



№ 4 (28)
грудень 2014 р.
15 000 примірників
Передплатний індекс 37632



Академик НАМН Украины

Николай Тронько

Онкоэндокринология
в Украине:
современные аспекты

Читайте на сторінці 12

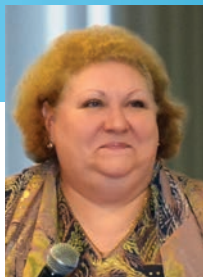


Член-корреспондент
НАМН Украины

Борис Маньковский

Итоги 2014 года
в диабетологии:
ключевые события,
значимые исследования
и новые клинические
рекомендации

Читайте на сторінці 19



Доктор медицинских наук,
профессор

Олена Большова

Закордонний
та вітчизняний досвід
використання інсулінової
помпи для лікування
цукрового діабету
у дітей та підлітків

Читайте на сторінці 33



Доктор медицинских наук,
профессор

Оксана Хижняк

Ожирение у детей:
лечение и профилактика

Читайте на сторінці 30



Доктор медицинских наук,
профессор

Нонна Кравчун

Несахарный диабет:
этиопатогенез,
диагностика, терапия

Читайте на сторінці 36

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики



Контроль глюкози і захист від ускладнень^{1,2}



ADVANCE

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PREVENT AND DIABICROM MR CONTROLLED EVALUATION



Середній досягнутий рівень
HbA_{1c} 6,5%^{1,2}



Знижує ризик мікро- та
макросудинних ускладнень^{1,2}

Одноразово під час сніданку²

1. The ADVANCE Collaborative Group, Engl J Med, 2008; 358; 24: 2560-2572.

2. Інструкція для медичного застосування препарату.

*1 таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR по 30 мг. Таблетка Діабетон® MR 60 мг може бути розділена на рівні дози (згідно з інструкцією для медичного застосування препарату).

Склад*: діюча речовина: гліклазид; 1 таблетка містить гліклазиду 60 мг; одна з допоміжних речовин лактоза. **Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Пероральні цукрознижувальні засоби за виключенням інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТС A10B B09.

Показання. Цукровий діабет II типу: зниження та контроль глюкози в крові за неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дієтою, фізичними вправами чи зменшенням маси тіла; попередження ускладнень цукрового діабету II типу: зниження ризику макро- та мікросудинних ускладнень, зокрема нових випадків або погіршення нефропатії у пацієнтів із цукровим діабетом II типу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до гліклазиду або інших препаратів сульфонілсечовини, сульфаніламідів або до будь-якого компонента препарату; інсулінозалежний цукровий діабет (I тип); діабетична прекома та кома, діабетичний кетозидоз; тяжка печінкова або ниркова недостатність, лікування мікозозом; період годування груддю.

Спосіб застосування та дози*: Для перорального застосування. Призначається тільки дорослим. Ділова доза може змінюватися від 0,5 до 2 таблеток (від 30 до 120 мг на добу). Таблетка може бути розділена на рівні дози. Добову дозу слід приймати одноразово під час сніданку усім пацієнтам, включаючи пацієнтів літнього віку та пацієнтів з нирковою недостатністю легкого і помірного ступеня, проте пацієнт має перебувати під ретельним наглядом. 1 таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR по 30 мг. Таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг підлягає розподілу, що дає можливість застосовувати препарат у дозі 30 мг (0,5 таблетки) та в дозі 90 мг (1,5 таблетки). Пацієнтам групи ризику з виникнення гіпоглікемії рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу. **Одноразове застосування з іншими протидіабетичними препаратами:** Діабетон® MR 60 мг можна застосовувати у комбінації з бігуанідами, інгібіторами альфа-глюкозидази та інсуліном.

Побічні реакції*. Гіпоглікемія. З боку шлунково-кишкового тракту: біль в абдомінальній ділянці живота, нудота, блювання, диспепсія, діарея та запор. Дотримання рекомендацій щодо приймання препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів. Рідко спостерігаються наступні небажані ефекти: З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапульозні висипання, бульозні реакції (такі як синдром Стивенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз). З боку системи крові та лімфатичної системи (виникають рідко): анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія. Зазвичай ці явища зникають після відміни лікування. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення холестатичної жовтяниці лікування препаратом слід припинити. Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату. З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. **Реакції,** характерні для класу препаратів сульфонілсечовини: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею), гепатиту з регресією після відміни препаратів сульфонілсечовини або у поодиноких випадках з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувала життю.

Передозування*. Під час виникнення симптомів тяжкої гіпоглікемії пацієнт потребує госпіталізації та внутрішньовенного введення глюкози.

Застосування у період вагітності або годування груддю*. Пероральні цукрознижувальні препарати не слід застосовувати під час вагітності. Під час планування або встановлення вагітності необхідно перевести жінку з пероральних гіпоглікемічних препаратів на інсулін. Діабетон® MR 60 мг протипоказаний під час годування груддю через можливість виникнення гіпоглікемії у дитини. **Особливості застосування*.** Гіпоглікемія може виникати під час застосування усіх препаратів сульфонілсечовини у разі передозування, при нерегулярному харчуванні, довготривалості і значних фізичних навантажень та у пацієнтів з тяжкою нирковою та печінковою недостатністю. У деяких випадках пацієнти потребують госпіталізації та введення глюкози. Під час призначення Діабетону® MR 60 мг необхідно брати до уваги фактори, що підвищують ризик виникнення гіпоглікемії. Цей препарат слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданок). До складу препарату входить лактоза. У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази застосовувати препарат слід з обережністю. Допоміжна речовина лактоза. **Здатність впливати на швидкість реакції під час керування автомобілем або роботи з іншими механізмами*.** Дані щодо впливу Діабетону® MR 60 мг на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами відсутні. Однак пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, зміти їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з різними механізмами, особливо на початку лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*. Ризик виникнення гіпоглікемії. Протипоказане одночасне застосування з мікозозолом; не рекомендоване одночасне застосування з фенілбутазоном та алкогелем. Комбінації, що потребують обережності: інші цукрознижувальні препарати, β-блокатори, флуконазол, інгібітори АПФ, антагоністи H2-рецепторів, інгібітори MAO, сульфаніламід, кларитромицин та нестероїдні протизапальні препарати. Ризик виникнення гіперглікемії. Не рекомендовано одночасне застосування з даназолом, Комбінації, що потребують обережності: хлорпромазин під час застосування високих доз; глюкокортикостероїди та тетрацикліди; ритодрин, салбутамол, тербуталін (внутрішньовенний). Комбінації, які треба брати до уваги: під час одночасного застосування з антикоагулянтами похідні сульфонілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності доза антикоагулянтів може бути відрегульована.

Фармакологічні властивості. **Фармакокінетика.** Гліклазид — пероральний цукрознижувальний препарат, похідне сульфонілсечовини, яке відрізняється від інших препаратів наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендокрилічні зв'язки. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β-клітинами островців Лангерганса підшлункової залози. У хворих на діабет II типу гліклазид відновлює ранній пік інсуліносекреції у відповідь на надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Значне збільшення виділення інсуліну відбувається відповідно до прийнятої їжі чи навантаження глюкозою.

Упаковка. По 15 таблеток у блистері. По 2 блистери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Рестраційне посвідчення № UA/2158/02/02 від 12.04.2011.

*Інформація представлена у скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування.

Для додаткової інформації відвідайте сайт: www.servier.ua

Представництво «Ле Лаборауар Серв'є» в Україні:
м. Київ, вул. Воробського, 24,
Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40



Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Наклад із 15.08.2014 р. і 5000 електронних адрес (дата держреєстрації 02.01.2012 р.).

Виходить 4 рази на рік

Йодомарин®

калію йодид

ЙОД – ЩОДНЯ ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!

**Попереджує розвиток
дефіциту йоду¹**



**Для задоволення підвищеної потреби
у йоді у період вагітності або
годування груддю¹**

**ВІДПУСКАЄТЬСЯ
БЕЗ РЕЦЕПТУ**



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 200 (Iodomarin® 200)

Склад лікарського засобу:

діюча речовина: 1 таблетка містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду;

Лікарська форма. Таблетки.

Показання для застосування. 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. Наявність в анамнезі підвищеної чутливості до діючої речовини або до одного з інших компонентів препарату. Виражений гіпертиреоз. Латентний гіпертиреоз в дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. Наявність автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вогнищ щитоподібної залози у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легенів. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока).

Побічні ефекти. При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят, дітей і підлітків небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вогнищ автономії щито-

подібної залози і при призначенні йоду в добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо.

Повний перелік можливих побічних дій зазначений в інструкції для медичного застосування препарату.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування Йодомарин®200 від 15.04.2013 № 300 Р.П. №UA/0156/01/02

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ/BERLIN-CHEMIE AG.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Пакування, контроль та випуск серій:

Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина/Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Йодомарин®200 від 15.04.2013 № 300 р.П. №UA/0156/01/02.

2. За даними системи дослідження ринку «Фармстандарт» МАТ/02/2014.

Затверджено до друку 08.04.2014

Представництво виробника в Україні – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29
тел.: (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Проблему йодной недостаточности и йододефицитных заболеваний можно назвать уникальной. Ее решение достаточно простое и не требует огромных экономических затрат, но почему-то в некоторых странах, в том числе в Украине, она остается нерешенной. Извечными вопросами «кто виноват?» и «что делать?» задавались участники VIII съезда Ассоциации эндокринологов Украины, который проходил 20-22 октября в г. Киеве.

Йодный дефицит в Украине: решаемая, но не решенная проблема



Актуальности проблемы йододефицита и возможным путям ее решения был посвящен доклад **руководителя отдела эпидемиологии эндокринных заболеваний ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Виктора Ивановича Кравченко.**

Он отметил, что примерно треть населения планеты и подавляющее большинство украинцев проживают в йододефицитных регионах, поэтому проблема йодной недостаточности актуальна для большинства стран мира.

Бытует ошибочное представление о том, что йододефицит приводит только к заболеваниям щитовидной железы. Действительно, частым и самым заметным последствием йодной недостаточности является диффузный зоб. Повышается также риск другой патологии щитовидной железы — узлового зоба, аутоиммунного тиреоидита, радиационно-индуцированного рака щитовидной железы и др. Но, пожалуй, самым значимым неблагоприятным последствием йодной недостаточности является снижение интеллектуального потенциала населения.

Йододефицит — самая распространенная и в то же время предотвратимая причина нарушения формирования и развития головного мозга у плода и ребенка первых лет жизни. Именно поэтому наиболее восприимчивыми к йододефициту группами населения признаны беременные и дети раннего возраста. Убедительно показано, что йододефицит у беременных может приводить к серьезным акушерским осложнениям вплоть до преждевременного прерывания беременности и мертворождения. У детей раннего возраста он может обуславливать замедление роста, психомоторного и интеллектуального развития.

Как известно, наиболее тяжелый йодный дефицит в нашей стране имеет место в западном регионе. Так, эпидемиологическое исследование, проведенное в нескольких населенных пунктах Закарпатской области, показало, что при норме более 100 мкг/л у значительного количества детей показатель йодурии находился в диапазоне 0-20 мкг (более чем у половины детей в Рахове и у четверти — в Межгорье). При этом очень низкий уровень небезбального показателя интеллекта ($IQ \leq 79$ пунктов) был отмечен у 69% детей в Ужгороде, у 56% — в Иршаве, у 87% — в Рахове и у 93% — в Межгорье. В Межгорье из всех обследованных детей ни у одного ребенка не был зафиксирован нормальный уровень интеллекта (90-100 пунктов), в других городах таких детей было 4-6%. Кроме того, примерно у половины детей, включенных в исследование, наблюдалось отставание в росте.

По данным Госкомстата, в Украине ежегодно рождается около 426 тыс. детей, из них 8,054% от матерей с йододефицитом. Поэтому можно предположить, что в нашей стране каждый год рождается 34 275 детей со сниженным интеллектом. При этом общая потеря IQ составляет 46 270 единиц в год. По оценкам экспертов, экономические потери в Украине вследствие йодного дефицита и снижения интеллектуального потенциала нации составляют минимум 43,31 млн долл. США ежегодно. Инвестирование в программу йодной профилактики и ликвидация этой проблемы дадут возможность вернуть в бюджет Украины примерно четверть миллиарда долларов за 10 лет. Каждый инвестированный доллар позволит сохранить 61 доллар.

По мнению профессора В. Кравченко, наиболее экономически эффективной стратегией преодоления йододефицита на государственном уровне является всеобщее йодирование соли. Благодаря законодательно утвержденным национальным программам обязательного йодирования соли многие страны, в том числе и постсоветского пространства, уже решили проблему йододефицита. Так, в Туркменистане, Киргизии, Казахстане, Молдове, Беларуси более 80% домохозяйств употребляют йодированную соль, в то время как в Украине — менее трети.

В нашей стране проблема йододефицита остается нерешенной в первую очередь из-за отсутствия политического решения. Усугубляет ситуацию также в целом низкий уровень озабоченности украинцев своим здоровьем и недостаточная осведомленность населения о проблеме йододефицита и возможностях ее решения.

Но даже если вопрос массовой йодной профилактики удастся решить на законодательном уровне, это не позволит в полной мере защитить наиболее уязвимые категории населения — беременных и детей раннего возраста. Как показало одно из отечественных исследований, медиана йодурии у беременных женщин, регулярно употреблявших йодированную соль, была все же значительно ниже нормы — около 94 мкг/л (при норме 150-200 мкг/л у данной категории лиц). Таким образом, групповая и индивидуальная йодная профилактика с применением препаратов йодида калия, например Йодомарина, в группах риска (беременные, кормящие женщины, дети и подростки) остается актуальной даже в случае решения вопроса массовой йодной профилактики. А в сложившихся в настоящее время в Украине условиях, когда йодированную соль потребляет менее трети населения, групповая и индивидуальная йодная профилактика выступает на первый план. Упомянутое выше исследование показало, что достаточный уровень медианы йодурии отмечался только в группе беременных женщин, принимавших одновременно и йодированную соль, и препарат Йодомарин 200.

В заключение своего выступления профессор В.И. Кравченко наметил основные пути решения проблемы йододефицита в Украине. Во-первых, необходима законодательная инициатива по всеобщему обязательному йодированию соли. Во-вторых, необходимо повысить использование йодированной соли в пищевой промышленности. В-третьих, особое внимание следует уделить повышению осведомленности населения о важности проблемы йододефицита. В решении этой задачи ведущая роль отводится школам, медицинским учреждениям и средствам массовой информации. И наконец, необходимо усилить контроль качества йодирования соли и проводить регулярный мониторинг йодного статуса населения.

Взгляд педиатра на проблему йододефицитных заболеваний представила **доктор медицинских наук, профессор Марина Евгеньевна Маменко.**

Докладчик напомнила, что основная функция йода в организме человека — обеспечение синтеза тиреоидных гормонов, которые, в свою очередь, играют роль универсальных регуляторов роста и развития (реализация генотипа в фенотип, закладка и дифференцировка органов и тканей, регуляция обмена веществ и энергии, функционирование всех органов и систем).



Негативные последствия йододефицита многочисленны и включают:

- во время беременности: выкидыш, мертворождение, врожденные аномалии, повышение перинатальной смертности;

- у новорожденных: неонатальный гипотиреоз, кретинизм, психомоторные нарушения;

- у детей и взрослых: нарушения психомоторного развития, зоб и его осложнения, гипотиреоз, нарушения когнитивных функций и др.

Поступление йода в организм человека должно быть постоянным (ежедневным) и достаточным. ВОЗ рекомендует следующие суточные нормы потребления йода:

- 90 мкг — для детей от рождения до 5 лет;
- 120 мкг — для детей от 6 до 12 лет и взрослых;
- 150 мкг — для подростков (от 12 лет);
- 250 мкг — для беременных и кормящих женщин.

Степень йододефицита в том или ином регионе оценивается по показателю медианы йодурии:

- 100 мкг/л и выше — нормальное обеспечение

йодом;

- 50-99 мкг/л — легкий йододефицит;

- 20-49,9 мкг/л — йододефицит средней степени тяжести;

- 0-20 мкг/л — тяжелый йододефицит.

Йодный дефицит той или иной степени выраженности отмечается на всей территории Украины. Проведенный в 2000 г. общенациональный скрининг показал, что в Харьковской, Донецкой и Днепропетровской областях показатели экскреции йода с мочой составляют в среднем 70-90 мкг/л (легкий йододефицит), в Киевской, Черниговской, Житомирской — 40-60 мкг/л (умеренный йододефицит), в западных регионах — 20-50 мкг/л (тяжелый йододефицит).

Чтобы оценить актуальность проблемы йодной недостаточности в восточном регионе Украины, на базе общеобразовательных школ было проведено 30-кластерное исследование, в которое вошли дети в возрасте 6-12 лет. Методы исследования соответствовали современным критериям ВОЗ/МСКДЗ и

«Благодущие — самый опасный враг в войне с дефицитом йода»

Джон Данн, эксперт ВОЗ

включали анкетирование семей, проведение качественной реакции на йодированную соль, антропометрию, пальпаторное и ультразвуковое исследование щитовидной железы, определение йодурии в разовых порциях мочи с последующим расчетом медианы. Согласно полученным данным медиана йодурии составила 83 мкг/л, что соответствует легкому йодному дефициту. Частота встречаемости зоба, по данным ультразвукового исследования щитовидной железы, согласно нормативам ВОЗ (2001) находилась на уровне 27,7%, а согласно новым нормативам ВОЗ (2007) — 48,7%. Таким образом, практически каждый второй ученик младших классов общеобразовательной школы имеет увеличенную щитовидную железу. Исследование наглядно продемонстрировало, что показатели распространенности

Продолжение на стр. 8.

УСПОКОЙТЕ КАСКАД КОРТИЗОЛОВОЙ ДЕСТРУКЦИИ

Сигнифор (пасиреотид) -
одобрен для терапии болезни Кушинга¹⁻²

Сигнифор
пасиреотид

- СИГНИФОР ОБЕСПЕЧИВАЕТ ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА^{*1-2};
- ДОКАЗАННАЯ НОРМАЛИЗАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ВЕСА И ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ, СВЯЗАННЫЕ СО СНИЖЕНИЕМ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА¹⁻²;
- ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ СИГНИФОРА СООТВЕТСТВУЕТ АНАЛОГАМ СОМАТОСТАТИНА, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ СТЕПЕНИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ¹⁻².

* Свободный кортизол в моче



 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Информация для специалистов сферы здравоохранения. Данная информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющими доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной информацией по назначению препарата. **Сигнифор. Форма выпуска:** Раствор для инъекций в ампулах по 1 мл по 0,3, 0,6 и 0,9 мг пасиреотида. **Показания к применению:** Лечение взрослых пациентов с болезнью Кушинга, у которых хирургическое вмешательство не является оптимальным или было неудачным. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу, к лактозе или к любому из вспомогательных веществ. Тяжелые нарушения функции печени (класс C по Чайлд-Пью). **Побочные реакции:** Очень часто: диарея, тошнота, боль в животе, холелитиаз, реакции в месте инъекции, гипергликемия, сахарный диабет, утомляемость, повышение уровня гликозилированного гемоглобина. **Регистрация:** PC UA/12937/01/01 -03 от 24.05.2013. Отпускается по рецепту врача. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата.

Представительство «НовartisФармаСервисес АГ» в Украине: 02098, г. Киев, ул. Березняковская, 29, тел.: + 380 (044) 389-39-32, факс: + 380 (044) 389-39-33.

Литература: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Сигнифор. 2. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med. 2012;366(10):914-924.

Проблема своевременной диагностики и эффективной терапии болезни Иценко-Кушинга пока еще далека от разрешения, однако уже сегодня медицина достигла определенных успехов в данной сфере. О новых возможностях и перспективах лечения этой достаточно редкой, но серьезной патологии участникам VIII съезда Ассоциации эндокринологов Украины, проходившего 20-22 октября в г. Киеве, рассказали ведущие отечественные специалисты в области эндокринологии, эндокринной хирургии и нейрохирургии.

Перспективы лечения болезни Иценко-Кушинга



Основные принципы диагностики и лечения синдрома и болезни Иценко-Кушинга осветил **доктор медицинских наук, профессор Андрей Николаевич Кваченюк** (ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев).

Докладчик отметил, что важно различать такие понятия, как синдром и болезнь Иценко-Кушинга.

Синдромом Кушинга называют симптомокомплекс, обусловленный гиперкортицизмом любой этиологии. Так, эндогенный гиперкортицизм может иметь место не только при аденоме гипофиза (болезнь Иценко-Кушинга), но и при эктопическом АКТГ-синдроме (мелкоклеточная карцинома легкого, опухоли бронхов, тимуса), адrenaловом синдроме Кушинга (карцинома или аденома надпочечников), эктопическом КТРГ-синдроме (нейроэндокринные опухоли легких).

Распространенность синдрома Кушинга, по данным литературы, составляет примерно 40 случаев на миллион населения, а заболеваемость — 2-3 случая на миллион человек в год. Среди всех случаев синдрома Кушинга, согласно европейскому регистру ERCUSYN, около 60% приходится на болезнь Иценко-Кушинга, 27% — на надпочечниковый синдром Кушинга, по 5 и 3% — на эктопический АКТГ-синдром и КТРГ-синдром соответственно.

Несмотря на относительно невысокую распространенность, проблема гиперкортицизма считается актуальной медико-социальной проблемой. Это обусловлено неблагоприятным прогнозом при отсутствии лечения данной патологии. Так, чуть более полувека назад 5-летняя выживаемость пациентов с синдромом Кушинга не превышала 50% (Plotz D. et al., 1952), а при условии нормализации уровня кортизола в крови она увеличивалась до 86% (O'Riordain D.S. et al., 1994).

Проблема значительно усугубляется тем, что синдром Кушинга в течение длительного времени может оставаться не диагностированным. Средний период времени от появления первых симптомов до постановки диагноза составляет 6 лет. Как правило, заболевание выявляется после смены лечащего врача или во время госпитализации по поводу осложнений, и только треть случаев диагностируются на этапе первичного звена (Psaras T. et al., 2011). Причинами этого является как низкая настороженность врачей общей практики и недостаточный уровень знаний об этой патологии, так и отчасти неспецифическая картина болезни и отсутствие патогномических симптомов.

Наиболее частым клиническим признаком гиперкортицизма (более чем у 95% больных) является диспластическое ожирение с преимущественным отложением жировой ткани в области живота, грудной клетки, плечевого пояса с относительно худыми верхними и нижними конечностями. Также типичными признаками считают лунообразное лицо багрового цвета («матронизм»), климатический, или «бизоний», горб (избыточное отложение жировой ткани в нижней части шеи, между плечами), розово-пурпурные стрии, гирсутизм у женщин, истончение кожных покровов, склонность к образованию синяков, артериальную гипертензию, нарушения менструального цикла (опсо-, олиго-, аменорея), снижение либидо, мышечную слабость, остеопороз с патологическими переломами позвонков и конечностей, депрессию и/или эмоциональную лабильность, нарушение толерантности к глюкозе.

Для первичной диагностики при подозрении на синдром Кушинга используют один из нижеперечисленных лабораторных тестов:

- определение уровня свободного кортизола в суточной моче (минимум 2 измерения);
- фиксирование уровня кортизола в слюне в 23.00 (минимум 2 измерения);
- малый дексаметазоновый тест по поводу уровня кортизола в крови в утреннее время после приема на ночь дексаметазона в дозе 1 мг;
- большой дексаметазоновый тест в одном из двух вариантов (с однократным приемом на ночь 8 мг дексаметазона или приемом по 2 мг каждые 6 ч (всего 4 таблетки) с определением уровня свободного кортизола в

8 ч утра накануне теста и через 24 или 48 ч соответственно).

Если наличие гиперкортицизма подтверждено, проводится дифференциальная диагностика различных форм синдрома Кушинга. Прежде всего оценивается уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови, при этом его показатель более 10 пг/мл указывает на болезнь Кушинга или эктопический АКТГ-синдром, а менее 10 пг/мл и отсутствие повышения после пробы с КТРГ — на адrenaльный синдром Кушинга. В диагностике эктопического синдрома Кушинга важную роль играют КТ, МРТ и/или ПЭТ с октреотидом галлия.

Также врачам следует помнить о так называемом псевдокушингоидном синдроме, при котором наблюдается вышеописанный симптомокомплекс, гиперкортизолемию, но, как правило, сохраняется угнетающее действие дексаметазона на уровень кортизола. Такой псевдосиндром Кушинга может иметь место при ожирении, синдроме поликистозных яичников, алкоголизме, большим депрессивном расстройстве.

Цель терапии болезни Кушинга заключается в следующем:

- нормализации биохимических параметров — уровня свободного кортизола в моче, АКТГ, суточной секреции кортизола;
- снижении выраженности клинических проявлений;
- уменьшении размеров опухоли и устранении последствий, обусловленных ее объемом (при макроаденомах);
- профилактике осложнений заболевания и снижении смертности;
- сохранении нормальной функции гипофиза.

Первой линией терапии при болезни Кушинга с четкой визуализацией аденомы является трансфеноидальная аденомэктомия. Положительный результат с помощью этого вмешательства достигается у 60-80% пациентов с болезнью Кушинга.

При недостаточной эффективности оперативного вмешательства или рецидиве заболевания применяют один или несколько методов лечения второй линии:

- повторное нейрохирургическое вмешательство на гипофизе (ремиссия в 50% случаев);
- лучевую терапию (ремиссия у 35-86% пациентов);
- двустороннюю адреналэктомию;
- лекарственное лечение.

Лучевая терапия и двусторонняя адреналэктомия являются эффективными вмешательствами, но имеют ряд серьезных неблагоприятных последствий.

В частности, лучевая терапия обуславливает следующие проявления:

- вторичную гипофизарную недостаточность (30-40% в течение 5 лет после лечения);
- поражение зрительного нерва и хиазмы;
- нейропатию черепно-мозговых нервов;
- некрозы в височно-лобных областях;
- образования вторичных опухолей.

В то время как двусторонняя адреналэктомия приводит к таким нарушениям, как:

- стойкая надпочечниковая недостаточность, требующая пожизненной заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами;
- риск развития синдрома Нельсона (прогрессирующее развитие АКТГ-продуцирующей опухоли у 8-38% пациентов).

Поэтому особые надежды возлагаются на новые фармакологические средства, тропные к аденоме гипофиза. Первым препаратом, одобренным для медикаментозной терапии болезни Кушинга, стал аналог соматостатина пасиреотид (Сигнифор).

Возможность лекарственной терапии следует рассмотреть в таких клинических ситуациях:

- в случае неэффективности оперативного вмешательства;
- при ожидании эффекта в результате лучевой терапии;
- если аденоме не удастся визуализировать;
- при аденомах, локализация которых неблагоприятна для выполнения оперативного вмешательства;
- в случае макроаденом, распространяющихся за пределы турецкого седла;
- при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний.

Наилучшие результаты обычно получают при комбинации различных терапевтических подходов.



