13, 19, 20, галектина-1, -3, кадгеринового комплекса, протоонкогенов, кальцитонина и других маркеров малигнизации.

Достоверным маркером медулярного рака ЩЖ является динамическое определение уровня кальцитонина. Выявление мутаций RET-онкогена, онкогена CEA, хромогранина А можно рассматривать как дополнительные критерии диагностики. Экспрессия RET/PTC в тканях дифференцированных форм РЩЖ свидетельствует о наличии злокачественного процесса и степени его агрессивности.

Совокупная точность клинических, инструментальных и лабораторных методов диагностики узлового зоба по установлению морфологического происхождения очага пролиферации в ЩЖ даже по максимальным подсчетам не превышает 80%. Лишь у 56% больных раком ЩЖ правильный диагноз устанавливается до операции, у 45% больных с диагностированным на предоперационном этапе раком ЩЖ в последующем определяют другую патологию, имеющую доброкачественное течение. Возможным путем решения проблемы дифференциальной диагностики узлового зоба являются интраоперационные морфологические методы исследования, чувствительность которых составляет 78-92%, специфичность – 90-100%, диагностическая точность – 97-90%.



Заместитель директора по научной работе ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор **Нонна Александровна Кравчун** представила доклад, посвященный современным аспектам терапии кардиоваскулярных осложнений у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

– Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смерти пациентов с СД 2 типа. Известно, что частота инфаркта миокарда (ИМ) среди лиц с СД 2 типа в 3-5 раз превышает соответствующий показатель в общей популяции. Увеличение распространенности кардиоваскулярной патологии при СД 2 типа обусловлено сочетанием таких факторов риска, как гиперлипидемия, повышение агрегации тромбоцитов, артериальная гипертензия (АГ), оксидативный стресс, нарушение продукции свертывающих факторов крови, воспаление. Поэтому главным условием эффективного предотвращения/замедления развития ССЗ

у пациентов с СД 2 типа считается постоянный контроль перечисленных факторов.

Большое значение в профилактике ССЗ у лиц с СД имеет коррекция артериального давления (АД). Сочетание АГ и СД в 2-7 раз повышает риск и ускоряет развитие ишемической болезни сердца (ИБС), ИМ, острых нарушений мозгового кровообращения, нефропатии, ретинопатии, а также в 3 раза повышает риск сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами с АГ без СД. При этом распространенность АГ у больных СД в 2 раза превышает общепопуляционную и составляет 10-30% у больных СД 1 типа, 60-80% при СД 2 типа и 20-40% у лиц с нарушением толерантности к глюкозе.

Следует отметить, что антигипертензивные препараты, используемые в клинической практике для лечения больных СД, должны соответствовать определенным требованиям: обладать высокой антигипертензивной активностью при минимальном количестве побочных эффектов, не нарушать углеводный и липидный обмен, оказывать органопротекторное действие (кардио- и нефропротекция).

Перечисленным требованиям в полной мере соответствует высокоспецифичный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин, который относится к группе антигипертензивных препаратов центрального действия. Отличительным свойством препарата является его избирательное действие на отделы центральной нервной системы, принимающие участие в регуляции АД. При связывании моксонидина с I<sub>1</sub>-рецепторами происходит уменьшение симпатической стимуляции сердца, повышение диуреза, уменьшение сосудистого тонуса и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что ведет к снижению АД.

Высокая эффективность моксонидина была доказана на примере проведенного нами исследования с участием 96 пациентов (47 мужчин и 49 женщин) в возрасте от 38 до 56 лет с легкой и умеренной АГ II ст. (по классификации Всемирной организации здравоохранения, 1999) и наличием других компонентов метаболического синдрома. Моксонидин назначали однократно утром в дозе 0,4 мг/сут. При необходимости через неделю дозу препарата увеличивали до 0,8 мг/сут. Критерием эффективности препарата считалось снижение АД менее 140/90 мм рт. ст. или не менее 10% от начального уровня. Положительный эффект монотерапии моксонидином отмечен у 63% больных (у 58% из них – при приеме препарата в дозе 0,4 мг).

