Новые направления исследований в эндокринологии

По материалам научно-практической конференции «XIII Данилевские чтения»

13-14 марта в г. Харькове состоялась научно-практическая конференция «XIII Данилевские чтения», которую традиционно проводит Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины. Насыщенная программа конференции включала аспекты диагностики и лечения наиболее распространенных эндокринных нарушений. В ходе конференции обсуждались вопросы, связанные с современными достижениями экспериментальной и клинической эндокринологии, факторами риска и механизмами формирования эндокринопатий, современными технологиями диагностики, терапии и реабилитации больных с эндокринологической патологией. Особо пристальное внимание было уделено современным подходам к лечению сахарного диабета (СД) 2 типа, а также роли инновационных препаратов, в частности ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и ингибиторов реабсорбции глюкозы в почках, в терапии данного заболевания. Об эффективности и безопасности и особенностях применения этих лекарственных средств в компенсации углеводного обмена рассказали украинские эндокринологи.

Директор ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Караченцев рассказал о достижениях и перспективах экспериментальной эндокринологии, подробно остановившись на эндокринных нарушениях, обусловленных изменениями светового режима. Он отметил, что со времени основания Института проблем эндокринологии (Органотерапевтический институт, 1927) академиком Василием Яковлевичем Данилевским ведущее место в деятельности научного учреждения было отведено экспериментальной эндокринологии. Сотрудником института, выдающимся биохимиком Ароном Михайловичем Утевским был сделан существенный вклад в развитие мировой биохимии эндокринных желез, создана концепция относительно ключевой роли продуктов метаболизма гормонов в реализации эффектов их действия.

Продолжением этих исследований является создание впервые в Украине нового перспективного направления исследований – хроноэндокринологии.

С одной стороны, хорошо известно, что все железы внутренней секреции подчиняются биологическим ритмам, среди которых наиболее выраженным считается суточный ритм. С другой – в подавляющем большинстве случаев анализ крови на содержание гормонов проводят натощак, что ограничивает диагностические возможности и информированность врача по сравнению с показателями суточного мониторинга.

В последние годы бурно развиваются исследования по изучению влияния изменения естественного светового режима на функционирование различных органов и систем, а также роли десинхронозов в развитии патологии. В экспериментальных исследованиях, проведенных в институте, было показано, что содержание кроликов в условиях круглосуточного освещения даже небольшой интенсивности вызывает развитие гипопинеализма – нейроэндокринного заболевания, которое характеризуется не только резким снижением уровня основного гипофизарного гормона мелатонина, но и других биологически активных веществ индольного и пептидного происхождения, приводящих к преждевременному старению. На фоне длительного нелеченого гипопинеализма развиваются такие эндокринные заболевания, как гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм. Было установлено, что дефицит тиреоидных гормонов на фоне гипопинеализма происходит за счет прогрессирующей утраты тиреотропоцитов, адренотропоцитов и гонадотропоцитов в аденогипофизе вследствие их гибели через апоптоз. Аналогичные изменения происходят и в промежуточной доле гипофиза, где происходит гибель меланотропоцитов – клеток, синтезирующих меланоцитстимулирующий гормон.

Впервые установлено, что на фоне гипопинеализма отмечается и прогрессирующая гибель островков Лангерганса, что лежит в основе снижения концентрации инсулина в крови. Таким образом, сотрудниками института был открыт принципиально новый подход к пониманию процессов, предшествующих манифестации СД.

В исследованиях, проведенных в последние годы, было показано, что при длительном гипопинеализме происходит снижение гормональной активности тимуса. Морфологически это проявляется жировой дистрофией вилочковой железы. Не удивительно, что на этом гормональном фоне рано развиваются признаки атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и эндотелиальной дисфункции.

В природных условиях такой комплекс изменений со стороны эндокринной, иммунной и сердечно-сосудистой систем проявляется только в старости. Однако при длительном нарушении светового режима они могут проявляться значительно раньше, вызывая ускоренное старение и преждевременную смерть.

Доктор медицинских наук, профессор Нонна Александровна Кравчун ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» посвятила доклад роли коррекции дислипидемии в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа. Она акцентировала внимание на том, что дислипидемия (нарушения функции и/или состава липидов и липопротеинов крови) является одним из основных факторов риска развития макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа. В большинстве случаев дислипидемия у пациентов с диабетом проявляется липидной триадой:

– гипертриглицеридемией;

– снижением уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности;

– увеличением фракции малых плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Каждый из перечисленных компонентов играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и имеет важное прогностическое значение.