Более подробно перспективы медикаментозного лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга раскрыла **доктор медицинских наук, профессор Оксана Олеговна Хижняк** (ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков).

Профессор отметила, что потенциальными мишенями для лекарственной терапии при болезни Кушинга являются гипофиз (каберголин, пасиреотид), надпочечники (метирапон, кетоконазол, митотан) и глюкокортикоидные рецепторы (мифепристон). Сигнифор (пасиреотид) стал первым препаратом, одобренным для лечения болезни Кушинга. До этого все перечисленные выше лекарственные средства применялись у пациентов с болезнью Кушинга off-label и не были изучены в исследованиях III фазы.

Ряд препаратов, воздействующих на гипофиз (розиглитазон, пиоглитазон, октреотид и ланреотид), были изучены при болезни Кушинга, но оказались неэффективными.

Сигнифор — новый аналог соматостатина для подкожного введения, ингибирующий секрецию АКТГ в аденоме гипофиза у пациентов с болезнью Кушинга. Пасиреотид обладает наибольшим сродством к рецепторам соматостатина подтипа 5 (SSRT-5), что отличает его от других существующих аналогов соматостатина.

Исследование II фазы показало значительное снижение уровня свободного кортизола в моче у большинства участников с болезнью Кушинга через 15 дней лечения препаратом Сигнифор в дозе 600 мкг подкожно, при этом снижение более чем на 50% было отмечено у 38% пациентов, нормализация — у 17% (Boscaro M. et al., 2009).

Затем было проведено исследование SOM230 B2305 — самое крупное на сегодня рандомизированное исследование III фазы, посвященное оценке эффективности и безопасности медикаментозной терапии болезни Иценко-Кушинга. В его проведении приняли участие 62 исследовательских центра в 18 странах мира и 162 пациента с болезнью Иценко-Кушинга. Через 6 мес терапии удалось нормализовать уровень свободного кортизола в моче (первичная конечная точка) у 15 и 26% больных, получавших пасиреотид в дозе 600 или 900 мкг два раза в день, соответственно. Результаты, достигнутые на фоне приема пасиреотида в дозе 900 мкг, соответствовали предварительно заданной первичной конечной точке эффективности. В целом через 6 мес терапии примерно половина участников, получавших пасиреотид, достигла нормализации уровня свободного кортизола в моче или его снижения более чем на 50% от исходного значения.

Как показало это исследование, у большинства пациентов, не продемонстрировавших клинического ответа в течение первых двух месяцев терапии, не удалось его достичь и в более поздние сроки. Такая особенность пасиреотида, то есть ранний прогноз эффективности препарата у больного, позволяет оптимизировать расходы на лечение.

Помимо снижения уровня кортизола на фоне терапии пасиреотидом было отмечено также существенное снижение выраженности симптомов заболевания уже к 6 мес лечения с дальнейшим улучшением клинической картины к концу года. Так, через 12 мес наблюдалось значимое снижение массы тела (на 6,7 кг по сравнению с исходными значениями) и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (на 0,4 ммоль/л), а также существенное улучшение показателя качества жизни.

Что касается безопасности пасиреотида, то в целом она оказалась схожей с соответствующими параметрами других агонистов соматостатина, за исключением более высокого риска гипергликемии. Наиболее частые нежелательные явления терапии были легкими или умеренно выраженными и включали транзиторные желудочно-кишечные события, в том числе диарею и тошноту,

Продолжение на стр. 6.

Перспективы лечения болезни Иценко-Кушинга

Продолжение. Начало на стр. 5.

гипергликемию, холелитиаз и повышение уровня печеночных ферментов. Во время исследования не было зафиксировано ни одного смертельного исхода.

Как и ожидалось, при эффективном лечении болезни Иценко-Кушинга у нескольких пациентов (8%) был отмечен гипокортизолизм. Контроля кортизолемии удавалось легко добиться при снижении дозы пасиреотида и/или путем временной заместительной терапии кортикостероидами.

У 72,8% пациентов отмечалось хотя бы одно нежелательное событие, связанное с гипергликемией.

Повышение частоты гипергликемии на фоне терапии пасиреотидом и другими аналогами соматостатина обусловлено тем, что рецепторы соматостатина экспрессируются также клетками поджелудочной железы, в результате чего эти препараты подавляют секрецию инсулина и других гормонов, регулирующих углеводный обмен. После прекращения применения пасиреотида уровни глюкозы натощак возвращались к нормальным значениям. Эпизодов диабетического кетоацидоза или гиперосмолярной комы не наблюдалось. Повышение уровня гликемии не требовало отмены препарата. Решить проблему гипергликемии во время терапии пасиреотидом возможно путем применения следующего:

- проактивных мероприятий, включая информирование пациентов и контроль за ними;
- ранних терапевтических вмешательств;
- тщательного обследования на предмет сахарного диабета и последующего наблюдения в динамике.

Проведенные у здоровых добровольцев исследования позволяют предполагать, что ингибиторы ДПП-4 и агонисты ГПП-1 являются наиболее эффективными препаратами, позволяющими добиться контроля вызываемой пасиреотидом гипергликемии.



Об украинском опыте хирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга рассказал **заведующий отделением трансфеноидальной нейрохирургии ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины» Александр Николаевич Гук.**

За период с 2001 по 2011 год в Институте нейрохирургии было прооперировано 96 пациентов с АКТГ-секретирующими аденомами гипофиза, из которых 85% — женщины. Средний возраст больных составил 36,8 лет, при этом самой младшей пациентке было 8 лет, а самому старшему больному — 63 года. У 35%

пациентов заболевание было легкой степени тяжести, у 60% — средней, у 5% — тяжелой. В 67% случаев имели место микроаденомы, в 11,5% — отсутствие убедительных данных по аденоме гипофиза на МРТ, в остальных — макроаденома.

Всего у 96 больных было проведено 104 операции; в 96% случаев посредством трансфеноидального доступа и в 4% — транскраниального. Первичные хирургические вмешательства выполнены у 79% пациентов, повторные — у 21%. Все операции проведены с применением операционного микроскопа или эндоскопа. Наиболее радикальная операция — микрохирургическая селективная аденомэктомия — проводилась при микроаденомах гипофиза (67%). Эндокапсулярно удаляли аденомы гипофиза больших размеров, которые распространялись за пределы турецкого седла и имели выраженную капсулу (14%). Субтотальная и частичная аденомэктомия была выполнена при инвазивных аденомах со значительным экстракеллярным ростом (19%). Все эти случаи требовали проведения лучевой терапии. Послеоперационная летальность составила 1,04% (умер 1 больной с синдромом Нельсона). Клинико-лабораторная ремиссия достигнута в 94% случаев с легким течением заболевания, у 78% пациентов при среднетяжелой и у 60% при тяжелой форме.

Реальные клинические случаи успешного медикаментозного лечения болезни Иценко-Кушинга представила врач Львовского областного эндокринологического диспансера Соломия Юрьевна Сандурская.

Клинический случай № 1.

Пациент В., 39 лет, поступил со следующими жалобами:

- наличие полос растяжения (стрий) на животе, руках и ногах;
- гиперемия и сосудистая сетка на лице;
- ухудшение зрения, слезотечение;
- колебания артериального давления (АД) с сердцебиением, периодическое повышение АД до 170-180/100-110 мм рт. ст.;
- частые головные боли;
- постепенное похудение на фоне избытка массы тела (с 106 до 95 кг);
- снижение роста на 6 см;
- склонность к образованию синяков при минимальных травмах.

Первые симптомы отметил в 2010 г. после перенесенного сильного психоэмоционального стресса, когда появились признаки депрессивного состояния, растяжки на животе, руках, ногах, повышение АД. В январе 2011 г. прошел обследование и получил лечение в Львовском областном фтизиопульмонологическом центре по поводу туберкулеза. С 2010 по 2012 год обследовался и лечился во Львовском областном кардиологическом центре по поводу артериальной гипертензии.

Лабораторные показатели за 2012 год:

- уровень кортизола крови — 630,47 нг/мл (при норме 50-250);
- АКТГ — 127 пг/мл (норма 7-69);
- HbA_{1c} — 7,3%.

Лабораторные показатели за 2013 год следующие:

- уровень кортизола крови — 1009 нг/мл (при норме 170-720);
- АКТГ — 117 пг/мл (норма 7-69);
- HbA_{1c} — 11,6%.

Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства: надпочечники равномерно увеличены в размерах, контуры четкие, ровные; структура не изменена, кальцинатов не содержит; липоматоз брюшной полости, забрюшинные лимфоузлы не увеличены; выраженный остеопороз, множественные консолидированные переломы ребер.

Компьютерная томография головы: размеры турецкого седла не изменены, видимых объемных образований в проекции гипофиза не выявлено, высота гипофиза до 8 мм, ширина 11,5 мм, передне-задний размер 5,6 мм, ткань гипофиза однородная, деструктивных изменений спинки турецкого седла не выявлено.

МРТ гипофиза: гипофиз обычной формы и интенсивности сигнала; турецкое седло не изменено; перекрест зрительных нервов без особенностей; кавернозный синус и видимая часть внутренней сонной артерии без особенностей.

Проведенное лечение:

- с 2012 г. принимал препараты бромкриптина в дозе 0,01 г/сут;
- терапия сахарного диабета — метформин от 1,7 до 2 г/сут, с 2013 г. — инсулинотерапия в сочетании с метформином 2 г/сут;
- лечение остеопороза — комбинация кальция с витамином D₃;
- терапия гипертензии — ингибиторы АПФ.

На момент обращения отмечались следующие показатели:

- уровень кортизола суточной мочи (при норме 28,5-213,7 мкг/24 ч) — 8765,0 мкг/24 ч;
- уровень кортизола крови (при норме 50-250 нг/мл) — 639,52 нг/мл;
- HbA_{1c} — 9,1%;
- АД — до 180/110 мм рт. ст.;
- масса тела — 92 кг.

Пациенту был назначен препарат Сигнифор в дозе 600 мг 2 р/сут.

Через 2 мес терапии отмечены следующие изменения:

- уровень кортизола суточной мочи (при норме 28,5-213,7 мкг/24 ч) — 1155,6 мкг/24 ч;
- уровень кортизола крови (при норме 50-250 нг/мл) — 259 нг/мл;
- HbA_{1c} — 8,5%;
- артериальное давление — не выше 145/95 мм рт. ст.;
- масса тела — 86 кг.

Таким образом, Сигнифор обеспечил не только выраженное снижение уровня кортизола в крови и моче, но и значительное уменьшение выраженности симптомов заболевания уже в первые 2 мес терапии.

Клинический случай № 2.

Пациентка Н., 26 лет, предъявляет следующие жалобы:

- частые головные боли;
- избыток массы тела (жировые отложения на животе);
- колебания АД до 160/95 мм рт. ст.;
- отсутствие беременности в течение 3 лет;
- чрезмерный рост волос на верхней губе и по телу.

Анамнез заболевания: болеет с 16-летнего возраста (2004), когда появились стрии, начала набирать вес, нарушился менструальный цикл. Состояние прогрессивно ухудшалось, с 2005 г. начались колебания АД до 140-160/100 мм рт. ст.

Диагноз «болезнь Иценко-Кушинга» был установлен в Львовском областном эндокринологическом диспансере в 2007 г.

В 2008 г. проведено хирургическое лечение — трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза (ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины») и правосторонняя адреналэктомия (ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»).

После хирургического лечения применялась медикаментозная терапия:

- бромкриптин 0,01 г/сут;
- каберголин 0,25 мг (1/2 таблетки) 1 раз в 7 дней;
- кетоконазол в течение непродолжительного времени.

В 2013 г. с помощью гамма-ножа проведено лечение остаточного образования, локализованного в левой половине гипофиза, в Варшавском центре нейрорадиохимирургии.

Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства после проведенного лечения: правый надпочечник удален, левый надпочечник Х-образной формы значительно увеличен в размерах, контуры бугристые. Заключение: микроадюлярная гиперплазия левого надпочечника.

На момент обращения отмечались следующие показания:

- кортизол суточной мочи (при норме 28,5-213,7 мкг/24 ч) — 2460,0 мкг/24 ч;
- АКТГ (при норме 6-58 пг/мл) — 165,0 пг/мл.

Пациентке был назначен Сигнифор по 600 мг два раза в сутки.

Была зафиксирована динамика лабораторных показателей через 2 нед лечения:

- кортизол суточной мочи (при норме 28,5-213,7 мкг/24 ч) — 423,5 мкг/24 ч;
- АКТГ (при норме 6-58 пг/мл) — отсутствует.

Уже после двухнедельного применения препарата Сигнифор (пасиреотид) в суточной дозе 1200 мг отмечено значительное улучшение состояния:

- снизился и стабилизировался уровень АД в пределах до 110-120/80 мм рт. ст.;
- масса тела уменьшилась на 2 кг;
- снизились уровни АСТ и АЛТ.

Суммируя представленную на симпозиуме информацию, можно сделать следующие выводы.

Несмотря на относительно невысокую распространенность, болезнь Иценко-Кушинга является актуальной медико-социальной проблемой из-за существенного снижения качества и продолжительности жизни больных.

Проблема усугубляется гиподиагностикой и несвоевременным началом лечения заболевания, что

требует повышения настороженности и информированности врачей о данной патологии.

Терапией первой линии при болезни Иценко-Кушинга является трансфеноидальное нейрохирургическое вмешательство, результаты которого зависят от размеров опухоли, тяжести заболевания, предыдущего лечения и квалификации хирурга.

В случае недостаточной эффективности хирургической тактики или рецидива заболевания

перспективным направлением является медикаментозная терапия.

Пасиреотид — первый и пока единственный препарат, одобренный для медикаментозного лечения болезни Иценко-Кушинга и представленный на украинском фармацевтическом рынке.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Кушинг, Аддисон и другие: история изучения патологии надпочечников в именах

В этой статье мы решили напомнить читателям о некоторых (известных и не очень) эпонимических названиях синдромов, характеризующихся нарушением функции надпочечников.

Иценко и Кушинг: кто был первым?

Синдромом Иценко-Кушинга называют симптомокомплекс, в основе которого лежит гиперкортицизм, то есть повышенная секреция кортизола корой надпочечников.

Его наиболее ранним признаком является диспластическое ожирение с отложением жировой клетчатки в области лица, шеи, груди, живота при тонких конечностях из-за уменьшения массы мышечной ткани. Также характерны стрии (полосы растяжения на коже), гиперпигментация в местах трения, артериальная гипертензия, гирсутизм у женщин, нарушения менструального цикла (олиго- и опсоменорея), остеопороз с повышенным риском переломов, депрессия и другие психические расстройства.

Болезнью Иценко-Кушинга называют случаи гиперкортицизма, обусловленные гиперсекрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом.

На постсоветском пространстве эту патологию принято называть болезнью Иценко-Кушинга, а в других странах — болезнью Кушинга. Кто же из ученых был первым в описании данной патологии?

В 1924 г. «В Юго-Восточном вестнике здравоохранения» была опубликована статья Николая Михайловича Иценко «Tumor hypophysis с полигландулярным симптомокомплексом, в связи с обзором вопроса о центральной иннервации вегетативных функций». В ней автор описывает случай опухоли головного мозга с богатой вегетативной и эндокринной симптоматикой: адипозогенитальное ожирение, гипотиреоз, гирсутизм, панасития, «высокая рефлекторная возбудимость всех анализаторов», а также своеобразно проявляющиеся «эпилептоидные припадки». В этой работе Н.М. Иценко впервые обосновывает мысль, что эта «сложная запутанная картина нарушения обмена веществ» не может быть обусловлена только патологией гипофиза, а является результатом «участия центра вегетации» — гипоталамуса, здесь же лежит исходная точка своеобразных эпилептоидных припадков.

Независимо от советского ученого в 1932 г. американский нейрохирург Харви Кушинг опубликовал работу «Базофильные аденомы гипофиза и их клинические проявления». Обобщив литературные сообщения и свои наблюдения, он пришел к выводу, что некоторые опухоли гипофиза могут вызывать определенный клинический синдром, отличный от эозинофильной аденомы, и назвал его «питуитарный базофилизм». В этой работе, вышедшей в свет спустя несколько лет после публикации работы Н.М. Иценко, возникновение синдрома «питуитарного базофилизма» с выраженными нарушениями вегетативных функций также объясняется не только гипофизарными нарушениями, но и поражением гипоталамуса.

Был ли Николай Иценко первым, кто описал синдром гиперкортицизма? Пожалуй, нет. В действительности первое описание симптомокомплекса гиперкортицизма Кушинг сделал еще в 1912 г., назвав его полигландулярным синдромом,

а в 1932 г. ученый опубликовал более серьезную аналитическую работу, суммировавшую его многолетние наблюдения и литературные сообщения по данной проблеме. Но все же, отдавая должное своему соотечественнику, мы называем эту патологию болезнью Иценко-Кушинга.

Комплекс Карнея

Одной из достаточно редких причин синдрома Кушинга является мелкоузловая гиперплазия коры надпочечников, наследственные случаи которой получили название синдрома Карнея. Помимо гиперкортицизма комплекс Карнея включает также пигментные пятна кожи (в том числе голубые невусы) и множественные опухоли других органов и тканей (миксомы сердца, фиброаденомы молочных желез, нейрофиброматоз, опухоли яичек, аденомы гипофиза и др.). Тип наследования этой патологии — аутосомно-доминантный.

Для обозначения описанного синдрома предложены различные термины, в том числе Swiss-синдром (поскольку первое описание выполнено в Швейцарии Schweizer-Cagianut et al. в 1982 г.), NAME-синдром (акроним от «nevi, atrial myxoma, myxoid neurofibromata, ephelides»), LAMB-синдром (акроним от «lentigines, atrial myxoma, mucocutaneous myxoma, blue nevi»). Однако чаще всего его называют синдромом или комплексом Карнея — по имени автора, Джона Карнея, представившего наиболее полное его клиническое описание в 1995 г.

Следует уточнить, что существует также спорадическая форма микроузловой гиперплазии коры надпочечников. Она не относится к синдрому Карнея. У.Дж. Рилэй и Н.К. Мак-Ларен (1984), а также А.М. Невилль и М.Дж. О'Хэйр (1984) указывают на наличие при данном расстройстве аутоантител к коре надпочечников и предполагают их ростостимулирующее и АКТГ-подобное действие по аналогии с аутоиммунной тиреопатией.

Синдром Нельсона

У 10-50% пациентов с болезнью Иценко-Кушинга после двусторонней адреналэктомии на фоне ятрогенного гипокортицизма и ответного увеличения секреции гипоталамусом кортиколиберина может происходить бурное прогрессирование адренокортикотропиномы гипофиза. При этом появляются признаки объемного процесса головного мозга, а также темнеет кожа, так как опухоль вырабатывает проопиомеланокортин, содержащий последовательность меланостимулирующего гормона. Из-за отсутствия надпочечников признаки гиперкортицизма не наблюдаются. Отсутствуют обычно и симптомы болезни Аддисона, так как все пациенты после двусторонней адреналэктомии должны пожизненно получать заместительную терапию кортикостероидами. Магнитно-резонансное исследование подтверждает наличие быстро растущей макроаденомы гипофиза.

Описанный синдром был назван в честь американского эндокринолога

Дона Нельсона, впервые в 1958 году описавшего случай, когда у пациентки через 3 года после двусторонней адреналэктомии по поводу болезни Кушинга развилась большая хромофобная аденома гипофиза.

В последние годы синдром Нельсона встречается все реже, так как на замену двусторонней адреналэктомии пришли более современные методы лечения болезни Иценко-Кушинга — транссфеноидальная аденомэктомия, лучевая терапия, медикаментозные средства.

Болезнь Аддисона

Еще в 1855 году английский врач Томас Аддисон, которого нередко называют отцом эндокринологии, в монографии «Конституциональные и местные последствия заболеваний коры надпочечников» писал, что поражение надпочечников у людей приводит к смертельному заболеванию, характеризующемуся усиленной пигментацией кожи. Он предоставил детальное описание 11 случаев, в которых смерть пациентов наступала на фоне одной и той же клинической картины. У большинства таких больных надпочечники были увеличены либо по причине туберкулеза, либо по причине злокачественных заболеваний. К сожалению, вклад Томаса Аддисона в развитие медицины не был признан при его жизни. Его монография не была упомянута в British Medical Journal и лишь вскользь освещена в Lancet, ни один из этих журналов так и не опубликовал некрологов. Несмотря на то что Ш. Браун-Секард (Brown-Sequard) проверял открытия Томаса Аддисона, проводя в 1856 г. экспериментальную резекцию надпочечника у животных, роль надпочечников продолжала оспариваться до конца столетия. В конечном итоге А. Труссо (Trousseau) признал важность вклада Аддисона в развитие медицины и после его смерти присвоил синдрому название болезни Аддисона.

Болезнь Аддисона может быть следствием поражения коры надпочечников, гипофиза или гипоталамуса (первичная, вторичная и третичная надпочечниковая недостаточность соответственно).

Клинические проявления болезни Аддисона включают мышечную слабость, повышенную утомляемость, снижение аппетита, потерю веса, гиперпигментацию кожи, артериальную гипотензию, постоянную тягу к употреблению соли и др. Диагноз подтверждается в случае содержания кортизола менее 150 нмоль/л и одновременно повышенного содержания АКТГ более 20 пмоль/л в утреннем заборе крови.

Больные нуждаются в назначении заместительной гормональной терапии (гидрокортизон, флудрокортизон). Не диагностированный вовремя аддисонический криз может привести к летальному исходу.

Синдром Уотерхауса-Фридериксена

Синдромом Уотерхауса-Фридериксена называют первичную острую недостаточность коры надпочечников. Она может быть следствием кровоизлияния в надпочечники у новорожденного во время тяжелых или осложненных родов, у беременных с тяжелым токсикозом, при менингококковой или другой тяжелой септической инфекции, при синдроме острой

диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, а также в результате острого тромбоза сосудов надпочечников.

Синдром назван по имени английского врача Руперта Уотерхауса и датского педиатра Карла Фридериксена, впервые описавших случаи апоплексии надпочечников в 1911 и 1918 годах соответственно.

Синдром Конна

Синдром Конна — собирательное понятие, объединяющее ряд близких по клиническому и биохимическому признакам, но различных по патогенезу патологических состояний, в основе которых лежит чрезмерная продукция альдостерона корой надпочечников (первичный гиперальдостеронизм).

Синдром первичного гиперальдостеронизма впервые описан Джеромом Конном в 1955 году как альдостеронпродуцирующая аденома коры надпочечников (альдостерома), удаление которой привело к полному выздоровлению пациентки.

Наряду со стойким повышением артериального давления при этом синдроме наблюдается повышение экскреции воды и калия с мочой, полиурия с низкой относительной плотностью мочи, гипокалиемия, гипернатриемия, гиперхлоремический алкалоз. На фоне изменений электролитного обмена отмечаются нейромышечные нарушения (нарастающая мышечная слабость, миоплегия, иногда судороги, положительные симптомы Труссо и Хвостека, парестезии), развивается калиепеническая нефропатия. Отеки для данного заболевания не характерны. Положительная проба со спиронолактоном позволяет заподозрить наличие первичного гиперальдостеронизма.

Синдром Шепарда

Редкой причиной острой недостаточности надпочечников является врожденная надпочечниковая ареактивность (неполноценная секреторная реакция надпочечников на эндогенную стимуляцию АКТГ, вероятно, обусловленная дефектом рецепторов).

Синдром был впервые описан Шепардом и соавторами в 1959 г. У двух сестер начиная со второго года жизни отмечались астенизация, гиперпигментация кожных покровов, мышечная слабость и адинамия, судороги. Кроме того, под действием различных провоцирующих (стрессовых) факторов, а иногда спонтанно может развиваться острый пароксизм, характеризующийся неукротимой рвотой, гипотонией, судорогами и комой.

В литературе описано уже более пятидесяти случаев синдрома Шепарда.

Синдром Шмидта

Так называют аутоиммунный полигландулярный синдром типа 2, включающий недостаточность надпочечников, лимфоцитарный тиреоидит, гипопаратиреоз и недостаточность половых желез в любом сочетании этих симптомов друг с другом. Также возможен сахарный диабет 1 типа.

Синдром назван в честь А. Шмидта, впервые описавшего данный симптомокомплекс в 1926 г. Он является наиболее распространенным типом синдрома полигландулярной недостаточности.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Йодний дефіцит в Україні: решаемая, но не решенная проблема

Продолжение. Начало на стр. 3.

диффузного зоба у дітей Луганської області, по даним офіційної статистики і проведеного скринингового дослідження, відносяться в десятки раз (1,6 проти 48,7%), що свідчить про неадекватність організації діагностичної і профілактичної роботи в цьому напрямку.

Слід врахувати, що надходження достатнього кількості йода в організм жінки повинно забезпечуватися з перших тижнів вагітності, оскільки тиреоїдні гормони матері беруть участь в регуляції ембріонального розвитку плоду в першому триместрі вагітності. Найбільш серйозні невідворотні зміни в ЦНС плоду відбуваються в тому випадку, коли недостатність йода виникає в першому триместрі вагітності. Ці зміни не вдається коригувати в подальшому, оскільки у таких пацієнток упущено початковий етап розвитку нейронів.

Щоб оцінити актуальність проблеми йододефіциту і його наслідки у вагітних і дітей грудного віку в східній частині України, було проведено відповідне скринингове дослідження. Анкетування вагітних (n=1052) показало, що 80% жінок були проінформовані про проблему йододефіциту. Однак щодня вживають морепродукти лише 1,6% вагітних, 3-4 рази в тиждень – 8,7%. Препарати йода були призначені лікарем 100% вагітних пацієнток, але тільки 23% жінок виконували цю рекомендацію. Полівітаміни приймали 96% вагітних, але при цьому 88% – з недостатнім вмістом йода. В результаті медіана йодури у вагітних в регіоні становила 78,2 мкг/л при нормі 150-249 мкг/л. При оцінці тиреоїдного статусу вагітних (n=252) гестаційна гіпотироксинемія була виявлена у 30,9% досліджуваних, прихована (рівень Т4 на нижній межі норми) – у 19,4%, зміна співвідношення Т3/Т4 >0,28 – у 22,4% і згідно з даними ультразвукового дослідження – у 36% жінок. Гестаційна гіпотироксинемія суттєво підвищувала ризик ускладненого перебігу вагітності. Так, при її наявності приблизно в 2 рази була вище частота анемії, преєклампсії, загроз переривання вагітності, маточно-плацентарної дисфункції, затримки внутрішньоутробного розвитку.

При дослідженні рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у новонароджених (n=40 543) у 22,7% з них був виявлений транзиторний і у 0,5% – вроджений гіпотиреоз. Була встановлена кореляція рівня йодури і ТТГ у вагітних з рівнем ТТГ у новонароджених. Навіть транзиторний гіпотиреоз у новонароджених асоціювався з підвищеною захворюваністю (анемія, неонатальна жовтуха, грижі, atopічний дерматит, ОРЗ).