При анализе показателей суточного мониторирования АД в динамике в течение 12 нед терапии было отмечено достоверное снижение дневного диастолического АД, ночного систолического АД и ночной частоты сердечных сокращений.

Исследование состояния углеводного обмена после 12 нед приема моксонидина показало снижение уровня глюкозы крови на 14,7% (p<0,05), иммунореактивного инсулина – на 19,4% (p<0,05). В случае эффективности (у 63% больных) монотерапия моксонидином приводила к достоверному снижению инсулинорезистентности, уровня глюкозы крови, улучшению состояния липидного обмена (достоверное повышение холестерина липопротеинов высокой плотности) и сопровождалась снижением перекисного окисления липидов (ПОЛ).



**Руководитель экспериментального отдела ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Викторія Витальевна Полторак** рассказала о возможностях применения антиоксидантной терапии у пациентов с СД 2 типа.

– Гипергликемия и гиперлипидемия (как компонент инсулинорезистентности) лежат в основе процессов, приводящих к повреждению тканей, в первую очередь эндотелия сосудов. Они инициируют развитие оксидативного стресса через ряд механизмов, главным образом в результате гиперпродукции митохондриями активных форм кислорода в условиях избыточного поступления субстрата. Оксидативный стресс приводит к ускорению ПОЛ, что в первую очередь неблагоприятно влияет на нервную ткань. Последствия гиперактивации ПОЛ для нервной ткани заключаются в разрушении лизосом, повреждении цитоплазматических мембран, нарушении нейротрансмиссии. В мозговой ткани наблюдается очень высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот – субстрата ПОЛ. Фосфолипидов в мозге в 1,5 раза больше, чем в печени, и в 3-4 раза больше, чем в сердце, поэтому оксидативный стресс является крайне токсичным для нейронов. Кроме того, оксидативный стресс способствует дисфункции и апоптозу  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

Супероксид-анион и гидроперекись инактивируются различными ферментативными (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и неферментативными (меланотонин,  $\alpha$ -липоевая кислота, токоферолы, аскорбиновая кислота, каротиноиды, флавоноиды, N-ацетилцистеин) антиоксидантами, а также белками-транспортёрами металлов с переменной валентностью, которые хелатируют железо и медь.

Выбор препарата определяется специфическими экстрагликемическими эффектами, которые могут минимизировать риск отдаленных осложнений, безопасным профилем, переносимостью, удобством использования и ценой. Этим критериям в полной мере соответствует тиоктовая ( $\alpha$ -липоевая) кислота. Обширная доказательная база, подтверждающая эффективность данного средства, продолжает пополняться новыми данными.

В исследовании J. Zhang (2011) ежедневное внутривенное введение  $\alpha$ -липоевой кислоты в дозе 600 мг в течение 2 нед пациентам с избыточной массой тела и со сниженной толерантностью к глюкозе приводило к повышению чувствительности к инсулину и улучшению липидного профиля посредством уменьшения выраженности оксидативного стресса, хронического воспаления и повышения уровня адипонектина.

Четырехмесячный прием  $\alpha$ -липоевой кислоты в дозе 800 мг/сут перорально лицами (n=1075) с избыточной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м<sup>2</sup>) или ожирением (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) значительно снижал массу тела, ИМТ, окружность талии и уровень АД (M.G. Carbonelli et al., 2010).

$\alpha$ -Липоевая кислота значимо усиливает стимулированный инсулином обмен глюкозы у больных СД 2 типа. В трехнедельном исследовании, проведенном на базе ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», внутривенное введение  $\alpha$ -липоевой кислоты в дозе 600 мг у пациентов с СД 2 типа приводило к нормализации уровня циркулирующих свободных жирных кислот и чувствительности к инсулину (НОМА-IR).