Среди имеющихся на сегодняшний день гиполипидемических средств высокую эффективность у пациентов с диабетом продемонстрировал аторвастатин. Одним из наиболее крупных исследований, посвященных изучению влияния аторвастатина на сердечно-сосудистый риск (в рамках первичной профилактики) у больных СД 2 типа, является CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). В него включили 2838 больных СД 2 типа с исходным уровнем ХС ЛПНП ≥4,14 ммоль/л, триглицеридов натощак ≥6,78 ммоль/л без сердечно-сосудистой патологии, но наличием факторов высокого риска: ретинопатия, альбуминурия, артериальная гипертензия и/или курение. Комбинированная первичная конечная точка исследования CARDS включала случаи фатального и нефатального инфаркта миокарда, госпитализации из-за нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации или инсульта, реанимации после остановки сердца. Применение аторвастатина в дозе 10 мг/сут в течение 3,9 лет привело к уменьшению частоты возникновения первичной конечной точки на 37%, в частности снижению риска острых коронарных событий на 36%, коронарных реваскуляризаций на 31%, риска инсульта на 48%, общей смертности на 27% (p=0,059) по сравнению с группой плацебо. Причем данное снижение было сопоставимым независимо от исходного уровня ХС ЛПНП.

В исследовании ASSCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm) была изучена эффективность аторвастатина в первичной профилактике ССЗ у больных СД 2 типа. Терапия аторвастатином в дозе 10 мг/сут в течение 3,3 лет достоверно снижала частоту комбинированной первичной конечной точки на 23% (частота сердечно-сосудистых событий и кардиоваскулярной смертности) по сравнению с плацебо.

Аторвастатин продемонстрировал высокую эффективность и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа.

Согласно результатам исследования GREACE (GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation study), включившего пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа, аторвастатин в дозе 10-80 мг/сут в течение 3 лет по сравнению со стандартной терапией снижал риск сердечно-сосудистых событий на 58% (общая и коронарная смертность, коронарная заболеваемость и инсульт). Клиническая польза от применения аторвастатина была очевидной уже через 6 мес терапии.

Результаты исследований аторвастатина в первичной и вторичной профилактике ССЗ доказывают его высокую эффективность в лечении больных СД 2 типа.

Помимо терапии статинами, для снижения риска развития ССЗ необходимы отказ от курения и чрезмерного употребления алкоголя, уменьшение в рационе питания соли и увеличение фруктов и овощей, регулярная физическая активность, а также профилактика или своевременное лечение гипертонии и контроль гликемии у пациентов с диабетом.

Член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский рассказал о современных подходах к лечению диабетической нейропатии (ДН).

ДН является наиболее частым осложнением СД (распространенность достигает 60%). В целом можно утверждать, что у каждого второго человека с СД имеется нейропатия, причем у половины из них – болевая.

Наиболее распространенной формой ДН является дистальная симметричная полинейропатия, проявляющаяся типичным симптомокомплексом: постепенно нарастающий болевой синдром, онемение, чувство жжения, парестезии, судороги нижних и реже верхних конечностей (преимущественно в дистальных отделах по типу «носков и перчаток»).

Наиболее тяжело переносится болевая форма нейропатии, однако с точки зрения прогноза самой неблагоприятной считается безболевая форма с полным/частичным снижением чувствительности. В связи с отсутствием жалоб со стороны пациента нейропатию длительное время не диагностируют, а утрата защитной функции боли приводит

к частому травмированию кожи стоп, быстрому развитию синдрома диабетической стопы и в конечном итоге – к ампутации.

В патогенезе ДН принимают участие многие факторы, однако ключевым считается длительная гипергликемия. В норме метаболизм глюкозы в клетке осуществляется путем гликолиза через ряд промежуточных продуктов (глюкозо-6-фосфат, фруктозо-6-фосфат, глицеральдегид-3-фосфат). В условиях гипергликемии вследствие оксидантного стресса и образования большого количества свободных радикалов происходит ингибирование ферментов гликолиза в митохондриях, что сопровождается активацией альтернативных путей метаболизма глюкозы и приводит к увеличению количества конечных продуктов гликирования, нарушающих проведение импульса по нервному волокну. Резервный пентозофосфатный путь утилизации глюкозы у больных СД малоэффективен из-за функциональной недостаточности фермента транскетолазы, обусловленной прежде всего низким содержанием в цитозоле клетки его кофермента – тиамина.

Восстановить активность транскетолазы и повысить эффективность пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы позволяет назначение препаратов тиамина. Еще одним путем повышения эффективности метаболизма глюкозы является уменьшение выраженности оксидантного стресса за счет приема препаратов с антиоксидантными свойствами (препараты α-липоевой кислоты).