Лікарі повинні розуміти, що забезпечення йодом дітей перших місяців життя, що знаходяться на грудному вигодовуванні, безпосередньо залежить від вживання йода матір'ю. Тому в період лактації жінка повинна отримувати достатню кількість йода, в іншому випадку його концентрація в грудному молоці не зможе покрити потреби дитини в йоді. Дослідження йодного забезпечення годуючих матерів і дітей грудного віку (n=52) показало недостатню кількість йода в організм матері, а відповідно, і організм дитини в більшості випадків. Так, медіана йодури годуючих матерів становила 88,8 мкг/л, при цьому у 66,8% жінок рівень йодури не досягав 100 мкг/л. Медіана вмісту йода в грудному молоці становила всього 68 мкг/л. Медіана йодури у дітей на грудному вигодовуванні становила 81,5 мкг/л, в той час як у дітей на штучному вигодовуванні – 282 мкг/л (сучасні молочні суміші містять необхідну кількість йода).

Таким чином, проведене дослідження показало, що проблема йодної недостатності і асоційованих з нею патологічних станів у вагітних

і дітей раннього віку дуже актуальна навіть для східних регіонів України, в цілому характеризуються як території з легким йодним дефіцитом.

Вирішення йодного дефіциту можна проводити за допомогою методів масової, групової і індивідуальної профілактики. В умовах держави найбільш ефективним методом профілактики йододефіциту є масове збагачення йодом продуктів харчування, як правило – солі. Групова профілактика передбачає організований прийом препаратів, що містять йод в певній дозі.

Індивідуальна профілактика передбачає використання окремих осіб профілактичних лікарських засобів, що забезпечують фізіологічне надходження йода в організм.

Індивідуальну профілактику препаратами йода незалежно від вживання

йодированої солі в країнах з йододефіцитом, до яких належить Україна, повинні отримувати наступні категорії осіб:

- вагітні і годуючі: 1 таблетка калію йодиду з вмістом йода 200 мкг (Йодомарин 200);
- діти раннього і дошкільного віку: от 1/2 до 1 таблетки калію йодиду з вмістом йода 100 мкг в день (Йодомарин 100);
- діти молодшого шкільного віку (6-12 років): 1 таблетка калію йодиду з вмістом йода 100 мкг в день (Йодомарин 100);
- підлітки: 1 таблетка калію йодиду з вмістом йода 200 мкг в день (Йодомарин 200).

Згадане вище дослідження переконливо продемонструвало ефективність проведення йодної профілактики в період вагітності і в період лактації в відношенні впливу на рівень ТТГ у вагітних жінок (рис. 1) і вмісту йода в грудному молоці (рис. 2).

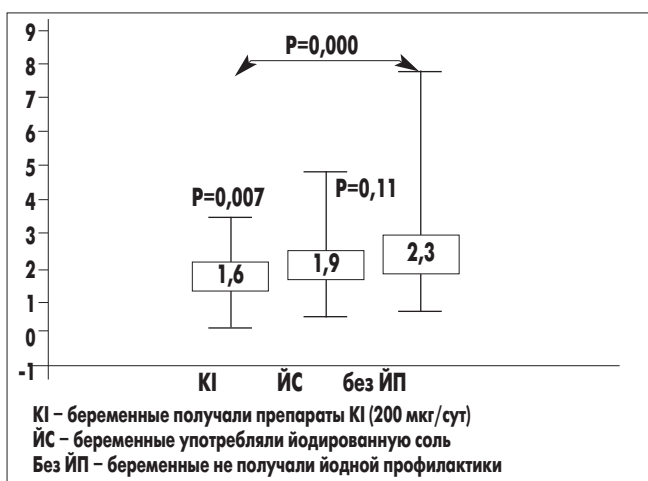


Рис. 1. Влияние йодной профилактики на уровень ТТГ у беременных

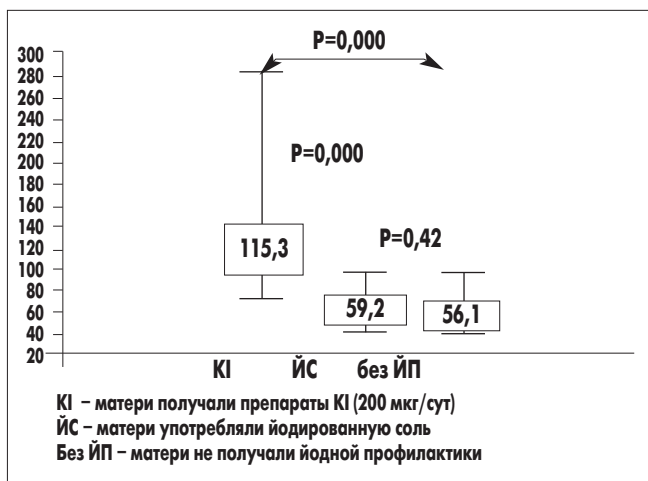


Рис. 2. Содержание йода в грудном молоке в зависимости от способа йодной профилактики

Підготувала **Наталія Мищенко**

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

О.Я. Бабак, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет

Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцівський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

С.І. Герасименко, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

І.І. Горпинченко, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України

Ю.І. Губський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

В.В. Корпачов, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданик, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д.м.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. Пасечникова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

Л.Г. Розенфельд, д.м.н., професор, академік НАМН України

С.С. Страфун, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.М. Трахтенберг, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізичної і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

П.Д. Фомін, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Н.В. Харченко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи 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

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Тематичний проєкт «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР ШЕФ-РЕДАКТОР ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ігор Іванченко Людмила Жданова Тетяна Черкасова Володимир Савченко Наталія Міщенко Станіслава Шапошнікова Олексій Терещенко Ольга Радучич Ірина Назаренко Ірина Сандул Аліна Паслюк Інна Мартиненко	Сайт: 14878-3849P від 15.01.2009 р. Перелатний індекс 37632 Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірності фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
НАЧАЛЬНИК ДИЗАЙНУ ДИЗАЙНЕРИ	Олена Дудко Максим Маликов Ірина Лесько Наталія Дехтар Наталія Семенова	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ВІДДІЛ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Юлія Башкірова Інна Головою Зоя Маймискул Андрій Присяжнюк Мирослава Табачук	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Яна Бойко	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Івалан Крайчев Сергій Бадеха	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», г. Київ-35, ул. Сурикова, 3/3. Підписано до друку 23.12.2014 р. Замовлення № Наклад 15 000 прим.

ЗМІСТ

ДІАБЕТОЛОГІЯ

- 10 лет применения препарата Лантус® в Украине:**
время подводить итоги, анализировать приобретенный опыт
и обсуждать планы на будущее
 Ж.-П. Шоер, Н.Д. Тронько, Ж. Висоцкине и др. 16-18

- Итоги 2014 года в диабетологии:**
ключевые события, значимые исследования и новые клинические
рекомендации
 Б.Н. Маньковский 19-21

- Закордонний та вітчизняний досвід використання інсулінової помпи**
для лікування цукрового діабету у дітей та підлітків
 О.В. Большова, Н.А. Спринчук, О.Я. Самсон 33-35

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

- Перспективы лечения болезни Иценко-Кушинга**
 А.Н. Кваченюк, О.О. Хижняк, А.Н. Гук 5-6

- Кушинг, Аддисон и другие: история изучения патологии**
надпочечников в именах 7

- VIII з'їзд Асоціації ендокринологів України:**
досягнення, проблеми та перспективи розвитку галузі
 М.Д. Тронько, Б.М. Маньковский, О.В. Большова и др. 10-11

- Онкоэндокринология в Украине:**
современные аспекты
 Н.Д. Тронько 12-14

- Ожирение у детей: лечение и профилактика**
 О.О. Хижняк 30-32

- Несахарный диабет: этиопатогенез,**
диагностика, терапия
 Н.А. Кравчун 36-39

ТИРЕОІДОЛОГІЯ

- Йодный дефицит в Украине:**
решаемая, но не решенная проблема
 В.И. Кравченко, М.Е. Маменко 3, 8

- Микроэлементный дисбаланс**
при аутоиммунном тиреоидите
 О.А. Гончарова 22

- Клінічний випадок** 42

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

- Полікістоз яєчників: синдром чи діагноз?**
 За матеріалами VIII з'їзду Асоціації ендокринологів України (20-22 жовтня, м. Київ)
 Т.Ф. Татарчук 15

- Современная лабораторная диагностика остеопороза**
 Некоторые аспекты проблемы остеопороза, а также современные методы лабораторной
 диагностики остеопороза, которые применяются в лаборатории ООО «Синэво Украина»
 Ж.А. Климова, А.А. Зафт, В.Б. Зафт 43-44

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

- Объявлены лауреаты Нобелевской премии**
в области физиологии и медицины
 Д. О'Киф, Э.И. Мозер, М.-Б. Мозер 40-41

КРУГЛИЙ СТІЛ

- Немедикаментозные методы лечения СД 2 типа:**
недооцененные возможности или неоправданные усилия?
 Б.Н. Маньковский 24-25

- Дієта для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу**
 О.В. Швець 26-28

Йодомарин®

калію йодид

Йод – щодня потрібен для життя!

Попереджує розвиток
дефіциту йоду¹



Для задоволення підвищеної потреби
у йоді у період вагітності або
годування груддю²

ВІДПУСКАЄТЬСЯ
БЕЗ РЕЦЕПТУ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ
№1
в Україні

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
 для медичного застосування лікарського засобу
ЙОДОМАРИН® 200 (Iodomarin® 200)

Склад лікарського засобу:
 діюча речовина: 1 таблетка містить калію йодиду 202 мг, що відповідає 200 мкг йодиду;
 лікарська форма: Таблетки.
Показання для застосування. 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 гормонами щитоподібної залози.
 Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених, та до-
 росли.
Протипоказання. Наявність в анамнезі підвищеної чутливості до діючої речовини або
 до одного з інших компонентів препарату. Вироджений гіпертиреоз. Патологій гіперти-
 реоз в дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. Наявність автономної аденоми, а
 також фокальних та дифузних автономних вузлів щитоподібної залози у дозі від 300
 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком гіпердифузійної йодотерапії з метою блокування
 щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморойчний діатез. Гемі-
 тиформний дерматит Дорінга (синдром Дорінга-Брока).
Побічні ефекти. При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а та-
 кож при терапевтичному застосуванні у новонароджених, дітей і підлітків небажаних ефектів,
 як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузлів автономної щитоподі-

бної залози і при призначенні йоду в дозових дозах, що перевищують 150 мкг, повні-
 сто виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо.
 Повний перелік можливих побічних дій зазначений в інструкції для медичного засто-
 сування препарату.

Категорія відпуску. Без рецепта.
 Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного засто-
 сування йодомарин® 200 від 15.04.2013 № 300 Р.П. №ЦД/0156/01/02
Виробник. BERLIN-CHEMIE AG, BERLIN-CHEMIE AG.
 Модернізація виробництва та його адреса місця провадження діяльності.
 Лікування, контроль та апікс серце:
 Гліксар Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/GlaxoSmithKline Wey 125, 12489 Berlin, Germany.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу йодомарин® 200 від
 15.04.2013 № 300 Р.П. №ЦД/0156/01/02.
 2. За даними системи дослідження ринку «Фармстандарт» МАТ/02/2014.
 Затверджено до друку 08.04.2014.

Представництво виробника в Україні – BERLIN-CHEMIE AG
 Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 25
 тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE
MENARINI



ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

Національний конгрес



Київ
1-2 квітня 2015



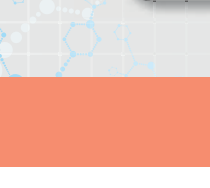
Запоріжжя
квітень 2015



Чернівці
20 травня 2015



Дніпропетровськ
вересень 2015



Вінниця
жовтень 2015



Рівне
жовтень 2015



Львів
листопад 2015

Одеса
листопад 2015

Харків
листопад 2015

Регіструйтеся на сайті **www.chil.com.ua**

Дивіться пряму інтернет-трансляцію вибраних лекцій на
 головній сторінці порталу <http://www.chil.com.ua>

Організатор: ТОВ «Нью Віво»
 Адреса: м. Київ, вул. С.Петлюри, 13/135, 2 поверх, 23 офіс
 e-mail: office@newvivo.com.ua
 Тел./факс: (044) 287-07-20



20-22 жовтня у м. Києві відбувся VIII з'їзд Асоціації ендокринологів України, присвячений 50-річчю з дня створення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». За 7 років з часу проведення попереднього з'їзду в області фундаментальної та клінічної ендокринології було зроблено досить багато важливих та перспективних відкриттів, що згодом будуть впроваджені в клінічну практику. Таким чином, провідним вітчизняним ендокринологам було чим поділитися зі своїми колегами.

Під час наукового зібрання активно обговорювалися інноваційні технології в профілактиці і лікуванні найпоширеніших ендокринних захворювань, проблемні питання патогенезу і лікування цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень, тиреоїдної патології, ендокринної хірургії та ін. Короткий огляд ключових доповідей з'їзду ми пропонуємо до уваги наших читачів.

Про роль фундаментальних досліджень у покращенні діагностики, лікування та профілактики ендокринної патології розповів академік НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько.



Доповідач зазначив, що запорукою розвитку медицини в цілому та ендокринології зокрема є поєднання фундаментальної та прикладної науки. Це передбачає необхідність у визначенні найбільш пріоритетних напрямів наукових досліджень, на яких варто сконцентрувати зусилля та фінансування. Одним із таких сегментів у сфері ендокринології є розшифрування молекулярних механізмів дії гормонів. У ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» протягом останніх років діяльність науковців спрямована на вивчення регуляції функції надниркових залоз. Зокрема, вивчається проблема перенесення та реалізації сигналів регуляторів та модуляторів кори надниркових залоз, що відіграють визначальну роль у забезпеченні функції всіх ендокринних залоз. Важливим показником практичного значення цього напрямку є створення лікарських засобів, здатних активно пригнічувати сигнальні шляхи в змінених клітинах.

Тривалий час знання про регуляцію активності кори надниркових залоз зводилися до їх стимуляції кортикотропіном та ангіотензином II. Результати, отримані при дослідженні внутрішньоклітинних шляхів реалізації дії гормонів, показали, що значну роль у них також відіграють іони калію, пролактин і естрогени. Було доведено, що велике значення в реалізації дії цих агоністів мають протеїнкінази різних типів, які здійснюють фосфорилування білків. Важливу роль у трансдукції регуляторних сигналів відіграє розгалужена система ядерних транскрипційних факторів.

Останнім часом активно обговорюються питання фенотипового зв'язку експресії рецепторної тирозинкінази (РТК) у клітинах зі злоякісною трансформацією і метастатичним потенціалом тканини. Отримані молекулярно-біологічні дані свідчать про можливі відмінності в експресії мРНК РТК між умовно нормальною та пухлинною тканиною в карциномах кори надниркових залоз. Експресія РТК у злоякісних пухлинах є найбільш вираженою і відрізняється від експресії РТК у доброякісних новоутвореннях надниркових залоз.

Використання цього методу може бути перспективним для діагностики карцином адренокортикальної тканини. Також інгібітори тирозинкіназ сьогодні розглядаються як перспективні канцеростатичні препарати.

Однією із найбільш пріоритетних фундаментальних проблем сьогодення є вивчення молекулярно-біологічних особливостей радіогенного раку щитоподібної залози, захворюваність на який різко зросла в Україні після аварії на Чорнобильській АЕС. За участі фахівців інституту та провідних учених із США, Великої Британії, Німеччини та Японії виявлена експресія різних онкогенів (RET, MET, p53, NM23) як

у самих пухлинах, так і в метастатично уражених лімфатичних вузлах, що свідчить про вплив цих онкогенів на розвиток дитячих високоінвазивних тиреоїдних папілярних карцином. Установлено, що наявність RET/PTC-транслокацій і BRAF-мутацій пов'язана з віком пацієнтів і структурними особливостями папілярної карциноми.

Наступним проектом з вивчення канцерогенезу щитоподібної залози буде реалізація унікальної програми, яка була підписана у вересні цього року спільно з провідними фахівцями США у галузі молекулярної генетики. Розпочато широкомасштабні повногеномні дослідження радіогенних папілярних тиреоїдних карцином, видалених у пацієнтів, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, та в осіб зі спорадичними випадками раку, які народилися після аварії. Проведення таких досліджень сприятиме виявленню нових онкомаркерів, а також розширить можливості щодо оцінки ризику виникнення радіогенного раку щитоподібної залози ще до клінічної маніфестації цього захворювання.

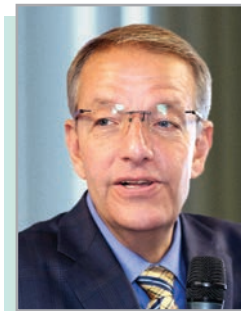
Одним із найбільш важливих завдань клінічної ендокринології є пошук та впровадження в клінічну практику нових високоефективних сполук для лікування пухлин залоз внутрішньої секреції. Зокрема, з японськими колегами розроблено новий підхід до лікування із застосуванням таксанів. Показано, що клітини фолікулярного, а особливо анапластичного раку щитоподібної залози є чутливими до таксанів. Крім того, препарати цієї групи впливають тільки на пухлинні клітини органа, не уражуючи нормальні клітини.

У відділі ендокринології репродукції та адаптації створюється лікарський засіб на основі оригінального наноконструктивного комплексу рекомбінантного цитокіну ЕМАР-II для лікування гормонального раку передміхурової залози та інших потенційно злоякісних пухлин. Виявлено його деструктивний вплив на ракові клітини, проапоптотичну та протизапальну дію. У 2014 р. автори цих досліджень були відзначені Премією НАН України ім. В.П. Комісаренка.

Актуальною є проблема відновлення функції залоз внутрішньої секреції, оскільки застосування природних або синтетичних гормональних препаратів не завжди забезпечує адекватний гомеостаз у хворих із різною формою ендокринної патології. Одним із важливих напрямів патофізіологічних досліджень є експериментальна терапія ендокринопатій методом трансплантації тканин ендокринних органів. Останнім часом учені інституту працюють над технологією приготування трансплантату клітин парашитоподібних залоз в альгінатних мікросферах. В експериментах на тваринах з індукованою паратиреоїдною недостатністю доведена можливість компенсації гіпокальціємії та підтримання гормонального гомеостазу. При цьому морфологія мікроінкапсульованої тканини щитоподібної залози людини після ксенотрансплантації шуром зберігається тривалий час.

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ендокринологія», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський звернув увагу учасників з'їзду на сучасні проблеми та перспективи розвитку ендокринологічної служби в Україні.

ендокринологів проблеми та перспективи розвитку галузі



Б.М. Маньковський нагадав, що у вересні цього року відбувся ювілейний 50-й конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD), на якому була представлена доповідь про історію розвитку асоціації та зміни, що відбулися в наданні допомоги хворим на ЦД за останні півстоліття. Виявилось, що дані 50-річної давності про рівень компенсації ЦД та

якість лікування в Європі нагадують сьогодиншню ситуацію в Україні та свідчать про наявність серйозних недоліків у організації та якості надання допомоги пацієнтам з ЦД. Отже, у 1964 р. в Європі були відсутні система навчання хворих, самоконтроль та визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), не визначалася мікроальбумінурія, не було інсулінових ручок та помп. Для лікування використовували тільки тваринні інсуліни, метформін та препарати сульфонілсечовини. Не застосовували статини та інгібітори ренін-ангіотензинової системи. Більшість хворих мали незадовільні показники контролю глікемії та артеріального тиску. У зв'язку з високою частотою ускладнень більшість хворих на ЦД 2 типу не доживали до стадії ниркової недостатності, що свідчить про низьку тривалість життя. За останні 50 років ці недоліки були викоринені. Відбулося зниження загальної та кардіоваскулярної смертності хворих на ЦД, ризику інфаркту міокарда та інсульту, проліферативної ретинопатії та сліпоти, ниркової недостатності та кількості ампутацій нижніх кінцівок.

В Україні ЦД 2 типу діагностують на пізніх стадіях, коли вже наявні його ускладнення. Несвоєчасна інтенсифікація лікування, включаючи пізні призначення інсулінотерапії, супроводжується низьким рівнем компенсації захворювання. Відзначаються недостатній облік побічних ефектів інтенсивної інсулінотерапії (гіпоглікемія, збільшення маси тіла, кардіоваскулярні ускладнення), низька прихильність до лікування, неадекватне охоплення пацієнтів освітніми програмами.

Актуальними проблемами надання медичної допомоги хворим на ЦД в Україні є незначна кількість ендокринологів (діабетологів), низький рівень знань сімейних лікарів у галузі діабетології, недостатнє охоплення скринінговими програмами в регіонах. Медичні сестри майже не беруть участі у навчанні пацієнтів, як це прийнято у більшості розвинених країн світу.

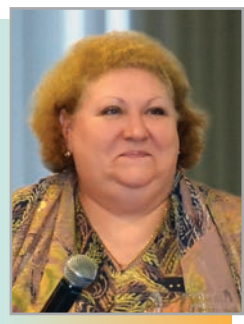
Існує багато недоліків у системі забезпечення пацієнтів з ЦД лікарськими засобами. Абсолютно неприпустимим є тендерний характер державних закупівель інсулінів, що позбавляє лікаря та хворого права на вибір інсуліну та індивідуалізовану терапію.

На сьогодні немає даних про частоту ускладнень ЦД та показники смертності.

Доповідач наголосив, що до невідкладних завдань вітчизняної діабетології, які необхідно вирішити найближчим часом, належать:

- покращення діагностики ЦД 2 типу;
- введення системи реімбурсації в забезпеченні хворих на ЦД;
- усунення адміністративних перешкод при виборі оптимальних індивідуальних схем лікування лікарем;
- створення системи референтного ціноутворення;
- організація системи навчання хворих за загальноприйнятою програмою;
- забезпечення умов для можливості самоконтролю ЦД;
- впровадження скринінгу з метою виявлення ранніх стадій розвитку діабетичної нефропатії, ретинопатії, нейропатії;
- створення мережі педіатричних кабінетів;
- здійснення контролю ЦД на основі визначення рівня HbA_{1c} 2-4 рази на рік;
- покращення можливостей замісної ниркової терапії та трансплантації нирки.

Особливостям перебігу ЦД у дітей та підлітків присвятила доповідь керівник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олена Василівна Большова.



Професор звернула увагу на стрімке зростання захворюваності на ЦД у дитячій популяції. Щорічно кількість хворих дітей на ЦД 1 типу збільшується на 3,9%. І якщо в 2005 р. в країнах Європи було діагностовано близько 15 тис. нових випадків цього захворювання, то, згідно з прогнозами, у 2020 р. ця кількість перевищить 24 тис.

Усе частіше у дітей та підлітків виявляють ЦД 2 типу. За період з 2001 по 2006 р. кількість випадків уперше виявленого ЦД 2 типу серед дітей збільшилась у 10 разів.

Понад 60 тис. дітей в Європі мають метаболічний синдром та входять до групи ризику розвитку ЦД 2 типу.

До перших проявів ЦД 1 типу у дітей належать:

- кетоацидоз (блювання, дегідратація, порушення свідомості, дихання Куссмауля, ін.);
- поліурія;
- полідипсія;
- порушення апетиту (булімія, відмова від їжі);
- зниження маси тіла;
- ніктурія;
- нічний енурез;
- біль у ділянці живота;
- біль у ногах;
- головний біль;
- сонливість;
- порушення поведінки і настрою.

Доповідач зазначила, що при ЦД 1 типу у дітей часто відзначається супутня патологія, зумовлена порушеннями функціонування імунної системи: гіпотиреоз, гіпертиреоз, первинна недостатність надниркових залоз, целиакія, системний червоний вовчак та ін., генетичні синдроми (Тернера, Дауна, Клайнфельтера), психічні розлади.

Згідно з даними Т.М. Triolo та співавт. (2011), при обстеженні 461 дитини з ЦД 1 типу у 33% із них виявили як мінімум одне антитіло до острівців підшлункової залози, у 24,8% — антитіла до тиреоїдної пероксидази, у 11,6% — антитіла до тканинної транслугтамінази (із яких у 24,6% спостерігалися клінічні ознаки целиакії), 12,3% мали клінічно виражений аутоімунний тиреоїдизм. Ці стани необхідно своєчасно діагностувати та коригувати.

У період статевого дозрівання часто відбувається погіршення перебігу ЦД 1 типу, знижується чутливість периферичних тканин до інсуліну, зростає потреба в інсуліні. Тому у підлітковому віці найбільш показана інтенсифікована інсулінотерапія (базальний інсулін та ультракороткої дії інсулін). Інсулінорезистентність може виявлятися з моменту маніфестації ЦД 1 типу і залежить не стільки від залишкової секреції інсуліну, метаболічних порушень і ступеня декомпенсації, скільки від надмірної маси тіла та ступеня статевої зрілості. Незадовільна компенсація вуглеводного обміну відзначається у більшості дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу (від 60% у країнах Європи до 80-90% у країнах СНД) з високими середніми показниками HbA_{1c} (від 8,3 до 9,6%).

Значно змінилися характеристики фізичного розвитку в період маніфестації ЦД 1 типу. В останні 20 років хворі діти значно перевищують за показниками зросту, ваги, індексу маси тіла, окружності талії своїх здорових однолітків і це зворотно корелює з віком маніфестації захворювання. Майже втричі збільшилася частота випадків маніфестації ЦД 1 типу на тлі надмірної маси тіла — в цілому з 12,6 до 36,8%. При тривалому перебігу ЦД 1 типу надмірна маса тіла виявляється приблизно у 30% хворих віком 6-16 років, переважно у дівчаток.

Клінічними симптомами, які свідчать про можливість розвитку ЦД 2 типу у дитини/підлітка з гіперглікемією, є:

- ожиріння (маса тіла >85-го перцентилу у дітей та >95-го перцентилу у підлітків);
- ЦД 2 типу у найближчих родичів (~90%);
- acanthosis nigricans;
- ознаки інсулінорезистентності (гіпертензія, дисліпідемія, жирова інфільтрація печінки);
- оваріальна гіперандрогенія;
- синдром обструктивного апное сну.

Критеріями діагнозу ЦД 2 типу у дітей та підлітків є відсутність антитіл до декарбоксилази глутамінової кислоти, β-клітин, інсуліну; нормо- або гіперглікемія не вище 10 ммоль/л натще; постпрандіальна гіперглікемія в межах 7,8 ммоль/л, HbA_{1c} 6,4-8,2% на момент виявлення захворювання.

Лікування пацієнтів з ЦД 2 типу починається з модифікації способу життя та нормалізації маси тіла. Якщо ці заходи не дозволяють досягти компенсації захворювання, слід призначити метформін.

Академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор Державної установи «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», доктор медичних наук, професор Геннадій Миколайович Бутенко розповів про підсумки і перспективи застосування новітніх технологій у лікуванні цукрового діабету.