**Заведующий отделом клинической эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии Министерства здравоохранения Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Михаил Лазаревич Кирилюк** остановился на особенностях лечения диабетической ретинопатии (ДР).

– СД является ведущей причиной слепоты в мире. При СД 1 типа через 5 лет от начала заболевания признаки ДР наблюдаются у 20% пациентов, через

10 лет – у 60%, а через 30 лет – практически у 100%. В случае СД 2 типа ДР может быть выявлена при первом обращении у 20-30% пациентов, а через 30 лет – у 90%.

К факторам риска развития ДР относят неудовлетворительный контроль гликемии, АГ, длительное течение СД, микроальбуминурию, протеинурию, гипертриглицеридемию, беременность, гиперхолестеринемию, а также генетическую предрасположенность.

В течении ДР выделяют несколько стадий. Непролиферативная стадия характеризуется окклюзией (заращением, непроходимостью) и повышенной проницаемостью мелких сосудов сетчатки (микросудистая ангиопатия). На пролиферативной стадии окклюзия капилляров сопровождается неоваскуляризацией – хаотичным образованием новых сосудов без базальных мембран и перicyтов, состоящих только из одного слоя эндотелиальных клеток.

Лечение ДР начинают с препаратов, угнетающих образование сосудов, – ингибиторов сосудистого фактора роста (VEGF), которые сегодня активно применяются во всем мире. К ним относят пегалтапниб, ранибузумаб и бевацизумаб. Кроме того, терапия должна быть направлена на снижение системного АД, блокирование ренин-ангиотензиновой системы и нормализацию углеводного обмена.

Для коррекции АД у пациентов с ДР рекомендуются применять ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и сартаны. С целью коррекции следует назначать фибраты, но не статины. Гликазы также не рекомендованы к применению, поскольку вызывают отек сетчатки. Антипротекторы (пентоксифиллин, добезилат кальция, этазилат и др.) в качестве лечебной или профилактической тактики не сопровождалась результативностью, поэтому в настоящее время в большинстве стран мира не применяются. Следует также учитывать, что ацетилсалициловая кислота в дозе <650 мг/сут не повышает риск кровоизлияний в сетчатку глаза, поэтому может быть рекомендована при сопутствующей ИБС.

Наиболее эффективным (в 90% случаев) методом лечения ДР является лазерная фотокоагуляция, однако она не всегда эффективна при макулопатии. Показаниями к ее проведению являются СД 1 и 2 типа с новообразованными сосудами на диске зрительного нерва или в радужной оболочке, в любом месте сетчатки и с кровоизлиянием в стекловидное тело; клинически значимый макулярный отек; СД 2 типа с новообразованными сосудами в любом месте сетчатки; тяжелая и очень тяжелая непролиферативная ДР.



**Заведующая курсом эндокринологии факультета последипломной подготовки врачей ГУ ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» (РФ), доктор медицинских наук, профессор Людмила Александровна Иванова** посвятила доклад вопросам оптимизации лечения больных СД 2 типа с острым коронарным синдромом, представив результаты собственного исследования.

– С целью влияния контроля гликемии на выживаемость пациентов с СД 2 типа в остром периоде ИМ на базе Краснодарской городской клинической больницы скорой медицинской помощи нами было проведено исследование с участием 215 пациентов с СД 2 типа и острым ИМ. После госпитализации метформин отменяли. При гликемии >7,8 ммоль/л лечение СД не изменяли. При гликемии >7,8 ммоль/л, которая сохранялась на протяжении 6 ч от момента госпитализации, выполняли внутривенную инфузию инсулина короткого действия перфузором в течение 24 ч начиная с дозы 0,5 ед./ч с последующей ежекласной коррекцией дозы для поддержания гликемии в пределах 4,4-7,8 ммоль/л натощак, преимущественно в диапазоне 7-8 ммоль/л. Если больной не мог принимать пищу, для поддержания целевых уровней гликемии вводили глюкозу внутривенно.