Дополнительное назначение тиамина необходимо не только лицам с ДН, но и всем пациентам с диабетом, поскольку практически у каждого из них выявляют выраженный дефицит этого витамина. Основной причиной данного явления считают снижение реабсорбции тиамина в почечных канальцах.

В то же время нормализация уровня тиамина дает возможность не только предотвратить развитие диабетических осложнений, но и способствует их регрессу. Например, в исследовании N. Rabbani и соавт. (2008) было показано, что применение 300 мг тиамина в течение трех месяцев у пациентов с СД 2 типа снижает экскрецию альбумина с мочой на 41% от исходного, при этом 35% пациентов с микроальбуминурией даже вернулись к нормальным показателям. Поскольку водорастворимый тиамин плохо проникает через липофильную мембрану нейронов, целесообразно применять его жирорастворимые производные (бенфотиамин).

Руководитель экспериментального отдела ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», доктор медицинских наук Виктория Витальевна Полторак обосновала патофизиологические аспекты оптимизации превентивной и реабилитирущей терапии когнитивных нарушений у пациентов с СД 2 типа.

Известно, что диабет ассоциируется с повышением риска когнитивных нарушений, что проявляется в виде снижения памяти, умственной работоспособности и других когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем (индивидуальной нормой).

Согласно данным британского проспективного 4-летнего наблюдения за лицами (возраст 65 лет и больше) со слабым снижением когнитивной функции, установленного по шкале Mini-Mental State (25-27 баллов), большинство из них имели СД 2 типа. Риск когнитивных нарушений у лиц с диабетом был почти втрое выше по сравнению с лицами без диабета (ОР 2,9; 95% ДИ 1,1-7,3; p=0,03). Только наличие диабета было связано с прогрессированием когнитивных нарушений, вплоть до деменции (L.Velayudhan et al., 2010).

Одним из факторов, оказывающих негативное влияние на функции головного мозга, является оксидативный стресс, этим термином принято обозначать нарушение баланса между продукцией свободных радикалов и механизмами антиоксидантного контроля. В мозговой ткани очень высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот, активно вступающих в реакцию со свободными радикалами с образованием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Последствия гиперактивации ПОЛ для нервной ткани заключаются в разрушении лизосом, повреждении цитоплазматических мембран, нарушении нейротрансмиссии и, в конечном итоге, гибели нейронов.

Кроме того, оксидативный стресс приводит к снижению активности связанного с долгожительством гена SIRT1 (Silent Information Regula Tor 1), что ассоциировано с такими метаболическими болезнями, как СД 2 типа и атеросклероз.

В экспериментальных работах было установлено, что

– экспрессия SIRT1 была значимо снижена у лиц с предиабетом;

– экспрессия гена SIRT1 прямо коррелирует с чувствительностью к инсулину;

– экспрессия гена SIRT1 прогрессивно уменьшается с увеличением компонентов метаболического синдрома;

– отмечается отрицательная значимая корреляция между экспрессией гена SIRT1 и толщиной комплекса интима-медиа.

Несмотря на очевидную связь между гипергликемией и оксидативным стрессом, нормализация уровня глюкозы крови не приводит к существенному улучшению описываемых нарушений, что связывают с эффектами «метаболической памяти» и «гипергликемической памяти». «Метаболическая память» отражает способность сохранять в ДНК информацию, связанную с первично плохим метаболическим контролем, что тормозит эффекты последующего улучшения диабетического контроля. «Гипергликемическая память» – сохранение эффектов гипергликемического стресса, несмотря на нормализацию гликемии.

В исследовании L. Launer (2011) одной из целей было определить замедление темпа снижения когнитивной функции у пациентов с СД 2 типа, находящихся на интенсивной терапии (HbA_{1C} <6%), по сравнению со стандартной (HbA_{1C} 7-7,9%). Спустя 40 мес наблюдения не было выявлено достоверных различий между группами относительно снижения когнитивной функции, оцениваемой по шкале DSST (Digit Symbol Substitution Test). Таким образом, стратегия интенсивного контроля гликемии не обеспечивала преимущества относительно когнитивной функции.

Возможным механизмом коррекции метаболических нарушений со стороны нервной ткани является воздействие на оксидативный стресс. В качестве антиоксидантов могут использоваться цистеин и метионин (две содержащие серу аминокислоты, наиболее чувствительны к окислению, в то же время это единственные аминокислоты, продукты окисления которых могут восстанавливаться специфической ферментной системой), глутатион, липоевая кислота.

Известно, что липоевая кислота увеличивает активность SIRT1 и его продукцию. В исследовании K. Hager и соавт. (2001) было показано, что прием α-липоевой кислоты замедляет прогрессирование болезни Альцгеймера у больных СД. Также было показано, что α-липоевая кислота оказывает положительное влияние на течение и исходы дисциркуляторной энцефалопатии (Е.И. Чуканова, 2010).