Відновлення та заміщення втрачених функцій β-клітин підшлункової залози (ПЗ) при цукровому діабеті (ЦД) 1 типу можливі завдяки введенню не лише препаратів інсуліну, а й самих β-клітин із різних джерел. Для цього спочатку ідентифікують β-клітини ПЗ, розмножують їх у поживному середовищі з подальшим введенням в організм хворого.

Перспективнішим напрямом терапії є використання стовбурових клітин, які здатні до тривалої самореплікації без трансформації в інші спеціалізовані клітини організму, а також до диференціювання в разі отримання відповідного сигналу (напряму диференціювання залежить від типу сигналу).

Джерелом стовбурових клітин може бути абортинний матеріал, проте його широке використання обмежується правовими та моральними аспектами. Стовбурові клітини присутні в усіх тканинах дорослого організму, що можуть самовідновлюватися, проте їх здатність до диференціювання є низькою. Оскільки в міру розвитку організму відбувається блокування частини геному стовбурових клітин, відновлення їх поліпотентних властивостей в фізіологічних умовах неможливе. Однак у випадку введення в стовбурову клітину за допомогою вірусного вектора геному диференційованої клітини вона відновлює свою здатність до диференціювання в багатьох напрямках. Так отримують індуковані поліпотентні стовбурові клітини, які в подальшому розмножують та диференціюють у β-клітини за допомогою факторів транскрипції. Такі стовбурові клітини можна використовувати для аутотрансплантації.

Як правило, β-клітини вводять пункційно в нижню порожнисту вену. З кровоотоком вони надходять до печінки та затримуються в її тканинах. Подальша ефективність терапії залежить від особливостей розподілу стовбурових клітин. Якщо вони фіксуються у вигляді конгломератів, їх здатність до синтезу інсуліну у відповідь на зростання глікемії є досить високою. У випадку поодинокого розселення β-клітин у печінці ефективність терапії значно знижується. Науковцями з Гарвардського університету отримані обнадійливі результати терапії індукованими стовбуровими клітинами на моделях гризунів і приматів.

Оскільки у патогенезі розвитку ЦД 1 типу провідна роль належить аутоімунній агресії, для практичного використання даного методу необхідно надійно захистити трансплантовані клітини від впливу імунної системи пацієнта. Сьогодні вчені вдосконалюють метод мікроінкапсуляції, що передбачає введення β-клітин, вміщених у гелевих мікрокапсулах. Інша методика ґрунтується на застосуванні β-клітин, що розміщуються у вигляді пластини між двома шарами полімерної плівки.

Одним з методів лікування ЦД є трансплантація ПЗ. Однак практичне використання даного методу пов'язане з низькою трудністю, зокрема із необхідністю пошуку донорського органа та складністю оперативного втручання.

Завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук професор Вадим Валерійович Корпачев розповів про необхідність перегляду деяких парадигм, що панують в ендокринології.



Згідно із загальноприйнятими уявленнями під терміном «гормони» розуміють біологічно активні органічні речовини, що синтезуються спеціалізованими клітинами залоз внутрішньої секреції, надходять у кров та чинять регулятивний вплив на обмін речовин. Вважається, що один гормон синтезується певною залозою внутрішньої секреції, впливає на один тип рецепторів, чинить визначену, залежну від його концентрації в крові дію. Однак одні й ті самі гормони були виявлені в різних органах і тканинах тваринного та рослинного походження, і показано, що вони можуть виконувати низку інших функцій, що суперечить вищезгаданім стереотипам.

Наприклад, жук-плавунець для захисту від риб використовує 11-дезоксикортикостерон (проміжний продукт синтезу альдостерону). Його вміст відповідає кількості, яку можна було б виділити з надниркових залоз 1200 биків. Виділений секрет викидає у риби осмотичний шок (гальмує вихід натрію та посилює виведення калію), тобто даний гормон застосовується зовсім з іншою метою.

Було показано, що строфантин, який індійці здавна використовували як отруту для стріл, та буфотенін, який синтезується шкірою жаби, виробляються в організмі людини та беруть участь у регуляції серцевої діяльності.

Наступними гормоноподібними речовинами є феромони. Ці продукти зовнішньої секреції тварин керують нейроендокринними поведінковими реакціями, процесами розвитку та розмноження особин одного виду та складом популяції. На роль людських феромонів претендують деякі похідні стероїдних гормонів, наприклад андростенон та андростенон, які можуть утворюватися з чоловічого статевого гормону

тестостерону. У чоловічому поті андростенону міститься в 50 разів більше, ніж в жіночому. Андростенон та андростенон були виявлені в трюфелі, любистку лікарському, корені пастернака, слинній залозі свиней.

Не повністю зрозумілою є функція APUD-системи, представленої розсіяними ендокринними клітинами (апудоцитами) в різних органах травної системи, що синтезують біогенні аміни та пептиди. Останні виконують ендокринну, нейроендокринну, а також паракринну функцію. Цікаво, що речовина бомбезин, що секретується апудоцитами, входить до складу шкірної отрути жаби жерлянки (Bombina). Водночас в організмі людини він стимулює синтез та виведення гастрину, викликає відчуття насичення та гальмує харчову поведінку.

Відомо, що лімфоцити здатні синтезувати лютропін, пролактин, тиреотропний гормон, хоріонічний гонадотропін, адренокортикотропін. Ці гормони не потрапляють в кров і через взаємодію зі специфічними рецепторами беруть участь у регуляції діяльності імунної системи. Оскільки ці речовини не потрапляють в кровообіг та не діють подібно гормонам гіпофізу, науковці змушені були назвати їх цитокінами. Цитокіни беруть участь у регуляції росту, диференціювання та тривалості життя клітин, процесах апоптозу. Перелічені факти свідчать про необхідність перегляду поняття «гормон», що в решті-решт буде відповідати сучасному рівню розвитку ендокринології.

Директор ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», доктор медичних наук, професор Юрій Іванович Караченцев обґрунтував необхідність виділення хірургічної ендокринології у самостійну медичну спеціальність.



Кілька десятиліть тому від загальної хірургії були відокремлені такі спеціальності, як кардіохірургія, нейрохірургія, урологія, оториноларингологія та ін. Необхідність такого розділення обґрунтовується кількома факторами:

- велика кількість хворих, що потребує спеціалізованої медичної допомоги;
- відсутність галузевих стандартів діагностики та лікування;
- неможливість здійснювати статистичний облік пацієнтів та об'єктивно оцінювати результати лікування;
- стагнація розвитку науки у даній області медицини.

На жаль, в Україні відсутні стандарти хірургічного лікування ендокринопатій. Такі стандарти повинні розроблятися профільними асоціаціями та мати міждисциплінарний характер.

На сьогодні у більшості хірургів немає правильного розуміння біологічної природи ендокринопатій, зокрема ендокринних пухлин; часто мають місце розбіжності у визначенні обсягу операцій до виконання оперативного втручання та його обсягу.

В ендокринній хірургії найчастіше виконуються оперативні втручання на щитоподібній залозі. Згідно з класифікацією ВООЗ ці операції відносять до підвищеної категорії складності, що пов'язано з особливостями топографії органа. При цьому йдеться не лише про хірургічну техніку, а й про розуміння хірургом патогенезу ендокринопатії та необхідності обсягу операції, особливостей передопераційної підготовки та післяопераційного ведення пацієнтів. Спеціаліст, який працює в сфері тиреоїдної хірургії, має щорічно виконувати не менш ніж 100 оперативних втручань на щитоподібній залозі. Тому такі втручання повинні проводитися в спеціалізованих центрах досвідченими фахівцями. Водночас більш ніж у половині випадків такі операції виконуються у відділеннях загальнохірургічного профілю.

Суттєвим недоліком є відсутність реєстру таких пацієнтів. Досвід європейських країн демонструє, що наявність реєстру хворих дає можливість правильно розподіляти кошти на надання медичної допомоги та скоротити загальні витрати на 25-30%. Характерною рисою ендокринної хірургії є її міждисциплінарність. Так, питаннями лікування раку щитоподібної залози займаються хірурги, онкологи, радіологи та ендокринологи. Водночас питання чіткої взаємодії цих спеціалістів є невирішеними. Досить часто пацієнти з хірургічною ендокринною патологією протягом усього життя лікуються у терапевтів, кардіологів, урологів та інших спеціалістів, які встановлюють неправильний діагноз.

Дуже погано діагностується такий патологічний стан, як гіперпаратиреоз. Згідно зі статистичними даними в Україні щорічно реєструють лише кілька сотень випадків первинного гіперпаратиреозу. Якщо екстраполювати дані розвинених країн, то кількість таких хворих має становити понад 20 тис.

Незадовільною є діагностика первинного гіперальдостеронізму. На практиці виявляють лише поодинокі випадки захворювання, тоді як близько у 1% пацієнтів з артеріальною гіпертензією підвищення артеріального тиску зумовлено саме первинним гіперальдостеронізмом. Тому необхідним є цілеспрямоване проведення гормонального скринінгу хворих з артеріальною гіпертензією, що дасть змогу своєчасно діагностувати випадки пухлин хромафінної тканини надниркових залоз.

Проаналізувавши вищенаведене, можна стверджувати, що ендокринна хірургія потребує виокремлення в самостійну галузь.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**



Онкоэндокринология в Украине: современные аспекты

В этом году ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» отмечает свой юбилей – в 1964 г. был основан Киевский научно-исследовательский институт эндокринологии и обмена веществ МЗ УССР. Сегодня это учреждение является ведущим центром изучения и лечения онкологической патологии эндокринных желез в нашей стране, накоплен огромный теоретический и практический опыт в данной области, получено международное признание.



О различных аспектах этой непростой проблемы нашему корреспонденту рассказал известный украинский ученый, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор Николай Дмитриевич Тронько.

Специфика деятельности института в последние десятилетия во многом связана с последствиями аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС). С первых дней аварии институт был ведущим учреждением, сначала в СССР, а затем в Украине, координировавшим проблемы, связанные с радиоиндуцированным раком щитовидной железы (РЩЖ). Расскажите об истории изучения этой проблемы. Какова ситуация с заболеваемостью РЩЖ в Украине сегодня, насколько ощутима до сих пор проблема радиоиндуцированного рака?

— В настоящее время изучение злокачественных опухолей щитовидной железы (ЩЖ) остается одной из приоритетных задач отечественной эндокринологии. После аварии на ЧАЭС определилось новое научное направление исследований института — радиационная эндокринология. Уже спустя 2-3 года после катастрофы перед учеными встал вопрос об отдаленных медицинских последствиях влияния радиации на ЩЖ. Развернулась активная дискуссия, ведь уже тогда наблюдалось некоторое повышение заболеваемости РЩЖ, но не такое значительное, чтобы делать уверенные выводы. С целью аргументированного доказательства этой связи необходимо было провести корректные эпидемиологические исследования для изучения динамики заболеваемости РЩЖ, в том числе в зависимости от возраста и территории проживания на момент аварии.

В результате масштабных исследований нам удалось показать, что рост заболеваемости РЩЖ как раз и является наиболее серьезным последствием Чернобыльской катастрофы. Связь между аварией на ЧАЭС и развитием РЩЖ обусловлена выбросом в окружающую среду радиоактивного йода, который накапливается преимущественно в ЩЖ и вызывает ее поражение. В 1986 г., в первые дни после аварии на ЧАЭС, некоторые регионы Украины получили значительное радиоактивное загрязнение, в основном, за счет радиоактивных изотопов йода (^{131}I , ^{132}I , ^{133}I). К наиболее пострадавшим регионам были отнесены Киевская, Черниговская, Житомирская, Ровенская и Черкасская области с кумулятивной плотностью выпадений ^{131}I 0,2-2,0 МБк/м² по сравнению с 0,01-0,16 МБк/м² в других областях Украины.

Накопленный нами более чем двадцатипятилетний опыт изучения влияния радиации на организм человека убедительно свидетельствует о том, что ее отрицательное воздействие реализуется, прежде всего, в значительном увеличении заболеваемости РЩЖ в когорте лиц, которые на момент аварии были в детском или подростковом возрасте (0-18 лет). И хотя высвободившийся в результате аварии на ЧАЭС радиоактивный йод уже через два месяца распался и не воздействовал на ЩЖ, его отдаленные эффекты проявляются у населения Украины и сегодня. Доказательством этого в первую очередь является существующая динамика

данной патологии. Так, в течение 1986 года среди указанной популяции украинцев было зарегистрировано 19 случаев этого заболевания, а уже в 1990 году, когда впервые было установлено достоверное повышение заболеваемости, количество прооперированных лиц данной возрастной группы составило 66. Число ежегодно регистрируемых случаев РЩЖ постоянно увеличивается. Так, в 2011 году в анализируемой возрастной когорте выявлено 883 случая РЩЖ, то есть принятый в медицине относительный показатель — заболеваемость на 100 тысяч соответствующего населения — увеличился у тех, кто был детьми до 14 лет во время аварии в 61 раз, а у тех, кто был подростками 15-18 лет — в 18,8 раз по сравнению с 1986 годом.

Для проведения адекватных эпидемиологических исследований в 1992 г. на базе Института эндокринологии и обмена веществ был создан регистр РЩЖ у лиц, которым на момент аварии было не более 18 лет. Регистр включает статистические данные эндокринологов и онкологов всех областей Украины и анализ историй болезней всех пациентов, пролеченных в институте. Данные о заболеваемости получали из статистических отчетов о количестве случаев РЩЖ по всем регионам Украины. Всего, включая данные за 2012 г., было зарегистрировано 8549 случаев РЩЖ, из которых 76,5% составили дети 0-14 лет, а остальные 23,5% — подростки 15-18 лет на момент аварии. Таким образом, был отмечен непрерывный рост заболеваемости РЩЖ в указанной категории населения.

Наиболее изучены на данный момент отдаленные последствия внешнего облучения ЩЖ, преимущественно по данным японской когорты лиц, переживших атомную бомбардировку. Относительный риск — демонстрирует линейную зависимость от дозы облучения. Дополнительный относительный риск на 1 Гр оценен в 7,7, дополнительный абсолютный риск на 10⁴ человеко-лет на 1 Гр — в 4,4. Согласно результатам исследований, опубликованным в 2013 году, статистически значимый риск зафиксирован в период до 50 лет после облучения. Возникает вопрос: будут ли отличаться свойства риска вследствие облучения ^{131}I по сравнению с внешним облучением?

При обследовании 13 123 человек в течение 1998-2000 гг. было диагностировано 45 случаев РЩЖ и выявлена следующая закономерность риска от внутреннего облучения ^{131}I . Риск рака демонстрировал строго монотонную линейную зависимость с коэффициентом риска 5,2 на 1 Гр. В период 2001-2008 гг. (2-4-й циклы скринингового обследования) у 12 514 человек диагностировано 65 случаев РЩЖ. Дополнительный относительный риск оценен в 1,9 на 1 Гр, дополнительный абсолютный



риск — 2,2 на 10⁴ человеко-лет на 1 Гр. Следовательно, во временной период 15-22 года после облучения достоверное уменьшение риска не было зафиксировано.

Именно этим объясняется факт, что сегодня количество случаев РЩЖ остается высоким, в основном за счет лиц, которые на момент Чернобыльской катастрофы находились в детском и подростковом возрасте. Во всех возрастных группах основным гистологическим типом рака является папиллярная карцинома.

Существуют ли специфические цитологические и клинические особенности РЩЖ, развитие, которого было спровоцировано радиоактивным излучением?

— Значительный рост количества папиллярных карцином ЩЖ заставил ученых всего мира акцентировать внимание на их изучении. Однако определить единый «структурный портрет» рака, выявленного вследствие аварии на ЧАЭС, согласно нашим данным, невозможно. С увеличением периода времени, прошедшего после аварии, изменяются структурные характеристики папиллярных карцином и их инвазивные свойства. Значительно уменьшается процент случаев с наличием регионарных метастазов в лимфатические узлы шеи и отдаленных метастазов в легкие. Анализ цито-гистологических данных продемонстрировал, что во всех возрастных группах и во все периоды наблюдения более чем в 90% случаев радиоиндуцированного РЩЖ выявлялась папиллярная карцинома. Фолликулярная карцинома имела место в среднем в 5% и медулярная — в 1,5% случаев.

По гистологическому строению среди папиллярных карцином выделяли типичный папиллярный, фолликулярный, солидный и смешанный подтипы папиллярной карциномы. Следует отметить, что солидный вариант папиллярной карциномы имел признаки наиболее выраженного агрессивного биологического поведения с распространением за пределы капсулы ЩЖ, частым метастазированием в лимфатические узлы шеи. Агрессивность поведения папиллярной карциномы зависит также от возраста пациента на момент операции. Так, у прооперированных в детском возрасте экстрафигурное распространение папиллярной карциномы имело место в 68,4%, региональное метастазирование — в 67,6% и отдаленные метастазы — в 27,9% случаев. У прооперированных в подростковом возрасте признаки экстрафигурного распространения выявлялись в 46,6%, регионарного метастазирования — в 52,4% и отдаленного метастазирования — в 17,3% случаев. Приведенные показатели у тех, кто достиг к моменту операции взрослого возраста, составляли соответственно 24,8; 34,0 и 3,3% случаев. Таким образом, у детей заболевание характеризовалось более агрессивным течением по сравнению с подростками и взрослыми.

В целом, выявление злокачественных опухолей ЩЖ на ранних стадиях их развития является основной задачей современной онкоэндокринологии, представляя собой серьезную медицинскую и социальную проблему. Поэтому крайне важно продолжать молекулярно-биологические исследования с целью поиска новых маркеров, которые могут использоваться в ранней диагностике РЩЖ.



? Что известно сегодня о молекулярно-биологических аспектах РЩЖ?

— Молекулярно-биологические исследования, проведенные нами совместно с ведущими научными центрами Великобритании, Италии и Японии, позволили определить нарушения в основных генах, связанных с тиреоидным канцерогенезом, а именно транслокации в гене RET с возникновением онкогенов RET/PTC1 и RET/PTC3, а также мутаций в гене BRAF. Было установлено, что для детей на момент операции более характерны транслокации RET/PTC3, а для взрослых — RET/PTC1. С типом транслокации связано и гистологическое строение опухоли: RET/PTC3 определялись чаще при солидном варианте папиллярной карциномы, а RET/PTC1 — при типичном папиллярном варианте. Исследование опухолей на предмет BRAF-мутаций выявило, что частота развития BRAF-положительных папиллярных карцином существенно возрастает с увеличением возраста больных, а опухоли с такими мутациями имеют преимущественно типичное папиллярное строение. Установлено также, что опухоли с RET/PTC-перестройками проявляют признаки более агрессивного течения заболевания по сравнению с BRAF-положительными папиллярными карциномами.

При участии наших специалистов выявлена экспрессия различных онкогенов (RET, MET, p53, NM23) как в самих опухолях, так и в метастатически пораженных лимфатических узлах, что говорит о влиянии этих онкогенов на развитие высокоинвазивных тиреоидных папиллярных карцином. Установлено, что наличие RET/PTC-транслокаций и BRAF-мутаций связано с возрастом пациентов и структурными особенностями папиллярной карциномы. Так, на первом этапе увеличения заболеваемости РЩЖ (1990-1995 гг.), т. е. при коротком латентном периоде развития опухоли, среди детей и подростков значительно преобладали папиллярные карциномы солидного и солидно-фолликулярного строения с признаками агрессивного биологического поведения, для которых были характерны RET/PTC3-транслокации и практически отсутствие BRAF-мутаций. С увеличением латентного периода и возраста оперированных пациентов произошли существенные изменения в строении папиллярных карцином в сторону преобладания опухолей типичного папиллярного и смешанного вариантов с наличием папиллярного компонента. Это отразило соответствующие изменения молекулярно-генетических механизмов: уменьшился процент случаев RET/PTC3-позитивных и увеличился — RET/PTC1-позитивных папиллярных карцином. Если принять во внимание, что жители нашей страны, относившиеся на момент Чернобыльской катастрофы к детям и подросткам, в настоящее время составляют возрастную категорию 28-46 лет, то в дальнейшем нам следует ожидать существенного увеличения случаев папиллярной карциномы с наличием мутаций гена BRAF.

Следует отметить, что в 2008 году за достижения в изучении рака ЩЖ, выявленного после аварии на ЧАЭС, сотрудники института Н.Д. Тронько и Т.И. Богданова были удостоены Государственной премии Украины в области науки и техники.

? Каковы успехи и возможности института в лечении РЩЖ?

— В институте поэтапно внедрен клинический протокол диагностики и лечения РЩЖ, включающий дооперационную диагностику с проведением тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии, хирургическое лечение, терапию радиоактивным йодом и дальнейший послеоперационный мониторинг. В соответствии с этим протоколом, мы отдаем предпочтение тотальной тиреоидэктомии с последующей абляцией остаточной ткани ЩЖ радиоактивным йодом, что дает возможность проводить адекватный мониторинг пациентов в дальнейшем. Анализ результатов хирургических вмешательств показал, что при выполнении органосохраняющих операций с последующей супрессивной терапией тиреоидными препаратами рецидивы папиллярного тиреоидного рака возникают в 9,7% случаев. После выполнения тотальной тиреоидэктомии в комбинации с терапией ¹³¹I и супрессивной терапией тиреоидными препаратами риск рецидивов в сравнении с органосохраняющими операциями снижается в 3,2 раза.

В 1996 г. в институте организовано отделение радиойодтерапии для послеоперационного лечения больных РЩЖ, которое с 2010 г. функционирует в современном специализированном корпусе для проведения лучевой терапии. Следует особо подчеркнуть, что 86% пролеченных в этом отделении пациентов имеют стойкую ремиссию заболевания.

В настоящее время институт является единственным в Украине учреждением, где проводится полный замкнутый цикл диагностики и лечения пациентов с РЩЖ, включающий дооперационную диагностику, хирургическое лечение, послеоперационное ведение больных (радиойоддиагностика и радиойодтерапия, супрессивная терапия тироксином). У нас разработан также лечебно-профилактический комплекс для женщин репродуктивного возраста, которые в детском и подростковом возрасте пострадали от Чернобыльской катастрофы и были прооперированы по поводу РЩЖ. Кроме того, в нашем учреждении разработана методология ведения беременных с РЩЖ, к настоящему времени 570 наших бывших пациенток благополучно родили детей.

? Разрабатываются ли конкретные препараты и методы лечения онкологической патологии эндокринных желез на базе института?

— Фармакотерапия эндокринных заболеваний является важным направлением наших научных исследований. Поиск и внедрение в практику новых высокоэффективных препаратов для лечения злокачественных опухолей эндокринных желез являются одними из наиболее важных задач, стоящих перед клинической эндокринологией. Кроме того, продолжают интенсивные научные исследования



по повышению эффективности препаратов, которые уже используются в лечении различных видов рака. Наша цель — снизить их токсичность, улучшить способ доставки в организм и найти наиболее эффективные комбинации с другими канцеростатическими средствами.

Много усилий было потрачено нашими учеными на поиск веществ, способных целенаправленно тормозить гиперпродукцию гормонов надпочечников для лечения болезни Иценко-Кушинга и гормонально-активного аденокарцинома. Наиболее важный из них, ингибитор биосинтеза кортикостероидов хлоритан (о,п'-дихлордифенил-дихлорэтан) был отобран из синтезированных около 450 аналогов. В различных лабораториях института глубоко исследован механизм его аденокарциноматического действия. Эти работы проводились под непосредственным руководством академика В.П. Комиссаренко и завершились созданием лекарственного препарата, который после всестороннего и тщательного изучения был рекомендован для лечения больных раком надпочечников и болезнью Иценко-Кушинга. В 1976 г. работа сотрудников нашего института по созданию хлоритана отмечена Государственной премией УССР в области науки и техники.

Следует отметить, что и до настоящего времени этот препарат остается самым активным ингибитором синтеза кортикостероидов. С целью повышения терапевтической эффективности хлоритана, снижения его дозировки и уменьшения побочного действия, нами создана растворимая лекарственная форма препарата для внутрисосудистого введения, которая не имеет мировых аналогов. Было показано, что терапевтический эффект инъекционного раствора достигается значительно быстрее при 8-10-кратном уменьшении количества действующего вещества, а побочные эффекты уменьшаются, поскольку исчезает необходимость применения высоких доз (250-300 г), как при пероральном применении.

Начиная с 1973 г. в институте (впервые в СССР) поднята и разрабатывается проблема синтеза, изучается механизм действия и практического применения в онкоэндокринологии блокаторов клеточных рецепторов мужских половых гормонов (антиандрогенов). В 1974 г. по новой оригинальной схеме был осуществлен ресинтез первого нестероидного антиандрогена (нифтолида). В 1988 г. был издан приказ о внедрении нифтолида в медицинскую практику, и сегодня данный препарат производится в Украине. В экспериментальных и клинических исследованиях совместно с Институтом урологии НАМН Украины, изучено влияние препарата в режимах моно- и комбинированной гормонотерапии на эндокринную систему, нормальную и малигнизированную ткань предстательной железы, предложен и внедрен в онкоурологическую практику оригинальный метод низкодозовой эстроген-антиандрогенной терапии этого заболевания.

В 2006-2007 гг. нами впервые было показано супрессивное влияние цитокинообразного полипептида ЕМАР II, синтезированного в Институте молекулярной биологии и генетики НАН Украины, на клетки аденокарциномы простаты человека, трансплантированной мышам. Нами изучалась способность полипептида ЕМАР II, полученного путем генно-инженерных технологий, флуатамида и их комбинаций тормозить рост аденокарциномы простаты человека и андрогензависимые процессы в предстательной железе. Получены новые данные о механизмах действия ЕМАР II, в частности по его способности тормозить андрогензависимые процессы в простате — ангиогенез и пролиферацию эпителия. Обнаружено, что эти эффекты усиливаются при добавлении нифтолида.

Впервые нами были показаны противоопухолевые и противоапоптотические эффекты ЕМАР II в отношении аденокарциномы простаты человека. В последние годы мы исследовали влияние полипептида ЕМАР II, наночастиц золота и их комплексов на ткани и клетки рака предстательной железы в условиях андрогенной стимуляции с целью изучения их противоопухолевой активности. Актуальность таких исследований заключается в необходимости выяснения фундаментальных биологических свойств полипептида ЕМАР II и золотосодержащих наноконструктов, которые могут быть использованы для повышения эффективности лечения онкологических заболеваний, в частности рака простаты.

Также было проведено тестирование противоопухолевой активности ЕМАР II, наночастиц золота и их комплексов в условиях раздельного и комбинированного применения у мышей линии СВА с гетеротрансплантами рака предстательной железы человека. Исследования на-

правлены на установление минимально эффективных доз ЕМАР II и нанозолота с целью создания соответствующего наноконструкта.

Результаты исследований доказывают способность ЕМАР II и нанозолота, а также их совместного применения в сниженных дозах тормозить рост ксенографтов аденокарциномы простаты человека, влиять на процессы пролиферации и апоптоза в малигнизированной ткани простаты.