На 2-е сутки больных переводили на подкожное введение инсулина короткого действия перед основными приемами пищи. Все пациенты, принимавшие препараты сульфонилмочевины, обязательно получали второй завтрак через 2-3 ч после приема препарата.

При стабильной гемодинамике и гликемии в пределах целевых значений начиная с 3-4-х суток острого периода переходили на лечение, которое пациент получал до госпитализации. В этот период допускался уровень гликемии 10-11 ммоль/л. Больные СД 2 типа, получавшие инсулин до госпитализации или перенесшие кетоацидоз, продолжали применять его после выписки из стационара.

Для контроля использовали ретроспективные данные из историй болезни пациентов с СД 2 типа и острым ИМ: 1-я группа – гликемия <4,4 ммоль/л (n=31), 2-я группа – гликемия 4,4-7,8 ммоль/л (n=103), 3-я группа – гликемия >7,8 ммоль/л (n=81). В качестве конечных точек были выбраны острая сердечная недостаточность II-III классов по Киллипу, кардиогенный шок, аритмии сердца (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, фибрилляция предсердий), тромбоэмболия легочной артерии, летальность, депрессия в остром периоде ИМ, смертность через 3 и 12 мес после выписки из стационара.

Исход и течение ИМ не зависели от средства достижения целевого уровня гликемии (гликлазид или глибенкламид), но у пациентов, получавших инсулин, отмечался достоверно менее высокий уровень смертности через год. Как гипогликемия, так и гипергликемия ассоциировались с увеличением суммарного количества осложнений в остром периоде ИМ. При гипергликемии у таких больных достоверно чаще развивались острая сердечная недостаточность, рецидивирующий острый коронарный синдром, а также достоверно повышалась летальность в первый год после перенесенного ИМ.



**Ведущий научный сотрудник отдела клинической диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (г. Киев), кандидат медицинских наук Любовь Константиновна Соколова** обратила внимание на роль АГ в предупреждении развития и прогрессирования диабетической нефропатии у пациентов с СД.

– Рост распространенности СД и АГ сопоставим, патологии часто сочетаются друг с другом (АГ диагностируют у 70-90% больных СД). При этом течение АГ у больных СД имеет свои особенности. Отсутствие ночного снижения АД, выраженное нарушение микроциркуляции в органах-мишенях (почках, сердце) способствуют раннему развитию нефропатии и ИБС. Кроме того, у больных СД контроль АД достигается значительно сложнее. Соответственно к антигипертензивной терапии у таких пациентов предъявляются особые требования.

Так, антигипертензивная терапия у больных СД должна включать комбинацию гипотензивных препаратов 24-часового действия с целью ночного контроля АД. Кроме того, применяемые препараты должны восстанавливать кровоток в органах-мишенях, снижать риск ИМ, почечных событий, смерти. Перечисленным требованиям соответствует комбинация периндоприла и индапамида, продемонстрировавшая высокую эффективность в клинических исследованиях. В частности, в гипотензивной ветви исследования ADVANCE назначение комбинации периндоприл/индапамид у пациентов с СД 2 типа привело к снижению общей смертности на 14%; сердечно-сосудистой смертности – на 18%; основных сосудистых событий – на 9%, коронарных событий – на 14%, почечных событий – на 21%.

Антигипертензивная терапия ИАПФ позволяет не только замедлить прогрессирование почечной недостаточности, но и восстановить функцию почек у части пациентов с АГ и СД. Было показано, что назначение ИАПФ на стадии микроальбуминурии даже при нормальных значениях системного АД позволяет предупредить появление протеинурии у 55% больных СД; на стадии протеинурии предупреждает развитие хронической почечной недостаточности у 50-55% больных СД; на стадии хронической почечной недостаточности позволяет продлить додиализный период на 4-5 лет.