Новый инсулиннезависимый подход к лечению СД 2 типа представил **заведующий эндокринологическим отделением Харьковской областной клинической больницы, кандидат медицинских наук Иван Иванович Смирнов.**

Докладчик отметил, что в реальной клинической практике достижение контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа оказывается весьма сложной задачей. Около 50-70% взрослых пациентов с СД 2 типа, получающих сахароснижающую терапию, не достигают целевых показателей HbA_{1c}, что в значительной степени связано с постоянным прогрессированием заболевания.

На сегодняшний день в лечении СД 2 типа преимущество отдают применению комбинированной терапии СД 2 типа с включением препаратов с разным механизмом действия, причем даже в качестве стартового лечения.

Одним из возможных механизмов контроля гликемии является влияние на реабсорбцию глюкозы в почках. В настоящее время это возможно с помощью нового класса препаратов – ингибиторов натрийзависимых котранспортеров глюкозы 2 типа в проксимальных канальцах почек (НЗКТГ-2).

Важным преимуществом этих препаратов является выведение избытка глюкозы с сопутствующей потерей килокалорий, тогда как другие сахароснижающие препараты направлены на повышение утилизации глюкозы в организме, что нередко приводит к прогрессивному увеличению массы тела.

В ряде исследований была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность ингибиторов НЗКТГ-2.

В исследовании M.A. Nauck и соавт. (2011), в котором сравнивали эффективность комбинаций дапаглифлозин + метформин и препарат сульфонилмочевины + метформин, была отмечена их сопоставимая сахароснижающая активность (среднее снижение уровня HbA_{1c} в группах при переходе от монотерапии к комбинированному лечению составило по 0,5%). При этом частота эпизодов гипогликемии была более чем в 10 раз ниже в группе дапаглифлозина с полным отсутствием эпизодов тяжелой гипогликемии.

Не рекомендовано применение ингибиторов НЗКТГ-2 пациентам, получающим петлевые диуретики, при гиповолемии, пациентам в возрасте старше 75 лет, а также одновременно с пиоглитазоном, при почечной недостаточности средней или тяжелой степени.

О роли ингибиторов ДПП-4 в лечении пациентов с СД 2 типа рассказала **кандидат медицинских наук Любовь Георгиевна Полозова (ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»).**

Успешная сахароснижающая терапия подразумевает не только эффективный контроль гликемии, но и сохранение резервной функции β-клеток, профилактику сердечно-сосудистой патологии и нормализацию массы тела. Одним из основных препятствий, стоящих на пути к достижению этих целей, является гипогликемия, ассоциирующаяся со смертельно опасными желудочковыми аритмиями, сердечно-сосудистыми событиями (инфаркт миокарда, инсульт), прогрессированием сердечно-сосудистой недостаточности, постгликемической энцефалопатией, прогрессированием микрососудистых осложнений (ишемические повреждения тканей), травмами. Вариабельность гликемии способствует истощению β-клеток, перееданию и прибавке массы тела. Поэтому очень важно, чтобы применяемые сахароснижающие препараты характеризовались минимальным риском гипогликемии, отсутствием негативного влияния на увеличение массы тела. Перечисленным требованиям соответствуют ингибиторы ДПП-4 и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1).

Известно, что в физиологических условиях прием пищи приводит к высвобождению инкретинов – ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Эти биологически активные вещества, вырабатывающиеся в клетках кишечника в ответ на прием пищи, отвечают за 50-70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых лиц. У больных СД 2 типа инкретиновый эффект нарушен.

Благодаря открытию инкретинов и их роли в регуляции углеводного обмена были созданы две новые группы сахароснижающих препаратов – агонисты ГПП-1, или инкретиномиметики (экзенатид, лираглутид), и ингибиторы ДПП-4. Ингибиторы ДПП-4 подавляют активность фермента, который быстро расщепляет эндогенные ГПП-1 и ГИП. Угнетение ДПП-4 приводит к повышению уровня эндогенных ГПП-1 и ГИП, усилению секреции инсулина, подавлению секреции глюкагона и продукции глюкозы печенью. Важно отметить, что этот эффект является глюкозозависимым. При уровне гликемии <5 ммоль/л стимулирующий эффект на β-клетки не осуществляется, что минимизирует риск развития гипогликемии.

Сегодня ингибиторы ДПП-4 прежде всего рекомендованы в качестве препаратов второй линии терапии СД 2 типа, когда применение сахароснижающих средств первой линии не обеспечивает компенсации заболевания.

Подготовил ***Вячеслав Килимчук***