Сегодня отделом эндокринологии репродукции и адаптации создается лекарственное средство на основе оригинального наноконструктивного комплекса рекомбинантного цитокина ЕМАР II для лечения гормонально зависимого рака предстательной железы и потенциально других злокачественных опухолей. В 2014 г. авторы этих исследований были удостоены Премии НАН Украины имени академика В.П. Комиссаренко.

Большой интерес представляют исследования, посвященные перспективам применения в терапии РЩЖ препаратов, которые уже давно применяются при других видах опухолей. Поскольку фармакотерапия РЩЖ, в первую очередь наиболее агрессивной анапластической карциномы, сегодня является малоэффективной, необходим поиск новых средств и подходов к лечению этой патологии. Среди активных современных соединений наше внимание привлек таксол, исследование свойств которого мы провели с участием японских коллег.

Как известно, таксол активно и успешно используется для лечения многих видов рака. Сегодня изучаются возможности применения этого препарата для лечения больных анапластическим РЩЖ и опухоли надпочечников. В эксперименте показано, что культивируемые клетки анапластического РЩЖ погибают в присутствии низких концентраций таксола. В то же время нормальные клетки ЩЖ были значительно более устойчивы к действию таксола.

Продолжение на стр. 14.

Онкоэндокринология в Украине: современные аспекты

Продолжение. Начало на стр. 12.

Полученные нами данные свидетельствуют о перспективности использования паклитаксела для лечения анапластического РЩЖ, поскольку данный препарат избирательно вызывает гибель опухолевых клеток, практически не влияя на нормальные. Этот факт можно объяснить тем, что паклитаксел действует на микротрубочки, нарушая клеточный цикл, а следовательно, и процесс деления клеток. Поэтому клетки анапластического рака, которые интенсивно делятся, оказываются более уязвимыми к действию таксола. Другой важный вывод, который следует из полученных результатов, — даже очень низкие концентрации (2 нмоль/л) при длительном воздействии (48, 72 ч) вызывают гибель большинства опухолевых клеток. Следовательно, в дальнейших исследованиях необходимо сосредоточить внимание на отработке дозы и длительности применения препарата. Показано также, что таксол сам по себе и, особенно в комбинации с облучением опухоли (доза 5 Гр), приводит к значительной редукции опухоли или ее полному исчезновению, что позволяет рассматривать данный подход как перспективный в онкоэндокринологии.

Также проводится работа, посвященная определению целесообразности и разработке показаний к применению методов иммунотерапии в комплексном лечении больных РЩЖ. На протяжении многих лет мы осуществляем иммунологический мониторинг пациентов различных возрастных групп (в том числе детей и подростков) с доброкачественными и злокачественными новообразованиями ЩЖ. За это время было обследовано около 1000 больных, многие из них — в динамике комплексного лечения. Исследованы показатели различных звеньев иммунной системы, характеризующие как общую иммунологическую реактивность организма, так и его противоопухолевый потенциал. Логическим продолжением и развитием этого направления стало исследование влияния терапии радиоактивным йодом на иммунную систему. Показано, что наиболее выраженные нарушения иммунной системы наблюдаются через месяц после введения как диагностических, так и терапевтических доз вещества, а изменения некоторых иммунологических показателей сохраняются в течение всего периода наблюдения (до полугода).

Если отвлечься от проблемы РЩЖ, как вы оцениваете прогресс в онкоэндокринологии в целом, наблюдающийся в последние годы? Каковы актуальные тенденции дальнейшего развития этого направления?

— Действительно, начиная с 2009–2010 гг. в клинической эндокринологии наблюдается стремительное развитие исследований в области нейроэндокринологии, молекулярной онкоэндокринологии. Внедрение в клиническую практику целого ряда фармакологических средств (аналогов соматостатина, антагонистов рецепторов гормона роста и допаминовых рецепторов) позволило почти в половине случаев достичь положительных результатов в лечении аденом гипофиза. И это при том, что еще 5–8 лет назад безальтернативным методом было нейрохирургическое лечение, которое наряду со значительной травматизацией давало большое количество рецидивов. Поиску и внедрению новых фармакологических препаратов способствовало то, что при определенных аденомах гипофиза (пролактиномы) нейрохирургическое или рентгенологическое лечение было противопоказано.

Разработка комбинированных терапевтических подходов, которые направлены на все звенья патогенеза (гипофиз, гипоталамус, периферические железы), способствуют максимальной эффективности лечения, что в целом ряде случаев отодвигает хирургические вмешательства и облучение на второй план. Именно поэтому наиболее перспективными являются исследования в направлении терапевтического лечения аденом гипофиза с использованием новейших фармакологических средств, направленных на различные рецепторы (наряду с изучением новых рецепторных возможностей препаратов и открытием новых рецепторных направлений воздействия). Крайне актуальным направлением является разработка комбинированных схем лечения аденом гипофиза, которые можно было использовать как протокольное лечение. Важным является и открытие новых форм препаратов (например, микрокапсулы аналога соматостатина, который действует более шести месяцев, пероральные формы препаратов данной группы).

Открытие новых методов фармакологического лечения метастазирующих опухолей эндокринной системы позволяет сегодня значительно продлить выживаемость пациентов, а в ряде случаев констатировать излечение. Так, в ведущих эндокринологических центрах мира ведется разработка схем лечения злокачественных опухолей эндокринной системы (РЩЖ, аденомы гипофиза, феохромобластомы) с помощью ингибиторов тирозинкиназы, что приводит к ингибированию пролиферации, уменьшению инвазивности, стимуляции апоптоза, подавлению метастазирования и онкоангиогенеза. Перспективным является изучение радиофармпрепарата MIBG-¹³¹ для диагностики и лечения злокачественных опухолей APUD-системы. Использование новых форм адренокортикостероидных препаратов может быть прорывом в лечении адренокортикального рака.

Все эти перспективные направления являются интегрирующими для эндокринологов, нейрохирургов, онкологов, детских эндокринологов, эндокринных хирургов и является основной идеей развития эндокринологической науки на ближайшее десятилетие. В нашей стране, кроме всего прочего, крайне важным является создание общенационального регистра относительно редких эндокринных патологий (аденом гипофиза, адренокортикального рака, МЭН-синдромов, несахарного диабета и других). Важной проблемой остается исследование роли программированной гибели клеток — апоптоза — в патогенезе злокачественных новообразований эндокринных желез. Нарушение молекулярной регуляции апоптоза является интегральным компонентом многоэтапного процесса канцерогенеза.

Кроме того, для развития современной клинической эндокринологии перспективным является использование новейших технологий. В частности, применение высокочастотной электросварочной технологии в хирургии эндокринных желез позволит повысить эффективность практически всех видов хирургических операций при эндокринной патологии. Кроме общехирургических преимуществ данной технологии, ее внедрение в эндокринную хирургию предупредит ряд осложнений и упростит работу в сложных анатомо-топографических условиях при операциях на эндокринных органах, позволит значительно снизить объем интраоперационных кровопотерь, обеспечит надежную онкологическую радикальность, снизит травматичность и улучшит послеоперационную реабилитацию пациентов.

Расскажите, пожалуйста, о международном сотрудничестве в области изучения РЩЖ. Каковы основные направления этих исследований?

— Институт осуществляет широкое международное сотрудничество по вопросам, связанным с изучением влияния Чернобыльской катастрофы на структуру и функцию ЩЖ. Эти проекты выполняются в рамках инициативы ВОЗ, Комиссии европейского сообщества, детского фонда ООН (ЮНИСЕФ). Мы проводим исследовательскую работу совместно с учреждениями США (Национальным институтом рака, Колумбийским и Калифорнийским университетами), Великобританией (Кембриджским и Уэльским университетами, Имперским колледжем г. Лондона), Германии (Научно-исследовательским центром экологии и здоровья (г. Нойербург), Университетом г. Вюрцбурга, Университетом им. Гумбольдта (г. Берлин), Японии (Медицинским университетом г. Нагасаки, Фондом «Сасакава»), Италии (Учебным университетом г. Неаполя, Университетом г. Милана, Университетом г. Пизы), Франции



Руководитель исследований, посвященных молекулярно-биологическим особенностям РЩЖ, профессор Т.И. Богданова

(Университетом г. Реймса), Канады (Университетом г. Торонто).

Длительную историю имеет наше сотрудничество с Японией, которое началось с 1986 г., непосредственно после аварии на Чернобыльской АЭС. Многие годы в сотрудничестве с научно-исследовательскими центрами университетов Хиросимы и Нагасаки, Радиологическим обществом Японии мы проводим исследования, связанные с изучением последствий радиационного загрязнения. Эти исследовательские центры специализируются на изучении последствий атомных бомбардировок, с 1945 г. накоплен большой научный опыт в данной области*. Совместно с японскими учеными мы выполняли исследования, посвященные эпидемиологии РЩЖ, некоторым аспектам лечения данного заболевания. В последние годы наши исследования сосредоточены на молекулярно-генетических исследованиях, изучении механизмов канцерогенеза ЩЖ. В 2014 году в г. Нагасаки за счет средств организации NASHIM была издана монография международного коллектива авторов «Тиреоидный рак в Украине после Чернобыля. Дозиметрия, эпидемиология, патология и молекулярная биология», которая обобщила результаты, полученные в Украине совместно с ведущими научными центрами Европы, Америки и Японии при исследовании указанных проблем.

В настоящее время в сотрудничестве с американскими учеными мы проводим молекулярно-генетические исследования, связанные с изучением механизмов канцерогенеза и поиском прогностических маркеров. В центре нашего внимания сегодня — поиск маркеров, которые позволят установить повышенный риск развития радиогенного РЩЖ еще до клинического проявления самого заболевания. Кроме того, проводится параллельный морфологический и молекулярно-генетический анализ тиреоидных карцином у лиц, рожденных до и после аварии на ЧАЭС, поскольку лишь такие исследования помогут обнаружить потенциальные особенности радиоиндуцированного РЩЖ. Начаты исследования, посвященные изучению генной нестабильности в опухолевой ткани ЩЖ. Большой интерес также представляет углубление знаний в области изучения дозовой зависимости развития рака и других модифицирующих факторов, которые могут влиять на его появление.

Таким образом, через 28 лет после Чернобыльской катастрофы многие вопросы решены, но еще больше вопросов и практических задач ожидают решения.

В завершение, примите поздравления с полувековым юбилеем института. Планируются ли какие-то мероприятия, приуроченные к этому событию?

— В связи с 50-летием института мы планируем провести торжественное собрание в начале 2015 года, а 20–22 октября 2014 года — VIII съезд Ассоциации эндокринологов Украины, который будет посвящен юбилею.

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото из архива Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины

* За вклад в исследования в области изучения РЩЖ в 2013 г. академик Н.Д. Тронько был удостоен престижной японской премии. Международная Мемориальная премия мира доктора Нагаи (Nagasaki Dr. Nagai Peace Memorial Prize) вручается один раз в два года и представляет собой одну из высших наград Японии в области радиационной медицины.



Девятая церемония награждения Мемориальной премией мира доктора Нагаи, г. Нагасаки (Япония)



Пропонуємо ознайомитися з доповіддю члена-кореспондента НАМН України, завідувача відділенням ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, доктора медичних наук, професора Тетяни Феофанівни Татарчук, яка присвячена одній з актуальних проблем сучасної ендокринної гінекології – синдрому полікістозних яєчників (ПКЯ).

Полікістоз яєчників: синдром чи діагноз?

За матеріалами VIII з'їзду Асоціації ендокринологів України (20-22 жовтня, м. Київ)

— Минуло майже 80 років, як I. Stein та M. Leventhal уперше описали 7 хворих із вторинною аменореєю, гіпертрихозом і безпліддям, у яких при клиновидній резекції було знайдено склерокістозну дегенерацію яєчників.

Протягом цього досить тривалого історичного проміжку часу докладено значних наукових зусиль, щоб пролити світло на низку питань щодо етіопатогенезу та лікування ПКЯ. Однак учені досі не визначилися стосовно цього стану — у клінічній практиці ПКЯ називають синдромом, а не захворюванням, і терапія його проводиться посимптомно.

За період із 1935 р., коли вперше був описаний ПКЯ, проведено сотні досліджень та відбулося декілька переглядів діагностичних критеріїв цього стану. Визначеність щодо ознак синдрому ПКЯ та вдосконалення методів його діагностики відіграли не останню роль у зростанні статистичних даних, які свідчать, що діагноз ПКЯ фіксується у кожній 5-й жінки в популяції.

З 1980-х рр. діагностика синдрому базувалася на співвідношенні лютенізуєного гормона (ЛГ) до фолікуло-стимулюєного гормона (ФГ) та рівнів андрогенів. Еволюція діагностичних критеріїв ПКЯ на сьогодні завершилася прийняттям Роттердамського консенсусу, відповідно до якого діагноз синдрому ПКЯ ставлять шляхом виключення за умов наявності двох із трьох критеріїв: клінічної або біохімічної гіперандрогенії (ГА), хронічної оліго/ановуляції, ПКЯ, які виявляють за допомогою ультразвукової діагностики (УЗД).

Однак 2013 р. став роком початку нової дискусії з проблеми верифікації ПКЯ. На думку експертів, поняття «синдром ПКЯ» потребує розробки нових критеріїв діагностики та лікування, оскільки під ним розуміють низку неоднорідних патологічних станів, які у більшості випадків об'єднані спільним симптомом ГА. Наявні на сьогодні наукові дані з цього питання дозволили виділити чотири фенотипічні форми синдрому ПКЯ: повний або класичний фенотип (оліго/ановуляція + ГА + УЗД-ознаки ПКЯ); неповний класичний фенотип (ГА + хронічна ановуляція без УЗД-ознак); овуляторна форма (ГА + УЗД-ознаки); нормоандрогенні форми (оліго/ановуляція + УЗД-ознаки). Ці форми дають нове розуміння проблеми, відповідно до якого, ймовірно за все, при різноманітних фенотипічних формах той чи інший патогенетичний механізм є провідним, тоді як решта другорядними. Стало очевидно, що пошук єдиного патогенетичного механізму або єдиного патогенетичного субстрату — безперспективний.

Структурування на фенотипічні форми синдрому ПКЯ змінило загальні відомості щодо кардіологічних та онкологічних ризиків, які відрізняються в залежності від фенотипу. Окрім того, синдром ПКЯ асоціюється не лише з проблемою фертильності перебігу вагітності та потомства, але й з проблемою соматичного здоров'я у всі вікові періоди жінки, що потребує пожиттєвого медичного супроводу. Тому успішність допоміжних репродуктивних технологій та народження дитини у жінки з ПКЯ не має бути приводом для самозаспокоєння і втратою до неї інтересу з боку лікаря, оскільки пацієнтки з синдромом ПКЯ мають суттєвий ризик розвитку цукрового діабету, гіперплазії ендометрія, мастопатії та раку грудної залози. Пильної медичної уваги потребують також діти, які народжені від матерів із синдромом ПКЯ.

Отже, нове розуміння проблеми ПКЯ вимагає індивідуалізованого (хоча б із врахуванням фенотипу) підходу до менеджменту цього синдрому, який включає в себе профілактику кардіометаболічних ускладнень, онкопатології, відновлення фертильності; ведення вагітності; вирішення проблем зовнішніх проявів ГА та контрацепції. Медичного супроводу також потребують підлітки із синдромом ПКЯ та жінки в менопаузі з полікістозом в анамнезі.

На сьогоднішній день провідними патогенетичними механізмами ПКЯ вважають ГА, інсулінорезистентність, підвищення рівня антимюллерового гормона, гіпофізарну дисфункцію та дисфункцію печінки фолікулогенезу.

Перспективними напрямками у вивченні патогенетичних механізмів синдрому ПКЯ на сьогодні є:

— інтраоваріальні, у тому числі паракринні фактори, які причина ГА та порушення фолікулогенезу;

— дисфункція жирової тканини при розвитку мастопатії та ГА;

— хронічне запалення низького ступеня та його вплив на розвиток мастопатії;

— кінцеві продукти гліколізу та окислювального стресу в генезі кардіометаболічних ризиків;

— дефіцит вітаміну D та інозитолу;

— повногеномні дослідження.

На сьогодні більш детально можна вести мову про дисфункцію жирової тканини, яка є важливою складовою патогенезу синдрому ПКЯ. За останніми даними відомо, що при ожирінні мають місце гіпертрофія адипоцитів та інфільтрація жирової тканини макрофагами. Вісцеральне ожиріння, яке притаманне ПКЯ, є причиною вищої активності жирових клітин та більшого вивільнення жирних кислот.

У нашій клініці було проведено дослідження у якому вивчали адипокіни (лептин, адипонектин, резистин, RBP4, інтерлейкін-6—IL-6) в залежності від наявності або відсутності ожиріння. У дослідженні також визначали взаємозв'язки адипокінів зі статевими стероїдними гормонами та гонадотропінами. До основної групи було включено 68 пацієнток репродуктивного віку з синдромом ПКЯ (35 жінок з ожирінням та 33 жінки без ожиріння), до контрольної — 54 соматично здорових жінки з нормальною репродуктивною функцією та нормальною масою тіла (табл. 1).

Таблиця 1. Клінічні характеристики синдрому ПКЯ за наявності ожиріння та за його відсутності

Абс. кількість (%)	Аменорея	Олігоменорея	Безпліддя	Субфертильність	Недостатність II фази циклу
За наявності ожиріння (гр. I)	7 (20)	21 (26)	19 (54,2)	7 (20)	23 (65,7)
За відсутності ожиріння (гр. II)	2 (6)	10 (30,3)	15 (15,1)	12 (36,3)	19 (57,5)
	Маткові кровотечі	Гіперплазія ендометрія	ДДМЗ	Легкі та помірні прояви ГА	Виражені прояви ГА
За наявності ожиріння (гр. I)	14 (40)	17 (48,5)	22 (62,8)	7 (20)	19 (54,2)
За відсутності ожиріння (гр. II)	4 (12,1)	4 (12)	16 (18,1)	15 (45,4)	4 (12,1)

У підгрупі пацієнток з ПКЯ за наявності ожиріння всі показники адипокінів були очікувано гіршими (табл. 2).

Таблиця 2. Середні значення адипокінів у обстежених жінок

Показник	Лептин	Адипонектин	Резистин	IL-6	RBP4	Ліпокалін
За наявності ожиріння (гр. I)	1015±68,2	10,69±0,7	9,4±2,1	8,8±1,3	51,7±14,6	36,1±16,7
Без ожиріння (гр. II)	307±40,4	15,75±0,9	6,7±3,5	7,24±1,2	46,3±9,2	30,0±10,6
Контроль	293±32,4	20,67±1,5	5,6±1,9	5,6±0,9	42,7±10,6	36,3±6,9

Що стосується іншого досліджуваного параметра, рівнів гормонів, то їх показники не так суттєво відрізнялись, але мали відмінності за фенотипами. Повний класичний фенотип синдрому ПКЯ викликає більше гормональних порушень і частіше пов'язаний з наявністю ожиріння. Неповний класичний фенотип та нормоандрогенія спостерігалися у жінок із нормальною масою тіла (є таке поняття «полікістоз у худих»). Таким чином, ведучи мову про синдром ПКЯ, треба розуміти, що існують різні механізми його розвитку.

Дослідження щодо наявності кореляційних зв'язків між гонадотропними гормонами гіпофіза та адипокінами у групі контролю дало можливість встановити наявність впливу жирової тканини на функцію надниркових залоз, яєчників та гіпофізу. Отримані нами дані співставні з науковими роботами інших авторів. Однак не менш актуальними вважаються відомості щодо втрати позитивного впливу жирової тканини на ендокринні залози у жінок із ПКЯ.

Таким чином, на основі аналізу взаємодії адипокінів із показниками статевої функції та їх паракринною взаємодією, можна зробити висновок, що в умовах стану соматичного і репродуктивного здоров'я та відсутності ожиріння адипокіни мають гармонізуючий вплив на жіночу фертильність.

Обираючи схему лікування синдрому ПКЯ, слід враховувати, що починати лікування необхідно з модифікації образу життя. Причому треба наголосити, що відсутність прогресу в нормалізації ваги тіла не є підставою відмовлятися від дотримання дієти та підвищення фізичної активності.

Синдром ПКЯ — єдина гінекологічна патологія, яка вимагає призначення гормональних контрацептивів з антиандрогенним ефектом, які використовуються з метою зменшення ендокринних та клінічних ознак ГА; нормалізації менструального циклу; захисту ендометрія; профілактики метаболічних порушень та онкопатології.

Комбінація ципротерону ацетата 2 мг та етинілестрадіолу 35 мкг є єдиною комбінацією, зареєстрованою для лікування гіперандрогенних станів, яка одночасно забезпечує надійний контрацептивний ефект. Починаючи з грудня 2012 р. в Україні цю комбінацію застосовують при лікуванні андрогензалежних станів, які потребують гормонального лікування, а саме:

— акне, особливо виражених форм та форм що супроводжуються себореею, запаленням або утворенням вузликів, коли локальне лікування виявляється малоефективним;

— андрогенного облісіння;

— легких форм гірсутизму.

Тривалість лікування комбінацією ципротерону ацетата та етинілестрадіолом залежить від важкості симптомів андрогенії та чутливості до фармакотерапії. Курс терапії продовжують ще протягом 3-4 міс після ознак покращення.

Ефективним гестагенним компонентом комбінованих оральних контрацептивів (КОК) є дидрогестерон, який здійснює позитивний вплив на метаболічні порушення при ПКЯ. На сьогодні також запропоновано комбінацію етинілестрадіолу, дроспіренону та фолатів, яка забезпечує додатковий позитивний ефект на гіпергомоцистемію за рахунок наявності фолату.

Vincenzo de Leo (2007) та співавт. провели оцінку впливу КОК, що містять етинілестрадіол у поєднанні з дроспіреноном, на стероїдогенез надниркових залоз у гіперандрогенних жінок із синдромом ПКЯ. Результати дослідження показали зниження базальної концентрації андрогенів, таких як андростендіон, дегідроепіандростерону сульфат, тестостерон і вільний тестостерон, при незмінній продукції кортизолу після лікування КОК.

Автори дослідження приходять до висновку, що оральні контрацептиви, які містять дроспіренон, зменшують синтез і вивільнення андрогенів у відповідь на адренкортикотропний гормон, не змінюючи синтезу кортизолу.

На сьогодні також доведено, що використання КОК з лікувальною метою суттєво знижує ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій.

Задовільні результати отримано при застосуванні метформіну для профілактики кардіометаболічних ускладнень. Що стосується антиандрогенів, то до їх використання ставляться стримано, оскільки донині актуальним залишається питання безпеки прийому цієї групи протягом тривалого періоду. На сьогодні продовжують вивчення антиандрогенів природного (рослинного) походження, перші результати застосування яких є обнадійливими.

Підготував **Анатолій Якименко**



10 лет применения препарата Лантус® в Украине: время подводить итоги, анализировать приобретенный опыт и обсуждать планы на будущее

Открытие инсулина в 20-х годах прошлого столетия стало настоящей революцией в лечении диабета, до которой больные сахарным диабетом (СД) 1 типа были обречены на быструю неминуемую гибель. Это была первая, но далеко не последняя тактическая победа в истории диабетологии, ведь первые препараты инсулина давали шанс пациентам продлить жизнь всего на 15-20 лет. Поэтому борьба с диабетом продолжилась, и за минувшее столетие было сделано еще немало открытий, позволивших обеспечить пациентам с диабетом не просто существование, а жизнь активную и достойную. Так, одной из важнейших вех в истории диабетологии стало создание аналогов инсулина с профилем действия, максимально приближенным к эндогенному гормону. Инсулин гларгин (препарат Лантус® компании Санофи) – это первый аналог человеческого инсулина с длительностью действия 24 ч, который смог наиболее точно воспроизвести физиологическую базальную секрецию инсулина. Сегодня Лантус® является наиболее широко используемым базальным инсулином в мире и уже 10 лет успешно применяется в нашей стране. Первый юбилей – время для подведения промежуточных итогов. Представители компании и ведущие эндокринологи страны собрались в рамках VIII съезда Ассоциации эндокринологов Украины, чтобы проанализировать полученный за 10 лет опыт и обсудить планы на будущее.

Открыл юбилейный симпозиум Генеральный директор компании Санофи в Украине Жан-Поль Шоер. поприветствовав участников мероприятия, он рассказал об основных результатах работы компании в сфере оказания помощи больным диабетом за минувший, очень непростой для Украины год и поделился планами на будущее.



В течение многих лет компания Санофи последовательно реализует комплексную программу поддержки пациентов с диабетом, подразумевающую не только обеспечение современными средствами лечения, но и осуществление социальных и образовательных проектов. Только при таком комплексном подходе можно добиться эффективной профилактики осложнений диабета, — считает Жан-Поль Шоер.

Несмотря на сложную политическую и социально-экономическую ситуацию, которая сложилась в течение последнего года в Украине, компания Санофи приложила все усилия для того, чтобы не отменять существующие социальные инициативы и сохранить все проекты по оказанию помощи детям с диабетом. В это сложное для всей страны время компания не повысила цены на препараты инсулина, зафиксировав их в национальной валюте на уровне прошлого года.

Компания Санофи принимает активное участие в разработке долгосрочной программы, направленной на внедрение прозрачной системы обеспечения пациентов инсулинами. Компания стремится обеспечить доступ всех пациентов к высококачественным инновационным инсулинам, в первую очередь для детей, что возможно только при устранении административных барьеров, которые все еще стоят на пути к этой цели. На сегодня в Украине только 10-12% пациентов с СД получают лечение инсулиновыми аналогами, что является чрезвычайно низким показателем. Например, в странах Европы аналоги инсулина получают более 60% больных диабетом, а в некоторых — более 90%. Несомненно, это сказывается на эффективности терапии, показателях контроля заболевания и частоте осложнений.

В заключение своего выступления Жан-Поль Шоер подчеркнул, что очень важно, чтобы врачи, организации пациентов и государственные органы здравоохранения объединили усилия для достижения лучшего будущего людей с диабетом.

Об актуальности проблемы диабета в Украине и роли инновационных препаратов в достижении контроля над заболеванием рассказал президент Ассоциации эндокринологов Украины, академик НАМН Украины, директор Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Николай Дмитриевич Тронько.

Он отметил, что в последние десятилетия во всем мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости СД и, соответственно, рост частоты его осложнений, нередко

приводящих к инвалидности и преждевременной смерти. По состоянию на 01.01.2013 г. количество зарегистрированных в нашей стране больных СД превысило 1 млн 300 тыс. человек. Только за последний год было выявлено 120 тыс. новых случаев этого заболевания. Поскольку на каждый диагностированный случай СД приходится еще 2-2,5 невыявленных случая, реальная распространенность диабета в Украине, по оценкам экспертов, существенно превышает показатели официальной статистики и может составлять 3-4 млн.



Хорошо известно, что основной целью лечения СД является профилактика осложнений. К сожалению, частота осложнений диабета в Украине чрезвычайно высока. В первую очередь это обусловлено неудовлетворительной компенсацией заболевания. Согласно данным регистра IDMPs уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7% и выше

отмечается у 84,6% пациентов. Таким образом, только чуть более 15% больных контролируют свое заболевание. Следует отметить, что эффективное лечение СД подразумевает не только нормализацию уровня HbA_{1c} (6,5-7,5%), но и контроль артериального давления (менее 140/80 мм рт. ст.) и показателей липидного обмена (холестерин ЛПНП 2,6-1,8 ммоль/л; холестерин ЛПВП более 1 ммоль/л для мужчин и более 1,2 ммоль/л для женщин). Целевых значений всех трех перечисленных показателей достигает только 2,9% пациентов.

Одной из причин неудовлетворительного контроля диабета в нашей стране является недостаточно широкое использование современных принципов терапии и инновационных лекарственных средств, обеспечивающих оптимальное соотношение эффективности и хорошей переносимости лечения.

Что касается инсулинотерапии, то современным требованиям эффективности и безопасности соответствует инсулин гларгин (Лантус®), имеющий беспииковый профиль действия в течение суток. Препарат успешно применяется для лечения СД как 1, так и 2 типа.

Адекватная титрация дозы препарата Лантус® у декомпенсированных пациентов с СД приводила к достижению целевых показателей уровня HbA_{1c} у большинства больных, о чем убедительно свидетельствуют результаты масштабных исследований. Так, в одном из исследований с участием 6802 пациентов с СД 2 типа, которые не достигали целевых значений уровня HbA_{1c} на терапии инсулином НПХ, при переводе на инсулин гларгин в течение 24 нед лечения 53,8% больных достигли компенсации СД (I.V. Glinkina et al., 2011).

Об опыте Литвы в организации системы оказания помощи больным диабетом и принципах обеспечения пациентов препаратами инсулина рассказала гостья из Прибалтики, кандидат медицинских наук Жидруне Високине (Центр эндокринологии Вильнюсской университетской больницы).



В связи со снижением рождаемости и увеличением продолжительности жизни население Литвы постепенно стареет. В начале 2013 г. доля жителей в возрасте 65 лет и старше составляла уже 18,3% от общей популяции, тогда как в 2001 г. этот показатель был равен 13,9%. Естественно, с возрастом увеличивается распространенность хронических заболеваний, в том

числе СД 2 типа. Так, в 2012 г. в Литве при общем количестве населения 2,5 млн человек было зарегистрировано уже почти 95 тыс. случаев СД (86 825 случаев СД 2 типа и 7367 случаев СД 1 типа) по сравнению с примерно 60 тыс. таковых в 2006 г.

Ведущую роль в выявлении больных СД 2 типа и их ведении в Литве играют врачи первичного звена системы здравоохранения — терапевты, педиатры, семейные врачи. Поскольку на 2,5 млн жителей Литвы приходится только 150 эндокринологов, эти специалисты в основном занимаются ведением пациентов с СД 1 типа, а также подключаются к процессу лечения больных СД 2 типа в следующих клинических ситуациях:

- прогрессирование осложнений, вызванных СД (после их выявления и подтверждения);
- не удается достичь надлежащего контроля СД в течение 6 мес;
- в течение последних 3 мес наблюдаются случаи тяжелой гипогликемии;
- доза инсулина превышает 1 МЕ/кг массы тела;
- затруднено определение типа СД;
- запланирована или уже выполнена трансплантация почки;
- аллергия на инсулин;
- наступление беременности.

Кроме того, для каждого пациента один раз в год предусмотрена плановая консультация эндокринолога независимо от типа диабета.

Эффективность лечения СД согласно национальному протоколу необходимо оценивать каждый квартал по уровню HbA_{1c}.

Государственное медицинское обеспечение больных СД финансируется за счет обязательных отчислений работающих граждан на здравоохранение. В результате государство бесплатно обеспечивает пациентам диагностику и консультации врачей, средства самоконтроля, а также компенсирует затраты на многие лекарственные препараты.

В Литве все пациенты с СД бесплатно обеспечивают глюкометрами и тест-полосками. Дети до 18 лет с СД 1 типа получают бесплатно 1800 тест-полосков в год, взрослые пациенты с СД 1 типа — 900, пациенты с СД 2 типа, находящиеся на инсулинотерапии, — 300, не получающие инсулин — 150. Детям до 18 лет, беременным и женщинам, планирующим беременность (за один год до ее предполагаемого наступления), компенсируются также расходные материалы для инсулиновой помпы.

В случае СД 2 типа при соблюдении рекомендаций, утвержденных Министерством здравоохранения Литвы, стоимость всех назначаемых препаратов полностью компенсируется государством. Алгоритм лечения выглядит следующим образом: диета и коррекция образа жизни при постановке диагноза → монотерапия метформином → метформин в комбинации с препаратом сульфонилмочевины или производными бензойной кислоты → тройная терапия, включающая добавление ингибитора ДПП-4, тиазолидиндионов (если уровень HbA_{1c} выше 7%) или агонистов ГПП-1 (если уровень HbA_{1c} выше 7,5%) → инсулин. При этом реимбурсация инсулина производится, если он назначен в виде монотерапии, с метформином либо с комбинацией метформина и препарата сульфонилмочевины. В случае комбинации инсулина с другими пероральными сахароснижающими препаратами (например, ингибитором ДПП-4) стоимость такого лечения государство не возмещает.

С 2003 г. в Литве осуществляется 100% реимбурсация стоимости инсулинов, но с некоторыми ограничениями. Ранее при СД 2 типа инсулин гларгин мог быть назначен в качестве терапии второй линии после инсулина НПХ или предварительно смешанных инсулинов, если были подтверждены случаи гипогликемии в течение 3 мес лечения либо в течение года были обнаружены хронические кардиоваскулярные, неврологические осложнения или пролиферативная ретинопатия. В случае СД 1 типа инсулин гларгин мог быть назначен в качестве терапии второй линии после инсулина НПХ или предварительно смешанных инсулинов, если были подтверждены случаи гипогликемии в промежутке 3 мес лечения и/или уровень HbA_{1c} превышал 7% в течение 3 мес применения стандартных инсулинов. Начиная с октября 2010 г. инсулин гларгин может быть назначен для лечения пациентов с СД 2 типа в качестве монотерапии или в комбинации с другими инсулинами или пероральными сахароснижающими средствами в том случае, если пероральные средства не эффективны, то есть может быть стартовым препаратом инсулина.

В заключение своего выступления Ж. Висоцкине представила результаты клинического аудита лечения СД в их клинике. В исследование были включены 315 пациентов с СД, в том числе 31 с СД 1 типа и 284 с СД 2 типа. Инсулин получали 14,7% участников. Средний показатель гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД 1 типа составил 8,08%, СД 2 типа — 6,71%. Целевого значения $HbA_{1c} < 7\%$ достигли 66% больных, из них 29% — лица с СД 1 типа и 71% — пациенты с СД 2 типа. Таким образом, проведенный аудит показал достаточно высокую эффективность системы оказания медицинской помощи больным СД в Литве.

С докладом «Место аналогов инсулина в лечении пациентов с сахарным диабетом в Украине: проблемы, достижения и перспективы» выступил **главный внештатный специалист МЗ Украины по эндокринологии, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский.**



Докладчик напомнил, что первые препараты человеческого инсулина имели существенные недостатки, мешающие достижению контроля диабета. Из-за отсутствия пролонгаторов их действие имело выраженный пиковый характер с существенной вариабельностью гликемии и высоким риском развития гипогликемии. Поэтому одним из революцион-

ных событий в диабетологии признано внедрение в клиническую практику с 1996 г. инсулиновых аналогов ультракороткого, а несколько позже и длительного действия.

Первым и самым успешным аналогом инсулина длительного действия стал инсулин гларгин (Лантус®). Он обладает рядом клинически значимых преимуществ по сравнению с инсулином НПХ, обеспечивающих более высокую эффективность и безопасность терапии:

- меньшей частотой ночных гипогликемий;
- более выраженным эффектом в отношении уровня глюкозы крови натощак и перед едой;
- меньшей потребностью в прандиальном инсулине;
- менее выраженной вариабельностью действия;
- большей гибкостью в лечении (независимо от времени дня);
- одинаково хорошим эффектом у детей и взрослых с СД.

Перечисленные преимущества инсулина гларгин позволяют достигать степени компенсации диабета, сопоставимой с помповой инсулинотерапией.

Профессор Б.Н. Маньковский подчеркнул, что меньший риск гипогликемических состояний и отсутствие пика действия у инсулина гларгин позволяют предотвратить развитие утренней гипергликемии без повышения риска ночной гипогликемии. В клинической практике очень часто встречается ситуация, когда у пациентов на фоне терапии инсулином отмечается утренняя гипергликемия. Это связано с тем, что в 2-3 часа ночи потребность в инсулине снижается, тогда как на это время приходится пик действия вводимого вечером инсулина НПХ. Таким образом, уменьшая дозу инсулина НПХ, получаем гипергликемию утром, и наоборот, увеличивая дозу инсулина НПХ — ночную гипогликемию. Терапия инсулином гларгин лишена таких недостатков.

Основная часть доклада профессора Б.Н. Маньковского была посвящена анализу данных по эффективности и безопасности препарата Лантус®, полученных в отечественных исследованиях.

В первую очередь он привел результаты исследования DOR-Ukraine, в рамках которого оценивалась

“

Препарат Лантус® является генноинженерным аналогом человеческого инсулина, который характеризуется постоянным беспиковым профилем действия на протяжении 24 часов. Это значительно снижает частоту ночных и тяжелых гипогликемий, обеспечивает более высокий уровень компенсации заболевания.

”

эффективность инсулина Лантус® у пациентов с СД 2 типа в условиях реальной клинической практики в Украине. В это проспективное исследование было включено 317 больных СД 2 типа, которым был назначен инсулин гларгин. Частота осложнений у пациентов на старте терапии оказалась очень высокой: у 73,5% — диабетическая ретинопатия, 95,3% — нейропатия, 30,3% — нефропатия, 29,7% — макроангиопатия, 23% — стенокардия, 8% — инфаркт миокарда в анамнезе. Это свидетельствует о слишком позднем переводе украинских пациентов на инсулинотерапию. Основной целью исследования было наблюдение за процессом титрации дозы



базального инсулина гларгин у пациентов с использованием глюкометра. Вторичные цели включали: оценку средней дозы базального инсулина у больных с СД 2 типа и среднего показателя HbA_{1c} через 5 мес после начала титрации базального инсулина, идентификацию факторов, влияющих на достижение оптимальной дозы. Процесс титрации дозы с использованием индивидуальных глюкометров оказался эффективным и достаточно простым, что позволило адекватно увеличить дозу до достижения оптимального уровня компенсации углеводного обмена на фоне наименьшего количества побочных эффектов. В начале исследования средняя доза инсулина Лантус® составила в среднем $25,2 \pm 11,9$ ЕД, в конце исследования — $32,4 \pm 13,4$ ЕД. Через 5 мес исследования 33,8% пациентов достигли уровня $HbA_{1c} \leq 7\%$, а у 100% участников уровень HbA_{1c} снизился на 0,5% и более (это совпадает с данными исследований Treat-To-Target, LANMET, ATLANTUS). Таким образом, исследование DOR подтвердило эффективность и безопасность инсулина Лантус® относительно улучшения контроля углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа в условиях реальной клинической практики.

Далее профессор Б.Н. Маньковский остановился на результатах наблюдательной программы IDEAL, включившей 349 пациентов, из которых 216 получали инсулин гларгин (Лантус®) и 133 — инсулин НПХ. Были привлечены 30 исследователей из разных регионов Украины, работающих в эндокринологических учреждениях (амбулатории и стационары). В группу активной терапии вошли больные СД 2 типа, которые были переведены лечащим врачом с инсулина НПХ на инсулин Лантус® за 4-9 мес до включения в программу наблюдения, при условии постоянства терапии сопутствующими сахароснижающими препаратами. Контрольная группа включала пациентов, получающих терапию инсулином НПХ последние 6 мес при условии постоянства терапии сопутствующими сахароснижающими препаратами. Наиболее частыми причинами перевода пациентов с инсулина НПХ на инсулин Лантус® были декомпенсация или лабильное течение СД (48,03%), частые и/или ночные гипогликемии (27,95%), осложнения диабета (7,48%).

В начале исследования 95,3% участников имели уровень $HbA_{1c} > 7,5\%$. К окончанию исследования уровень HbA_{1c} в диапазоне 6,5-7,5% отмечался у 46,3% пациентов, получавших Лантус®, и у 21,1% — инсулин НПХ ($p < 0,05$). Частота тяжелых гипогликемий на терапии инсулином Лантус® составила 22,2%, ночных гипогликемий — 13,3%, тогда как при использовании инсулина НПХ — 77,7 и 86,6% соответственно. Таким образом, лечение инсулином Лантус® в течение 4-9 мес по сравнению с инсулином НПХ позволило достичь лучшей компенсации СД 2 типа у большего количества пациентов при меньшем риске гипогликемий.

Широкое применение инсулина Лантус® в клинической практике целесообразно с точки зрения фармакоэкономики, подчеркнул докладчик. Так, наблюдательное ретроспективное исследование LIVE-DE, посвященное оценке стоимости лечения диабета и исходов заболевания у 1602 пациентов с СД 2 типа, показало, что общие прямые расходы на лечение диабета оказались значительно ниже при использовании инсулина гларгин в сравнении с инсулином НПХ, в основном за счет снижения частоты госпитализаций. По данным ретроспективного анализа, проведенного D. Chris et al. (2007), медиана ежегодных затрат на лечение инсулином гларгин у больных СД 1 типа была достоверно ниже (на 10%), чем при использовании инсулина детемир. При СД 2 типа разница затрат была еще выше и составила 28%.



Об особенностях применения инсулина Лантус® у детей рассказала **заведующая эндокринологическим отделением Национальной детской специализированной больницы «Охматдет» Наталья Леонидовна Погадаева.**

Она отметила, что ежегодно в мире около 80 тыс. детей в возрасте до 15 лет заболевают СД 1 типа. Кроме того, значительно выросла за последние годы заболеваемость СД 2 типа среди детей и подростков.



СД 1 типа — тяжелое и неизлечимое заболевание, но, к счастью, поддающееся контролю. Это означает, что при условии достижения и поддержания гликемического контроля есть возможность предотвратить развитие хронических осложнений диабета. Жесткий контроль гликемии — важнейшая цель терапии, поскольку ассоциируется с улучшением отдаленных исходов заболевания.

Однако в Украине гликемический контроль у детей с СД 1 типа далек от оптимального. По данным главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «Детская эндокринология», средний показатель гликозилированного гемоглобина у детей с СД 1 типа в нашей стране на конец 2013 г. составлял 8,8%. За год диабетический кетоацидоз имел место у 14,4% пациентов, эпизоды гипогликемии у 3,4%, гипогликемическая кома — у 0,7%.

Одной из причин неудовлетворительного контроля гликемии у детей с СД 1 типа в Украине являются неоптимальные схемы терапии. Согласно современным рекомендациям, мнениям экспертов и данным доказательной медицины наиболее эффективной комбинацией для лечения детей с СД является базально-болюсная схема инсулинотерапии с включением аналога инсулина длительного действия как базального компонента схемы и инсулина короткого или ультракороткого действия в качестве болюсного компонента. Но в нашей стране только треть детей по данным МЗ Украины получали базальные аналоги инсулина в 2013 г.

Особенно важно включать в схему инсулинотерапии более безопасные и эффективные по сравнению с НПХ-инсулином базальные аналоги в следующих клинических ситуациях:

- у маленьких детей с лабильным течением СД (непредсказуемые колебания гликемии, неустойчивость и избирательность аппетита, трудности при оценке истинной тяжести состояния и наличия жалоб);

Продолжение на стр. 18.

10 лет применения препарата Лантус® в Украине: время подводить итоги, анализировать приобретенный опыт и обсуждать планы на будущее



Продолжение. Начало на стр. 16.

- у подростков с тяжелым течением болезни (снижение чувствительности к инсулину, нежелание соблюдать определенный режим, у части больных — большой стаж болезни и высокий риск осложнений);
- независимо от возраста при наличии сопутствующей патологии (гепатит, энцефалит, эпилепсия, склероз яичников у девочек и др.).

Исследования с участием детей и подростков с СД 1 типа показали, что применение базального аналога инсулина гларгин (Лантус®) позволяет достичь хорошего контроля гликемии. При назначении инсулина Лантус® вариативность концентрации инсулина в плазме значительно меньше, чем при применении инсулина (Porcellati et al., 2001). Важно, что Лантус®, вводимый 1 раз в сутки, позволяет в несколько раз снизить частоту тяжелых гипогликемий по сравнению с инсулином НПХ у детей, подростков и молодых взрослых (Herwig et al., 2007).

Лантус® — относительно молодой препарат, доказательная база эффективности и безопасности которого продолжает активно наращиваться. Не так давно были представлены данные первого исследования, посвященного изучению эффективности и безопасности инсулина гларгин у детей младшего возраста (до 6 лет). Исследование PRESCHOOL стало одним из крупнейших исследований, проведенных исключительно в данной возрастной группе. В это 24-недельное международное рандомизированное открытое исследование были включены 125 детей в возрасте 1-6 лет (средний возраст 4,2 года). Контроль эффективности и безопасности терапии осуществлялся с помощью непрерывного мониторинга уровня глюкозы крови (CGM). Результаты исследования PRESCHOOL показали, что средние уровни глюкозы крови по CGM в течение дня были ниже в группе инсулина гларгин по сравнению с группой инсулина НПХ. Одна инъекция в сутки инсулина гларгин была эффективна в снижении HbA_{1c}, при более низкой средней дозе по сравнению с инсулином НПХ, обычно вводимым два раза в сутки. В группе инсулина Лантус® было меньше случаев прерывания лечения, чем в группе инсулина НПХ (6,6% vs 15,6% соответственно). Дети младшего возраста в группе инсулина Лантус® имели меньше эпизодов симптоматических и ночных гипогликемий по сравнению с группой инсулина НПХ.

С мая 2013 г. официально зарегистрированным показанием для применения инсулина Лантус® в Украине является лечение СД у детей начиная с 2-летнего возраста.

В заключение докладчик подчеркнула, что более чем 10-летний опыт клинического использования инсулина Лантус®, в том числе у детей, доказал эффективность, безопасность и удобство применения этого препарата.

Преимущества и практические аспекты использования новой инсулиновой шприц-ручки Allstar™ компании Санofi осветила доцент кафедры диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Надежда Николаевна Жердева.



Преимуществами этой много-разовой шприц-ручки является надежность и экономичность (срок эксплуатации — 3 года), точность дозирования (от 1 до 80 ЕД инсулина с шагом в одну единицу) с возможностью видеть набранную дозу, небольшие размеры и вес. Пользуясь данной шприц-ручкой, пациент всегда сможет определить оставшуюся в картридже с инсулином дозу. Удобство и легкость применения шприц-ручки Allstar™ позволяют повысить качество жизни пациентов и их приверженность к лечению.

Традиционно новые и интересные научные данные по вопросам лечения СД и инсулинотерапии в частности представила заведующая отделом экспериментальной эндокринологии и лабораторией патофизиологии и медицинской генетики ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Виктория Витальевна Полторак.



В начале своего выступления она рассказала о протекторных возможностях инсулинотерапии относительно апоптоза β-клеток при СД. Имеющиеся сегодня данные позволяют предположить, что они опосредованы такими механизмами:

- иммуномодулирующими свойствами инсулина (противовоспалительный эффект, например, снижение уровня индуктора апоптоза ФНО);
- способностью обеспечивать покой β-клеткам, что приводит к уменьшению экспрессии аутоантигенов, в частности эндогенного инсулина;
- оптимизацией метаболического контроля (снижение глюкозо- и липотоксичности);
- антиапоптотическим действием инсулина за счет его подобных фактору роста свойств.

Большой интерес у участников симпозиума вызвала информация о многообразии функций базальной секреции инсулина в организме человека, подразумевающим следующее:

- торможение глюконеогенеза в печени с последующим уменьшением выделения глюкозы в кровотоке натощак;
- стимуляция образования эндотелием NO, который является сосудорасширяющим и противовоспалительным фактором;
- восстановление NO-зависимой релаксации сосудов и кровотока, ингибированных повышенным уровнем незатерифицированных (свободных) жирных кислот в кровотоке;
- противовоспалительный эффект;
- максимальное повышение инсулинзависимого поглощения глюкозы корой головного мозга.

Поэтому профессор В.В. Полторак подчеркнула, что препараты базального инсулина играют очень важную роль в лечении пациентов с СД как 1 типа, так и 2 типа.

Идеальный препарат базального инсулина характеризуется такими свойствами:

- контроль гликемии натощак одной инъекцией для всех пациентов;
- низкий риск гипогликемии;
- нейтральный эффект/сниженный риск сердечно-сосудистых событий.

Описанным выше требованиям и в первую очередь низкому риску гипогликемий отвечает инсулин гларгин (Лантус®).

По мнению американских экспертов, назначение базального инсулина в виде аналогов инсулина длительного действия (гларгин, детемир), как и ультракоротких аналогов инсулина (аспарт, лизпро, глюлизин), является предпочтительным человеческому инсулину, поскольку аналоги обеспечивают достаточно предсказуемый и более приближенный к физиологическому профиль действия, ассоциированный с существенно уменьшенным риском гипогликемий (AAACE/ACE Consensus Statement, 2009).

Гипогликемия в последние годы постоянно находится в центре внимания диабетологов. И это неудивительно, ведь она является основным лимитирующим фактором на пути к достижению контроля диабета. Гипогликемия снижает качество жизни пациентов, вызывает страх лечения, не дает возможности интенсифицировать терапию. Тяжелые гипогликемические эпизоды ассоциируются с повышением частоты сердечно-сосудистых катастроф и смертности. Есть также данные о том, что гипогликемия ассоциируется с повышенным риском деменции и увеличивает экспрессию генов, избыток продуктов которых приводит к развитию сосудистых осложнений посредством оксидативного стресса и апоптоза.

В многочисленных исследованиях было показано, что инсулин гларгин характеризуется значительно меньшим риском гипогликемии по сравнению с инсулином НПХ. Среди всех масштабных диабетологических исследований один из наиболее низких показателей частоты тяжелых гипогликемий был зафиксирован в ORIGIN, в котором изучалась эффективность и безопасность инсулина гларгин.

Это же исследование и его продолжение — программа ORIGINALE — также убедительно показали кардиоваскулярную безопасность препарата Лантус®.

Большое внимание профессор В.В. Полторак уделила фармакоэкономическим аспектам инсулинотерапии. Исследование Национальной администрации по охране здоровья ветеранов США показало, что благодаря клиническим преимуществам инсулина гларгин (улучшение контроля диабета и снижение риска гипогликемии) общее уменьшение стоимости лечения при переводе больных на этот препарат по сравнению с инсулином НПХ оказалось больше, чем разница в увеличении расходов на стоимость лекарств. Поскольку стоимость самих сахароснижающих препаратов составляет лишь небольшую часть затрат на лечение больного СД (львиная доля приходится на лечение осложнений), приоритет должен отдаваться эффективности и безопасности терапии, а не цене препарата.

Помимо докладов и лекций ведущих специалистов, программа симпозиума включала также разбор клинических случаев и новых практических подходов к назначению инсулинотерапии (под модерацией заведующей кафедры эндокринологии Винницкого медицинского института им. Пирогова, профессора Марины Владимировны Власенко, доктора медицинских наук А.В. Каминского, доцентов кафедры диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика Л.К. Соколовой и Н.Н. Жердевой), интерактивное обсуждение практических аспектов применения инсулина Лантус® и живое общение с пациентами, поделившимися своим опытом контроля диабета.

Интересная, насыщенная и интерактивная программа мероприятия помогла практикующим врачам систематизировать уже имеющиеся знания по вопросам инсулинотерапии, узнать новую информацию о современных возможностях и перспективах лечения СД 1 и 2 типа, перенять опыт коллег и поделиться своими наработками.

Подготовила Наталья Мищенко





Б.Н. Маньковский

Итоги 2014 года в диабетологии: ключевые события, значимые исследования и новые клинические рекомендации

Поскольку сахарный диабет (СД) является одной из наиболее распространенных причин заболеваемости и смертности во всем мире, на изучение возможностей его профилактики и лечения выделяются значительные средства. Каждый год приносит новые открытия, достижения, знания, которые позволяют сделать следующий шаг на пути к повышению эффективности лечения этого серьезного инвалидизирующего заболевания. Насколько плодотворным стал 2014-й для мировой диабетологии? Какими важными научными данными пополнилась доказательная база и каковы точки приложения этих открытий в практике клинициста? Подвести итоги года мы попросили ведущего диабетолога нашей страны, главного внештатного специалиста МЗ Украины по эндокринологии, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика (г. Киев), члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

Ключевые события 2014 года

Прошедший год был достаточно насыщенным для мировой и отечественной диабетологии: проведено несколько крупных научных форумов, опубликованы результаты ряда масштабных долгосрочных исследований, представлены новые практические рекомендации.

Из наиболее авторитетных диабетологических мероприятий 2014 г. следует отметить 74-ю ежегодную встречу Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA), которая проходила 13-17 июня в г. Сан-Франциско (США), и юбилейный 50-й конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), состоявшийся 15-19 сентября в г. Вене (Австрия). Оба форума собрали примерно по 18 тыс. участников.

В Украине в 2014 г. также состоялось два крупных мероприятия. 24-26 апреля в г. Киеве проходила V Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной диабетологии», а 20-22 октября был проведен VIII съезд Ассоциации эндокринологов Украины, посвященный 50-летию ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

На этих научных собраниях традиционно были представлены и обсуждены наиболее интересные исследования прошлого года. Напомним их результаты читателям «Медичної газети «Здоров'я України».

Исследование ADVANCE-ON акцентирует внимание на необходимости раннего достижения контроля гликемии и артериального давления у пациентов с СД 2 типа

В 2014 г. были презентованы результаты сразу нескольких программ длительного последующего наблюдения участников масштабных клинических исследований. Так, на юбилейном конгрессе EASD были представлены результаты программы ADVANCE-ON, в рамках которой в течение 10 лет наблюдали 8494 пациентов с СД 2 типа, ранее принимавших участие в исследовании ADVANCE. После завершения ADVANCE ведение пациентов обеих групп (интенсивной и стандартной сахароснижающей терапии) было одинаковым и привело к быстрому уравниванию показателей гликемии. Через 10 лет наблюдения не было обнаружено достоверных различий между группами по первичной конечной точке — частоте серьезных сердечно-сосудистых осложнений (нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, сердечно-сосудистая смерть) и общей смертности (ОР 1,00, 95% ДИ 0,92-1,08).

К сожалению, итоги ADVANCE-ON не соответствуют результатам программы последующего наблюдения участников исследования UKPDS, показавшего наличие «эффекта наследия» интенсивной сахароснижающей терапии. Этим термином называют сохранение благоприятного влияния интенсивного гликемического контроля на риск осложнений СД и летального исхода, несмотря на быстрое

исчезновение разницы в уровне гликемии между группами после завершения основного этапа клинического испытания. Означают ли результаты ADVANCE-ON это отсутствие «эффекта наследия» при СД 2 типа? Скорее всего, нет. Заслуживают внимания существенные различия между UKPDS и ADVANCE и, прежде всего, характеристики изучаемых когорт. В исследовании UKPDS принимали участие более молодые пациенты с недавно выявленным СД 2 типа. В то же время анамнез диабета у участников ADVANCE был значительно большим с более высокой исходной частотой сердечно-сосудистых заболеваний. То есть в очередной раз было получено подтверждение идее максимально раннего достижения гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа.

Важно отметить, что в ADVANCE-ON не было обнаружено негативного влияния интенсивной сахароснижающей терапии на сердечно-сосудистые исходы. Кроме того, было показано очень существенное снижение частоты развития почечной недостаточности в группе интенсивной терапии (ОР 0,54, 95% ДИ 0,34-0,85, $p=0,007$).

Результаты гипотензивной ветви ADVANCE-ON также расходятся с исследованием UKPDS, которое не показало долгосрочной эффективности жесткого контроля артериального давления (АД). В исследовании ADVANCE-ON через 10 лет последующего наблюдения в группе интенсивного контроля АД сохранялось достоверное снижение и сердечно-сосудистой, и общей смертности. Как и в гипогликемической ветви, после завершения основного этапа исследования ADVANCE пациенты обеих групп (интенсивного контроля АД с помощью комбинации периндоприла и индапамида и стандартной терапии) получали сопоставимое лечение с быстрым уравниванием показателей АД. Тем не менее через 10 лет наблюдения риск смерти от любой причины и смерти от сердечно-сосудистых осложнений был по-прежнему достоверно ниже в группе интенсивного контроля АД (ОР 0,91 с 95% ДИ 0,84-0,99, $p=0,03$ и ОР 0,88 с 95% ДИ 0,77-0,99, $p=0,04$ соответственно). Также наблюдалась тенденция к снижению частоты серьезных сердечно-сосудистых осложнений с пограничным показателем статистической достоверности ($p=0,06$). Причиной различий в результатах гипотензивных ветвей UKPDS и ADVANCE-ON мог быть разный масштаб исследований. Значительно большее количество участников ADVANCE, по всей видимости, обеспечило необходимую статистическую мощь.

Таким образом, исследование ADVANCE-ON акцентирует внимание на необходимости раннего интенсивного контроля гликемии и АД у пациентов с СД 2 типа.

Исследование ORIGINALE подтвердило безопасность раннего начала терапии инсулином гларгин у пациентов с предиабетом и недавно выявленным СД 2 типа

В текущем году были представлены результаты последующего наблюдения участников еще одного масштабного диабетологического исследования —

ORIGIN. В программу ORIGINALE были включены 5869 из 10 535 пациентов, завершивших 6-летнее исследование ORIGIN. Их наблюдали в течение 2,5 лет после завершения ORIGIN. ORIGINALE не показало достоверных различий между группами по комбинированной первичной конечной точке, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт (ОР 1,01, 95% ДИ 0,94-1,10, $p=0,72$).

На основании результатов ORIGIN и ORIGINALE можно сделать вывод о безопасности длительной терапии инсулином гларгин при СД 2 типа. По всей видимости, его раннее назначение при СД 2 типа и тем более при предиабете нецелесообразно, однако при недостаточной эффективности пероральной сахароснижающей терапии такое лечение будет и эффективным, и безопасным.

Заслуживает внимания и тот факт, что в исследовании ORIGIN/ORIGINALE не было показано преимуществ применения омега-3-ПНЖК у пациентов с недавно выявленным СД 2 типа или предиабетом в отношении сердечно-сосудистых исходов (ОР 1,00, 95% ДИ 0,92-1,08, $p=0,97$).

Исследование DPPPOS еще раз продемонстрировало актуальность первичной профилактики СД 2 типа

DPP — это масштабное продолжительное рандомизированное контролируемое исследование, которое было посвящено оценке эффективности модификации образа жизни и метформина в снижении риска развития СД 2 типа у лиц с повышенным риском развития этого заболевания. В исследовании DPP принимали участие 3234 пациента с избыточной массой тела или ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе. У большинства из них имелся в семейном анамнезе диабет. Участники были рандомизированы в одну из трех групп: интенсивной модификации образа жизни, приема метформина в дозе 850 мг 2 раза в день или плацебо. Результаты DPP были представлены в 2002 г. и показали выраженное снижение частоты новых случаев СД 2 типа в группах интенсивной модификации образа жизни и применения метформина по сравнению с группой контроля на 58 и 31% соответственно. Снижение наблюдалось у мужчин и женщин, лиц разных рас и возрастных групп, включая пожилых и старческий возраст.

В этом году были представлены результаты программы DPPPOS (DPP Outcomes Study), в рамках которой осуществлялось продолжительное последующее наблюдение 85% пациентов из исходной когорты исследования DPP. Все участники из групп плацебо и метформина были включены в программу интенсивной модификации образа жизни. Дополнительную поддержку в этом направлении получили лица из исходной группы модификации образа жизни.

Результаты DPPPOS показали долгосрочную эффективность стартовых вмешательств. В течение 15 лет СД развился примерно у половины участников.

Продолжение на стр. 20.

Итоги 2014 года в диабетологии: ключевые события, значимые исследования и новые клинические рекомендации

Продолжение. Начало на стр. 21.

Ежегодная заболеваемость диабетом в рамках DPPOS была сопоставимой во всех трех группах, однако разница между ними по кумулятивной частоте СД за весь период была статистически достоверной. Так, частота новых случаев диабета за 15-летний период была на 27% ниже в группе модификации образа жизни и на 18% — в группе метформина по сравнению с таковой в группе плацебо. Получены данные о потенцирующем эффекте модификации образа жизни и метформина по сравнению с приемом плацебо у женщин с гестационным диабетом в анамнезе.

Исследование не показало достоверного влияния оцениваемых вмешательств на частоту сердечно-сосудистых событий, которая была сопоставима во всех группах. Однако авторы исследования подчеркивают, что возможной причиной этого была очень низкая частота событий во всех группах, что помешало продемонстрировать эффективность вмешательств. Кроме того, при проведении дополнительного анализа исследователи обнаружили более низкую частоту сердечно-сосудистых катастроф в подгруппе лиц, у которых СД не развился, по сравнению с теми, у кого заболевание развилось. Эти данные свидетельствуют в пользу точки зрения, что данному исследованию просто не хватило продолжительности или статистической мощности для обнаружения кардиопротекторного эффекта модификации образа жизни и приема метформина. Кроме того, у лиц, у которых не развился СД, частота микрососудистых осложнений была на 28% ниже.

И хотя не было показано статистически значимого влияния на риск микро- и макрососудистых осложнений диабета, частота ряда вторичных конечных точек (дислипидемии, артериальной гипертензии, метаболического синдрома, уровня С-реактивного белка, применения гиполипидемических препаратов) была достоверно ниже в группе модификации образа жизни.

Стоимость мероприятий, направленных на интенсивную модификацию образа жизни, была вполне приемлемой — 10 760 долларов на 1 QALY (одного года жизни с качеством жизни, соответствующим абсолютному здоровью) по сравнению с плацебо. Авторы исследования считают это очень хорошей инвестицией.

Исследование GLINT расставит точки над i в вопросах долгосрочной эффективности метформина

Продолжительное британское исследование UKPDS стало самым известным в истории диабетологии. Результаты испытаний, показавшие снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при применении метформина, позволили рекомендовать его в качестве препарата первой линии для лечения СД 2 типа. Однако у многих экспертов вызывал вопрос очень небольшой размер выборки пациентов, получавших метформин в рамках UKPDS (немногим более трехсот человек). Поэтому дискуссия о том, должен ли метформин быть препаратом первой линии, практически не утихала все эти годы. Также открытым остается вопрос противораковых свойств метформина, обнаруженных в ретроспективных исследованиях, но не подтвержденных пока в рандомизированных клинических испытаниях.

Британские ученые из Оксфордского университета приняли вызов и спланировали новое, масштабное и продолжительное проспективное плацебо-контролируемое исследование по изучению

долгосрочных эффектов метформина у пациентов с предиабетом. В исследовании GLINT, презентуемом в этом году, примут участие 11 834 пациента в возрасте 40 лет с повышенным риском развития СД 2 типа и 10-летним сердечно-сосудистым риском не менее 20%. Завершится исследование в 2022 г. и позволит получить ответы сразу на три важнейших вопроса:

- снижает ли метформин сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность?
- имеет ли метформин противораковые свойства?
- способен ли метформин предупреждать развитие СД 2 типа?

Статины: риск развития СД 2 типа есть, но преимуществ больше

Результаты итальянского популяционного исследования G. Corrao et al., опубликованные летом 2014 г. на сайте Diabetes Care, подтверждают выявленное ранее повышение риска СД 2 типа на фоне терапии статинами, но при этом убедительно показывают, что преимущества такой терапии значительно перевешивают риск.

Авторы проанализировали результаты наблюдения 115 тыс. пациентов, получавших статины. В течение периода наблюдения (в среднем 6,4 года) СД развился у 9,6% участников, то есть заболеваемость составила 14,9 случаев на 1000 пациентов-лет. Относительный риск развития СД у пациентов с низкой приверженностью к терапии статинами составил 1,12, средней — 1,21, высокой — 1,32. Субанализ не выявил различий между отдельными статинами по риску развития СД.

Авторы исследования рассчитали, длительное лечение 280 пациентов статинами приводит к развитию одного случая диабета в год. В то же время по данным проведенного ранее метаанализа для предупреждения одного серьезного кардио- или цереброваскулярного события необходимо пролечить в 7 раз меньше пациентов (NNT=40). Таким образом, польза от применения статинов значительно перевешивает потенциальный риск.

Связь между приемом пиоглитазона и раком мочевого пузыря остается под вопросом

На основании полученных ранее данных Управление по контролю над качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) и Европейское медицинское агентство (EMA) предупреждали о повышении риска развития рака мочевого пузыря при длительном лечении пиоглитазоном. К сожалению, для такой связи, обнаруженной случайно, есть и патофизиологическая предпосылка: пиоглитазон и другие тиазолидиндионы являются агонистами рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR) γ , экспрессия которых повышена в клетках опухолей мочевого пузыря. Во Франции и Германии пиоглитазон даже был отозван с рынка по этой причине. Однако международное масштабное обсервационное исследование H. Colhoun et al., результаты которого были недавно опубликованы на сайте журнала Diabetologia, не подтвердило наличия такой связи. В анализ были включены результаты 10-летнего наблюдения примерно 1 млн пациентов из нескольких стран мира. Всего было зарегистрировано 3248 случаев рака мочевого пузыря. При этом риск его развития не зависел от применения тиазолидиндионов, как у мужчин, так и у женщин. Но учитывая обсервационный характер этого исследования, для окончательных выводов необходимы дальнейшие научные изыскания.

Неожиданное открытие: антигипертензивное средство открывает новые горизонты в лечении СД 1 типа

Экспериментальное исследование A. Shalev et al. показало, что широко используемое антигипертензивное средство верапамил, относящееся к классу блокаторов кальциевых каналов, приводило не только к остановке прогрессирования СД 1 типа у лабораторных мышей, но и увеличению у них количества β -клеток поджелудочной железы. Более того, у некоторых животных даже была достигнута ремиссия. Предполагается, что верапамил снижает уровень белка TXNIP, оказывающего повреждающее действие на β -клетки и приводящего к их гибели за счет индуцирования воспаления и апоптоза. Универсальная роль TXNIP у всех млекопитающих позволяет надеяться на эффективность верапамила и у человека. Клиническое контролируемое исследование по изучению эффективности верапамила при СД 1 типа у людей начнется в 2015 г. и будет продолжаться в течение года.

Новые препараты и технологии

2014 г. ознаменовался широким внедрением в клиническую практику нового класса сахароснижающих средств — ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа (SGLT-2). Эти препараты подавляют реабсорбцию глюкозы в почечных канальцах и тем самым достаточно эффективно снижают ее уровень в крови. В настоящее время в Европе и США одобрены для клинического применения три представителя данного класса — канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин, в США уже даже зарегистрирован комбинированный препарат дапаглифлозина и метформина. При сравнении ингибиторов SGLT-2 между собой наиболее выраженное снижение гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) продемонстрировал канаглифлозин (-0,81% по сравнению с -0,56% у дапаглифлозина и -0,65% у эмпаглифлозина).

В 2014 г. были представлены результаты метаанализа A. Tsapas et al., включившего 55 исследований по сравнению ингибиторов SGLT-2 и плацебо и 15 испытаний в сравнении с другими препаратами. Было показано не только снижение HbA_{1c} на 0,69% по сравнению с плацебо, но и массы тела (в среднем на 1,87 кг и 1,31 кг по сравнению с плацебо и препаратами сравнения соответственно), а также систолического АД (на 4,19 и 3,11 мм рт. ст. соответственно). Однако был отмечен и негативный момент — некоторое повышение риска гипогликемии по сравнению с плацебо (ОР 1,13, 95% ДИ 1,03-1,25), а также уже известное и ожидаемое увеличение частоты инфекций мочевыводительных путей и половых органов (ОР 1,21, 95% ДИ 1,06-1,38 и ОР 3,70, 95% ДИ 2,88-4,76).

Остается открытым вопрос долгосрочной эффективности ингибиторов SGLT-2. Прояснить этот момент призваны продолжительные контролируемые исследования, которые завершатся в ближайшие годы: DECLARE-TIMI58 с дапаглифлозином (результаты ожидаются в 2019 г.), CANVAS с канаглифлозином (2018) и EMPA-REG OUTCOME с эмпаглифлозином (2015).

Внедряются в клиническую практику и новые препараты из классов ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Например, новый ингибитор ДПП-4 омариглиптин эффективен при применении всего один раз в неделю. Считается, что сокращение частоты приема препаратов, как за счет фиксированных комбинаций, так и с помощью уменьшения кратности приема, может повысить приверженность

пациентов к лечению, а следовательно и его эффективность. В 2014 г. представлены результаты 24-недельного японского исследования, в котором сравнивали омариглиптин с ситаглиптином, который применяется 1 раз в день в дозе 50 мг. Омариглиптин для однократного приема в неделю продемонстрировал сопоставимую с ситаглиптином сахароснижающую эффективность ($-0,66\%$ vs $-0,65\%$ HbA_{1c}) и хорошую переносимость у пациентов с СД 2 типа.

Уже получил одобрение FDA и EMA и скоро выходит на фармацевтический рынок новый агонист ГПП-1 дулаглутид, который применяется один раз в неделю. Эффективность и безопасность дулаглутида оценивали в рамках программы AWARD. В исследовании AWARD-1 дулаглутид 1 р/нед в дозах 0,75 и 1,5 мг превосшел по эффективности экзенагид, применявшийся в дозе 10 мкг 2 р/день. В AWARD-3 дулаглутид обеспечил лучший гликемический контроль по сравнению с метформином 1000 мг 2 р/сут, а в AWARD-5 в дозе 1,5 мг оказался лучше ингибитора ДПП-4 ситаглиптина. Еще один представитель этого класса албиглутид для применения один раз в неделю также уже одобрен FDA и EMA. В большой исследовательской программе Harmony с участием примерно 5 тыс. пациентов он продемонстрировал эффективность в снижении гликозилированного гемоглобина как в идее монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами. Однако у этого класса препаратов есть и «скелет в шкафу» — выявленное на экспериментальных животных моделях повышение риска опухолей щитовидной железы пока еще не опровергнуто у людей.

Летом 2014 г. FDA одобрила новый препарат инсулина с ингаляционным путем введения для лечения СД 1 и 2 типа у взрослых. Ингаляционный инсулин (экзубера) уже однажды выводился на фармацевтический рынок в 2006 г., однако был вскоре отозван из-за неудобства применения, отказа страховых компаний покрывать такое лечение и, соответственно, неудовлетворительной рентабельности. Новый препарат, разработанный другой компанией, компактнее и удобнее в применении, поэтому его разработчики надеются на большой успех. Этот препарат предлагается как альтернатива прандиальному инсулину короткого действия в первые годы после развития заболевания, то есть задача полного отказа от инъекций инсулина даже не ставилась при разработке этого препарата. В то же время сокращение количества инъекций может оказать положительное влияние на приверженность к инсулинотерапии и повысить качество жизни пациентов. Препарат не следует применять у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и бронхиальной астмой, а также у курильщиков из-за риска бронхообструкции.

Продолжается активная разработка и изучение так называемой бигормональной бионической искусственной поджелудочной железы — системы по типу «закрытой петли» с тремя инсулиновыми и одним глюконовым датчиком и устройствами введения этих двух гормонов. Два перекрестных исследования с участием подростков (Russell et al.) и взрослых пациентов (Damiano et al.) с СД 1 типа показали ее превосходство над инсулиновой помпой в отношении снижения среднего уровня гликемии и сокращения длительности эпизодов гипогликемии. Разработчики надеются на вывод этого устройства на рынок в 2017 г. после завершения еще нескольких исследований.

Большие надежды в лечении СД 1 типа возлагаются на трансплантацию поджелудочной железы, однако доказательная база данного метода пока ограничена. Поэтому интерес диабетологов в 2014 г. привлекло исследование Occhipinti et al., посвященное изучению долгосрочных эффектов трансплантации поджелудочной железы у 34 пациентов с СД 1 типа (средняя продолжительность заболевания — 23,6 года). Это исследование показало, что трансплантация поджелудочной железы обеспечивает высокую выживаемость больных, независимость от экзогенного инсулина и способствует улучшению метаболических показателей. Так, 10-летний период

наблюдения за этими пациентами после операции показал 97% выживаемость (1 случай смерти от инсульта через 5 лет после трансплантации), из них у 67% больных сохранялась функция пересаженного органа. У пациентов, которые к концу 10-летнего периода наблюдения не нуждались в заместительной инсулинотерапии, поддерживался средний уровень гликемии 96 мг/дл по сравнению с 230 мг/дл до операции, показатель HbA_{1c} снизился с 8,3 до 5,8%, уровень общего холестерина — с 157 до 193 мг/дл, а уровень С-пептида вырос с 0,08 до 2,8 нг/мл (для всех показателей $p < 0,001$). Авторы исследования полагают, что трансплантацию поджелудочной железы можно считать эффективным и безопасным методом для отдельных пациентов с СД 1 типа, в первую очередь для тех, у кого не удается контролировать заболевание с помощью других современных методов лечения (аналоги инсулина, инсулиновые помпы и др.).

Перспективным направлением в лечении СД 1 типа может стать использование стволовых клеток. Так, в сентябре 2014 г. две исследовательские группы сообщили об успешной трансформации стволовых клеток в инсулин-продуцирующие β-клетки (D. Melton et al.; T. Kieffer et al.).

Новые клинические рекомендации

Традиционно в начале года свои обновленные рекомендации по лечению СД представила ADA. Ключевые исправления в редакции руководства 2014 г. касаются скрининга гестационного диабета, лечения болевой формы диабетической нейропатии (ДН) и питания больных СД.

Также важно отметить, что в этом клиническом руководстве с каждым годом делается все больший акцент на индивидуализацию лечения больных СД.

В новой редакции клинического руководства ADA 2014 г. врачам предлагается лечить болевую форму ДН методом проб и ошибок. Если первый препарат не обеспечил ожидаемого эффекта или плохо переносится больным, следует назначить ему другое лекарственное средство, затем еще одно или их сочетание. Следует проводить тщательный мониторинг ответа на терапию, побочных эффектов, удовлетворенности пациента лечением, его приверженности к терапии. Таким образом, можно подобрать оптимальный для каждого больного препарат или комбинацию.

Что касается скрининга гестационного диабета, то в настоящее время существует два основных подхода к его проведению. Первый из них рекомендован Международной ассоциацией групп изучения проблемы диабета у беременных (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) и ВОЗ и называется одноэтапным скринингом. Этот подход наиболее широко применяется в странах Европы. Он заключается в проведении всем беременным женщинам 2-часового перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) с 75 г глюкозы натощак. Второй подход является двухэтапным и широко применяется в США. В прошлом году именно его рекомендовали Американская коллегия акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) и Национальный институт здоровья (National Institutes of Health, NIH) США. Этот подход подразумевает проведение сначала 1-часового ПТТГ с 50 г глюкозы не натощак, а затем — 3-часового ПТТГ с 100 г глюкозы натощак, но только тем женщинам, у которых были выявлены нарушения на первом этапе. Второй подход хоть и более трудоемкий, но удобнее для пациенток, так как большинству из них не приходится находиться в состоянии натощак в течение нескольких часов. В то же время при применении первого подхода удастся выявить больше случаев гестационного диабета. Ранее ADA рекомендовала только одноэтапный подход к скринингу гестационного СД. Актуальная на сегодня позиция ADA заключается в том, что оба подхода имеют одинаковое право на существование и могут применяться в рутинной клинической практике,

пока не будут убедительно показаны преимущества какого-либо из них.

В новой редакции руководства ADA появился новый большой раздел, посвященный питанию пациентов с СД. В выборе диетических рекомендаций для больных ADA советует врачам придерживаться индивидуального подхода, поскольку нет надежных данных о преимуществах какой-либо из существующих сегодня диет при диабете (с ограничением углеводов, жиров, низким гликемическим индексом и т.д.). В то же время есть убедительные доказательства того, что при активном участии диетологов в ведении пациентов с СД удастся достичь лучшего контроля заболевания.

В 2014 г. было представлено первое отдельное руководство ADA по лечению СД 1 типа у пациентов разных возрастных групп. Новое руководство ADA не предлагает ничего революционно нового в ведении пациентов с СД 1 типа, однако суммирует доказательную базу по этому вопросу, хотя и весьма скудную. Единственным существенным изменением в новом руководстве ADA является универсальный целевой уровень гликозилированного гемоглобина для детей всех возрастных групп $< 7,5\%$. Напомню, что ранее ADA рекомендовала разные целевые показатели в зависимости от возраста ребенка: $< 8,5\%$ — до 6 лет, $< 8\%$ — от 6 до 12 лет, $< 7,5\%$ — для подростков от 13 до 19 лет. Комментируя это изменение, эксперты ADA объяснили, что предыдущие рекомендации базировались на достаточности старых данных, в частности на результатах исследования DCCT. Имевшиеся на то время препараты и технологии не позволяли достичь более низких показателей HbA_{1c} без существенного повышения риска тяжелой гипогликемии. Хотя следует уточнить, что рекомендованный универсальный целевой уровень HbA_{1c} не означает, что необходимо стремиться к его достижению у всех без исключения пациентов детского возраста. В руководстве подчеркивается целесообразность индивидуализации целей терапии у детей с СД 1 типа в зависимости от длительности диабета, возраста, наличия сопутствующей патологии, микро- и макрососудистых осложнений, риска гипогликемии и других особенностей пациента. У взрослых пациентов с СД 1 типа целевым остается уровень HbA_{1c} менее 7% с возможностью индивидуального повышения либо снижения в зависимости от клинической ситуации.

В ноябре 2014 г. Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) обновил свои рекомендации по диагностике и лечению ожирения. Предыдущая версия была опубликована еще в 2006 г. В настоящее время NICE не рекомендует рутинное применение очень низкокалорийной диеты (800 или менее ккал/сут). Такой подход может быть применен только в отдельных ситуациях, когда необходимо быстрое снижение массы тела, например, перед операцией эндопротезирования сустава или в случае ассоциированного с ожирением бесплодия. Бариатрическая хирургия признана эффективным методом лечения ожирения у пациентов с недавно выявленным СД 2 типа. Возможность такого вмешательства может быть рассмотрена уже начиная с индекса массы тела 30 кг/м², а у лиц монголоидной расы даже при более низком показателе.

Американская коллегия спортивной медицины (American College of Sports Medicine, ACSM) и ADA в 2014 г. опубликовали консенсус по физической активности пациентов с СД 2 типа. В этом документе подчеркивается положительное влияние физических нагрузок, как аэробных, так и анаэробных, на уровень липидов крови, артериального давления, общее состояние здоровья и качество жизни. Эксперты рекомендуют пациентам с СД 2 типа физические упражнения умеренной или высокой интенсивности как минимум три раза в неделю с общей продолжительностью не менее 150 мин в неделю, при этом перерыв между занятиями не должен превышать двух дней. Оптимальным видом физической активности признана спортивная ходьба.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Микроэлементный дисбаланс при аутоиммунном тиреоидите

20-22 октября в г. Киеве состоялся VIII конгресс Ассоциации эндокринологов Украины, в рамках которого был рассмотрен ряд актуальных вопросов фундаментальной и клинической эндокринологии. Большое внимание было уделено лечению и профилактике заболеваний щитовидной железы, в том числе обусловленных дефицитом микроэлементов. Доцент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук Ольга Аркадьевна Гончарова рассказала о роли дефицита селена в патогенезе аутоиммунного тиреоидита и возможностях его коррекции.



О.А. Гончарова

Наряду с йодом чрезвычайно важную роль в функционировании щитовидной железы выполняет селен. На значение этого микроэлемента в тиреоидной физиологии косвенно указывает наличие его более высокой концентрации в щитовидной железе в сравнении с любым другим органом. Селен входит в состав шести глутатионпероксидаз, трех тиреодоксинредуктаз, трех йодтиронин дейодиназ, которые принимают участие в секреции и метаболизме тиреоидных гормонов. Известно, что селен обеспечивает один из этапов синтеза тиреоидных гормонов — йодинацию остатков тирозина на тиреоглобулине, который находится в просвете тиреоидных фолликул. Кроме того, он обеспечивает функционирование тиреоидных гормонов за счет конверсии менее активного тироксина (Т4) в активный трийодтиронин (Т3) путем дейодинации.

Процесс йодинации происходит внеклеточно на люминальной поверхности апикальной мембраны тироцита. В этом процессе участвует йод, тиреоглобулин, тиреоидная пероксидаза и селеносодержащие энзимы.

Йод транспортируется через мембрану тироцита и должен быть окислен до активной формы для использования в синтезе тиреоидных гормонов.

Тиреоглобулин является основной частью коллоида, заполняющего фолликулы щитовидной железы. Главная функция этого прогормона — создание большого запаса тиреоидных гормонов, которые будут расходоваться по мере необходимости. У человека молекула тиреоглобулина имеет 4 гормоногенных акцепторных участка (тирозиновых остатка), йодирование которых завершает образование молекулы Т4. Тиреоидная пероксидаза катализирует процесс йодинации тиреоглобулина, но только в присутствии перекиси водорода, которая, в свою очередь, оказывает цитотоксический эффект на тироциты через механизм апоптоза, переходящего в некроз при ее избытке. Селеносодержащие энзимы (глутатионпероксидаза и тиреодоксинредуктаза), экспрессируемые тироцитами, за счет инактивации избытка перекиси водорода в щитовидной железе осуществляют антиоксидантную защиту.

При необходимости повышения содержания тиреоидных гормонов происходят стимулированное тиреотропным гормоном (ТТГ) увеличение концентрации перекиси водорода на апикальной мембране тироцитов и уменьшение секреции глутатионпероксидазы. И наоборот, снижение продукции тиреоидных гормонов реализуется посредством ингибирования синтеза

перекиси водорода, которое обеспечивается повышением секреции глутатионпероксидазы.

Установлено, что из шести известных глутатионпероксидаз потенциальным регулятором продукции тиреоидных гормонов является глутатионпероксидаза-3. Именно она обеспечивает один из механизмов контроля синтеза тиреоидных гормонов посредством регуляции концентрации перекиси водорода в просвете фолликула.

В молекуле Т4 йод занимает четыре позиции: по два в бензольных кольцах в позициях 3, 5 (3', 5'). Потеря молекулой тироксина под действием дейодиназы атома йода в положении 5' способствует образованию активного Т3, а в положении 5 — реверсивного трийодтиронина. В настоящее время идентифицированы три йодтиронин дейодиназы (D1, D2, D3), являющиеся мембранными протеинами. Каждый из этих энзимов имеет селеноцистеиновый остаток в активном центре, который обеспечивает их высокую каталитическую активность. Дейодиназы имеют выраженную тканевую и времяспецифическую экспрессию, в том числе в фетальном периоде, поэтому участвуют на разных этапах онтогенеза.

Дейодиназа-1 способна стимулировать потерю атома йода в положении 5 и в положении 5', т.е. способствует переходу тироксина в активный либо реверсивный Т3 (локализована в печени, почках, щитовидной железе, гипофизе). Дейодиназа-1 наиболее чувствительна к недостатку селена в организме. Дейодиназа-2 активирует только конверсию тироксина в активный Т3, но при этом является короткоживущей (локализована в щитовидной железе, гипофизе, центральной нервной системе — ЦНС, сердечной и скелетных мышцах). Дейодиназа-3 стимулирует переход тироксина и Т3 в неактивный реверсивный Т3 и функционирует только у плода (локализация: беременная матка, плацента, головной мозг плода, кожа новорожденных).

При недостатке селена в организме нарушается инактивация избытка перекиси водорода, что сопровождается деструкцией или некрозом ткани щитовидной железы и повышением уровня тиреоидной пероксидазы. Возникают условия для появления антител к тиреоидной пероксидазе, что может рассматриваться как возможное звено патогенеза аутоиммунного тиреоидита.

Согласно данным исследования SU.VI.MAX, которое проводили во Франции в течение 7,5 лет у более чем 12 тыс. пациентов, назначение селена при аутоиммунном тиреоидите уменьшает выраженность поражения ткани

щитовидной железы. Об этом свидетельствует динамика состояния щитовидной железы по данным ультрасонографии. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о протекторной роли селена при аутоиммунной патологии щитовидной железы.

В 2005 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration) констатировало, что имеются данные, позволяющие предположить наличие связи между дефицитом селена и генезом рака щитовидной железы. Основанием для таких выводов были в том числе результаты деятельности норвежской программы Janus Serum Bank, которые продемонстрировали повышение риска развития рака щитовидной железы на фоне снижения уровня селена в крови. Механизмы такой связи окончательно не установлены, но среди разных гипотез рассматривается антагонизм между селеном и тяжелыми металлами (кадмием, ртутью, мышьяком).

Сложная проблема взаимодействия микроэлементов в организме изучена крайне недостаточно. На сегодняшний день активно рассматривается роль металлотioneинов — семейства низкомолекулярных белков с высоким содержанием цистеина (до 33%). Эти белки локализованы на мембране комплекса Гольджи и способны связывать как физиологические, так и ксенобиотические металлы. Именно селен участвует в синтезе селеницистеинсодержащих протеинов.

Одна молекула металлотioneина способна связать и вывести из организма 6 ионов металлов. С его помощью нейтрализуется до 20% адсорбированного в желудочно-кишечном тракте кадмия, токсичного для многих тканей организма. Пролонгированная экспозиция кадмия приводит к нефро-, остео- и иммунотоксичности. На сегодняшний день кадмий считается канцерогеном. Металлотioneин экспрессируется на всех этапах развития рака в кадмийиндуцированных опухолевых клетках, связывает и выводит кадмий.

Таким образом, снижение уровня селена уменьшает количество металлотioneинов, что, в свою очередь, обуславливает снижение защиты организма от кадмиевой токсичности.

В исследовании, проведенном на базе Харьковской медицинской академии последипломного образования, изучали уровни селена и кадмия в волосах жителей г. Харькова при аутоиммунном тиреоидите (диффузной и диффузно-очаговой формы). Обследовано 45 женщин (30 с аутоиммунным

тиреоидитом — основная группа, 15 без патологии щитовидной железы — группа контроля) в возрасте 40-63 лет, проживающих в г. Харькове не менее 10 последних лет. Измерения проводили с помощью атомно-абсорбционного спектрометра. В качестве нормы были приняты уровни селена в диапазоне 0,8-1,15 мкг/кг, кадмия — 0,05-0,25 мкг/кг.

У 95% пациенток с аутоиммунным тиреоидитом и у 93% женщин контрольной группы средние показатели уровня селена были ниже нормы и практически одинаковыми (0,38±0,02 мкг/кг). Таким образом, можно предположить о недостаточности обеспеченности селеном жителей г. Харькова. При этом средние уровни селена при диффузной и диффузно-очаговой форме аутоиммунного тиреоидита практически не отличались и составляли 0,35 и 0,4 мкг/кг соответственно.

Однако на фоне аутоиммунного тиреоидита была достоверно более высокой частота повышения уровня кадмия. Концентрация кадмия составляла >0,25 мкг/кг у 40% женщин с аутоиммунным тиреоидитом и у 6,7% участниц группы контроля, а средний показатель концентрации кадмия 0,28 и 0,14 мкг/кг соответственно.

Следует отметить, что при анализе в подгруппах с диффузной и диффузно-очаговой формой аутоиммунного тиреоидита были выявлены существенные отличия. Наличие очаговой патологии щитовидной железы у женщин с аутоиммунным тиреоидитом сопровождалось достоверным повышением содержания кадмия в волосах по сравнению с таковым в группе с его диффузной формой (0,41 vs 0,19 мкг/кг; p<0,05). У женщин с диффузной патологией щитовидной железы этот показатель оказался в пределах нормы, хотя несколько превышал данные контрольной группы (0,19±0,03 vs 0,14±0,03 мкг/кг).

Результаты исследования позволяют сделать предварительный вывод, что г. Харьков является территорией с недостаточной обеспеченностью селеном, и обосновывают необходимость проведения расширенных исследований в масштабах города и области. На фоне дефицита селена имеет место повышение уровня кадмия у больных аутоиммунным тиреоидитом и диффузно-очаговыми изменениями щитовидной железы. С учетом данных об антагонизме в организме селена и кадмия коррекция уровня селена может быть использована в комплексных мероприятиях по профилактике патологии щитовидной железы.

Подготовил Вячеслав Килимчук





**Важливий
компонент
антиоксидантної
системи організму**

**Нормалізує роботу
щитоподібної
залози**

**Чинить
протизапальну дію**

**Впливає
на метаболізм
ракових клітин**

**Стимулює
механізм
відновлення ДНК**

**Сприяє
виведенню
з організму
важких металів**

**Має
імунomodulatory дію**

Цефасель

Джерело життєвих сил



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад лікарського засобу: діюча речовина: натрію селеніт; 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,333 мг натрію селеніту пентагідрату (відповідає 100 мкг селену); 1 таблетка Цефасель 300 мкг містить 0,999 мг натрію селеніту пентагідрату (відповідає 300 мкг селену); допоміжні речовини: повідон, маніт (Е 421), сахароза, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Інші мінеральні добавки. Селен, натрію селеніт. Код АТС А12С Е02. Селен є одним із найважливіших мікроелементів. У плазмі крові людини селен зв'язується з глутатіонпероксидазою і селен-транспортуючим протеїном, відомим як селенопротеїн Р, у формі амінокислоти – селеноцистеїну. Селеномісна глутатіонпероксидаза є компонентом антиоксидантної захисної системи клітин. Відома зворотна залежність між рівнем селену в крові та імовірністю виявлення серцево-судинних захворювань (серцевої міопатії, артеріосклерозу, інфаркту міокарда), а також онкологічних захворювань. У пацієнтів із нирковою недостатністю і шлунково-кишковими захворюваннями відзначається знижений рівень селену у плазмі крові. При прийомі внутрішньо селеніт натрію всмоктується переважно у дванадцятипалій кишці. У крові селен поглинається еритроцитами і відновлюється ферментами до селеноводню. Селеноводень є центральним накопичувачем селену для виведення з організму і для вступу до специфічного зв'язу з селенопротеїнами. Надлишковий селеноводень метаболізується через метилселенол і диметилселенід в іони триметилселену – основного продукту екскреції. Загальна кількість селену в організмі людини – від 4 до 20 мг. Виведення селену з організму людини залежить від вживаної дози та від його рівня в організмі. Селен виводиться з калом, сечею, а також через легені у формі іонів триметилселену та інших метаболітів. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що виникає у випадках порушень травлення/мальабсорбції та недостатнього харчування (наприклад, загальне парентеральне харчування) та не може бути компенсований за допомогою їжі. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Особливі застереження. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози, цукрозо-ізомальтазна недостатність, не слід приймати цей препарат. Якщо пацієнт забув прийняти чергову дозу, необхідно продовжувати прийом відповідно до рекомендацій і не слід приймати подвійну дозу для компенсації пропущеної. Навіть після тривалого застосування препарату не розвивається звикання та синдром відміни. Застосування у період вагітності або годування груддю. Якщо препарат приймати відповідно до рекомендацій, немає обмежень щодо його застосування у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Не впливає. Діти. Селен не протипоказаний дітям, але у даній лікарській формі не слід застосовувати дітям. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Якщо не призначено інакше, доза становить 100 мкг селену на добу. Ця доза може бути збільшена на короткий термін до 300 мкг селену. Лікування необхідно продовжувати до нормалізації рівня селену у плазмі крові 80-120 нг/мл, у крові – 100-140 нг/кг. Передозування. Симптомами гострого передозування можуть бути запалення рота, втомированість, нудота, діарея і біль в абдомінальній ділянці. У разі хронічного передозування відзначаються порушення росту нігтів і волосся, а також периферичні полінейропатії. У випадках гострого передозування слід промити шлунок та провести симптоматичну терапію. У випадках хронічного передозування слід зменшити дозу препарату. Побічні ефекти. Можливі реакції підвищеної чутливості. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Слід уникати прийому препарату Цефасель з аскорбіновою кислотою, оскільки це призводить до зменшення біодоступності селену.

Р.п.: №UA/8891/01/02 від 28.10.13 до 28.10.18.



З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Немедикаментозные методы лечения СД 2 типа: недооцененные возможности или неоправданные усилия?

Долгое время диетотерапия была единственным, а позже – основным методом лечения сахарного диабета (СД) 2 типа. Но в последние десятилетия на первый план вышли медикаментозные средства, понемногу заставляя врачей и пациентов забывать о так называемой модификации образа жизни. Действительно, современные сахароснижающие препараты позволяют успешно контролировать уровень глюкозы крови у большинства больных. Нужны ли в таком случае диета, физические нагрузки и другие немедикаментозные вмешательства? Помочь разобраться в этом вопросе мы попросили главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «Эндокринология», члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

? Какую роль играет модификация образа жизни в лечении СД 2 типа? Можно ли с ее помощью контролировать диабет?

– Еще в конце прошлого столетия, после завершения исследования UKPDS, стало понятно, что контролировать СД 2 типа с помощью только диетотерапии у большинства больных невозможно. Напомню, что в этом масштабном и, наверное, наиболее известном диабетологическом исследовании принимали участие 2520 тыс. пациентов с недавно выявленным СД 2 типа, которых рандомизировали в группы диетотерапии и фармакотерапии. В группе медикаментозного лечения (хлорпропамид, глибенкламид или инсулин) удалось достичь выраженного снижения как уровня глюкозы крови натощак (7,7; 7,6; 7,4 и 9,0 ммоль/л соответственно; $p < 0,001$), так и гликозилированного гемоглобина – HbA_{1c} (6,8; 6,9; 7,0 и 7,6% соответственно; $p < 0,001$). В подгруппе пациентов с ожирением метформин продемонстрировал похожие результаты. Еще более важен тот факт, что в группе диетотерапии была значительно выше частота микрососудистых осложнений диабета. Поэтому в настоящее время диетотерапия не рекомендована как самостоятельный метод лечения СД 2 типа. Даже у лиц с недавно выявленным заболеванием терапию следует начинать с медикаментозных средств, в первую очередь метформина. Врач может сделать исключение для некоторых пациентов с незначительным повышением уровня глюкозы крови, отсутствием хронических осложнений диабета и высокой мотивацией. Но попытка достичь контроля с помощью только диеты и физической нагрузки не должна быть продолжительной. Если в течение 3-6 мес целевой уровень HbA_{1c} не достигнут, следует назначить медикаментозную терапию.

Однако такими мероприятиями по модификации образа жизни, как диетотерапия и физическая активность, не стоит пренебрегать даже в тех случаях, когда медикаментозное лечение позволяет хорошо контролировать уровень гликемии. Ведь в основе развития большинства случаев СД 2 типа лежит ожирение, которое, как известно, ассоциируется с инсулинорезистентностью. Ожирение и инсулинорезистентность способствуют не только развитию, но и прогрессированию СД 2 типа, повышают риск сердечнососудистых осложнений и смерти. Снижение массы тела помогает в той или иной степени восстановить чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшить контроль диабета и сократить потребность в сахароснижающих средствах. Выраженного эффекта от снижения веса можно ожидать только на ранних стадиях заболевания, когда наибольший вклад в повышение уровня глюкозы вносит инсулинорезистентность. В дальнейшем происходит прогрессивное уменьшение количества функционирующих β -клеток (вследствие глюкозо-, липотоксичности и других факторов), которое, увы, нельзя компенсировать снижением массы тела.

Следует учитывать и тот факт, что ожирение, прежде всего абдоминальное, ассоциируется не только с инсулинорезистентностью, но также с нарушениями липидного обмена, артериальной гипертензией, повышением экспрессии провоспалительных цитокинов и протромботических факторов. Таким образом, благодаря снижению веса появляется возможность лучше контролировать и другие факторы риска, не менее значимые по влиянию на общий прогноз при СД 2 типа, чем гипергликемия.

Нормализовать же массу тела можно с помощью диеты и увеличения физической активности.

? Есть ли научные доказательства того, что диета и физические нагрузки эффективны при СД 2 типа?

– Это зависит от того, что подразумевать под эффективностью. Неоднократно были показаны положительные эффекты диетотерапии и физических упражнений на контроль массы тела, гликемии, артериального давления и других показателей, однако убедительных доказательств влияния на жесткие конечные точки, в частности частоту сердечнососудистых событий и смертность, пока нет. Впрочем, как нет и надежных доказательств обратного.

В прошлом году были представлены результаты длительного масштабного исследования Look AHEAD, которое было посвящено изучению долгосрочного влияния интенсивной программы по модификации образа жизни, направленной на снижение массы тела у больных СД 2 типа, на клинически значимые исходы и, прежде всего, на риск развития сердечнососудистых событий. В исследовании приняли участие 5145 пациентов с СД 2 типа и исходным индексом массы тела (ИМТ) >35 кг/м² (ожирение 2-3 степени). Они были рандомизированы на две группы:

- интенсивной модификации образа жизни, включавшей низкокалорийную диету (1200-1800 ккал/сут) и физические упражнения ≥ 175 мин в неделю, направленные на снижение веса;
- традиционной терапии.

В группе интенсивной модификации образа жизни было достигнуто уменьшение массы тела на 8,6% за первый год по сравнению с 0,7% в контрольной группе. К концу исследования данный показатель составил 6 и 3,5% соответственно, разница между группами была статистически достоверной. В ходе исследования у части пациентов основной группы отмечался некоторый прирост массы тела после значительного уменьшения в первый год, однако снижение веса на $\geq 5\%$ от исходного поддерживалось у всех участников исследования в течение 11 лет наблюдения.

К сожалению, данное испытание было завершено досрочно, поскольку за 11 лет так и не было отмечено различий между группами в отношении первичной конечной точки –

частоты развития сердечнососудистых событий (смерть от сердечнососудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу стенокардии). Возможно, причина отсутствия различий кроется в более интенсивной медикаментозной коррекции факторов сердечнососудистого риска в контрольной группе. Так, частота применения антигипертензивных препаратов, статинов и инсулина была достоверно выше в группе контроля. Несмотря на то что снижения сердечнососудистой заболеваемости и смертности достичь не удалось, уменьшение массы тела на фоне диеты и физических упражнений в этом исследовании обеспечило ряд положительных эффектов: снижение уровня HbA_{1c} и артериального давления, сокращение потребности в некоторых лекарственных средствах, уменьшение частоты недержания мочи, проявлений синдрома обструктивного апноэ сна, депрессии, повышение качества жизни, физической активности, улучшение общего состояния здоровья.

? Какая диета рекомендуется больным СД 2 типа?

– У пациентов с СД 2 типа и ожирением основным принципом диетотерапии считается сокращение суточного калоража на 400-600 ккал/сут с целью обеспечить преобладание расхода энергии над ее поступлением. Полезными также являются рекомендации по дробному питанию (3-4 раза в сутки, маленькими порциями), ограничение вечернего приема пищи, сокращение количества легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров в рационе. Следует отдавать предпочтение углеводам из овощей, фруктов, цельных злаков, включать в рацион питания достаточное количество клетчатки и сводить к минимуму употребление рафинированных продуктов и сахара. Рекомендации по здоровому питанию желательны соблюдать всем членам семьи.

Что касается выбора конкретного пищевого режима, то эффективность показали и низкоуглеводные, и низкожировые диеты, и диета с низким углеводным индексом, поскольку любая из них так или иначе подразумевает ограничение калоража. В последней редакции руководства Американской диабетической ассоциации (ADA-2014), дополненной новым разделом по питанию пациентов с диабетом, рекомендован индивидуальный подход в вопросах диетотерапии в связи с отсутствием надежных данных о преимуществах какой-либо из существующих сегодня диет. Желательно учитывать пищевые предпочтения пациента (это может отразиться на приверженности к диетотерапии), принимать во внимание религиозные, культурные, экономические факторы.

Хорошим вариантом является средиземноморская диета, для которой характерно высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот, антиоксидантов и низкое содержание насыщенных жиров. Рацион жителей регионов Южной Европы состоит



Б.Н. Маньковский

преимущественно из рыбы, белого мяса, оливкового масла, фруктов, овощей, бобовых, характеризуется незначительным содержанием красного мяса и животных жиров, умеренным употреблением красного вина во время еды. Есть данные о том, что такой режим питания может оказывать положительное влияние на жесткие конечные точки. Так, исследование Estruch R. et al. (2013) было посвящено оценке эффективности средиземноморской диеты по сравнению с диетой с низким содержанием жиров у пациентов высокого сердечнососудистого риска, половина из которых имели СД 2 типа. Через 5 лет наблюдения исследование было досрочно прекращено, поскольку было доказано, что средиземноморская диета снижает риск развития сердечнососудистых заболеваний на 30% по сравнению с диетой с низким содержанием жиров.

У пациентов с СД 2 типа и нормальной/сниженной массой тела не нужно сокращать суточный калораж, однако важен контроль потребления углеводов – как их количества, так и качественного состава.

Рекомендация по потреблению соли у больных СД 2 типа соответствует таковой в общей популяции: <2300 мг/сут для общей когорты больных СД и еще меньше для лиц с СД и артериальной гипертензией.

? Многим ли пациентам удается снизить массу тела с помощью диеты?

– К сожалению, четко придерживается рекомендаций по питанию лишь небольшая часть пациентов и, соответственно, достичь существенного снижения массы тела удается немногим. Причиной этого является как недостаточное внимание к данной проблеме, так и психологические препятствия. Для успешной модификации пищевого поведения больных СД необходимы их обучение, регулярный мониторинг массы тела и рациона с помощью дневника питания, а также психологическая поддержка, причем не только со стороны врача, но также в формате психотерапии и групп поддержки пациентов.

? Какую роль играют психологи в ведении пациентов с СД 2 типа? Какова ситуация в Украине с оказанием психологической помощи этой категории больных?

– Обучение, социальная реабилитация и психологическая поддержка – важные компоненты успешного лечения СД 2 типа. Давно установлено, что СД оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни человека, а психологические проблемы, в свою очередь, усложняют контроль заболевания и ухудшают прогноз.

С 2001 г. при поддержке Международной диабетической федерации (IDF) проводится масштабное международное исследование социально-психологических аспектов жизни с диабетом. В рамках программы DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs – англ. «Диабет: отношение, желания, нужды») организуются широкомасштабные опросы людей с диабетом, их семей, медицинского персонала и широкого круга специалистов

здравоохранения, имеющих отношение к лечению диабета. Выяснилось, что терапия диабета с ориентацией исключительно на достижение медицинских целей характеризуется серьезными недостатками. Основная причина того, почему более половины людей с диабетом не достигают оптимальных результатов лечения, кроется в игнорировании психосоциального влияния заболевания на пациентов. Исследование выявило необходимость нового подхода к лечению СД, который предполагает ориентацию на качество жизни человека, а не только на показатели гликемии, диету и физическую нагрузку. Поддержка членов семьи, коллег и друзей так же важна в лечении диабета, как и прием лекарственных препаратов. Хотя это же исследование показало, что чрезмерная поддержка со стороны близких и друзей, а также постоянное вмешательство в жизнь человека с диабетом также могут оказывать негативный эффект.

Недавно были представлены результаты нового исследования DAWN2™, в котором принимали участие более 8,5 тыс. больных СД (1368 — с СД 1 типа, 7228 — с СД 2 типа) из 17 стран мира, а также члены их семей и медицинские работники. Около половины пациентов сообщили, что диабет оказывает негативное влияние на их эмоциональное состояние. У 14% опрошенных лиц оно было нарушено в такой степени, что позволяло говорить о наличии депрессии. Было показано, что 19,2% лиц с СД сталкиваются с проблемой дискриминации на почве заболевания. Этот показатель в разных странах варьировал от 11,1 до 30,1%. И наконец, исследование DAWN2™ подтвердило, что участие лиц с диабетом в специальных образовательных программах способствует улучшению самоконтроля и повышению качества их жизни.

В нидерландском исследовании F. Rutters et al. (2013) было показано, что психологические стрессы приводят к повышению смертности больных СД. В нем приняли участие 2385 пациентов, из которых за 20-летний период наблюдения умерли 834 человека (35%), в том числе 239 (28,6%) вследствие кардиоваскулярной патологии и 235 (28,2%) по причине рака.

Относительный риск смерти в подгруппах больных с разным количеством серьезных стрессовых ситуаций в жизни составил: 1 событие — 0,92 (95% ДИ 0,75-1,11), 2 события — 1,29 (95% ДИ 0,83-1,25), 3 события — 1,29 (95% ДИ 1,01-1,65), ≥4 события — 1,51 (95% ДИ 1,15-1,99).

Не вызывает сомнений и негативное влияние на контроль диабета психологических проблем. Неспособность или нежелание уделять внимание лечению СД вследствие психологических особенностей и/или психического состояния приводит к нарушениям режима лечения, питания, физических нагрузок и самоконтроля, приводя к ухудшению гликемического контроля и развитию осложнений. Ухудшение течения СД в свою очередь усугубляет депрессию и еще больше снижает мотивацию. Так замыкается порочный круг, разорвать который можно только с включением в комплексную программу ведения пациентов психологической помощи.

К сожалению, в нашей стране этому аспекту лечения уделяется недостаточно внимания. Штатные клинические психологи есть лишь при некоторых лечебных учреждениях. Часть больных получает психологическую поддержку в школах диабета, однако они не в состоянии предоставить консультацию всем в ней нуждающимся. Сложной является ситуация с оказанием помощи пациентам с серьезными психологическими нарушениями, в частности с тяжелой депрессией на фоне основного заболевания. У многих больных назначение консультации психиатра вызывает настороженность или даже негативную реакцию из-за такого неблагоприятного общественного явления

в нашей стране, как стигматизация. Поэтому данная проблема требует серьезного комплексного решения.

? Какие рекомендации следует давать пациентам с СД 2 типа по физической активности?

— В соответствии с современными рекомендациями важным компонентом программы по нормализации массы тела у лиц с ожирением является физическая активность, которая, как правило, дополняет диетотерапию. Режим физической активности для пациента с СД врач выбирает с учетом возраста, наличия осложнений и сопутствующей патологии. Значительная физическая нагрузка противопоказана при сердечной и дыхательной недостаточности, анемии, острых инфекционных заболеваниях, СД в стадии декомпенсации.

Оптимальным видом физической активности считается ходьба, которая должна быть регулярной, умеренной интенсивности, ежедневной. Следует начинать с 10 мин в день, постепенно увеличивая продолжительность занятий до 30-40 мин, с включением коротких (10-15 мин) эпизодов быстрой ходьбы. Если позволяет общее состояние здоровья пациента, можно рекомендовать и более интенсивные аэробные физические нагрузки — бег, плавание, лыжные прогулки, езду на велосипеде. В целом физическим нагрузкам рекомендуется уделять примерно 60 мин ежедневно. Полезная рекомендация — ежедневно подниматься по лестнице, а не на лифте.

Физические нагрузки полезны также пациентам с СД 2 типа и нормальной массой тела, поскольку независимо от динамики веса они улучшают функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и снижают инсулинорезистентность.

? Какие перспективы в лечении СД 2 типа открывает бариатрическая хирургия?

— У пациентов с СД 2 типа и морбидным ожирением эффективным методом лечения являются бариатрические операции. Они позволяют достичь существенного снижения массы тела и частоты связанных с ожирением осложнений, в некоторых случаях способствуют ремиссии СД 2 типа и существенному улучшению его течения. Бариатрические операции выполняются в развитых странах мира достаточно давно, поэтому уже есть возможность оценить их долгосрочные эффекты.

Как и в случае снижения массы тела нехирургическим путем, рассчитывать на значительный эффект вмешательства можно только на начальных стадиях СД 2 типа. Результаты опубликованного в прошлом году 15-летнего исследования Swedish Obese Subjects показали, что вероятность достижения ремиссии СД 2 типа зависит от длительности заболевания на момент проведения операции. Так, среди пациентов, прооперированных в первые 3 года после выявления СД 2 типа, ремиссии достигли 47%. Если же операция проводилась при более продолжительном анамнезе диабета, частота ремиссии составляла всего 9%.

? Необходим ли пациентам с СД 2 типа дополнительный прием каких-либо витаминов или микроэлементов? Существуют ли эффективные фитопрепараты для лечения этого заболевания?

— Убедительных доказательств в пользу рутинного применения каких-либо биологически активных добавок (витаминов, микроэлементов, антиоксидантов), лекарственных трав или нетрадиционных методов лечения при СД в настоящее время нет. Кроме того, при их использовании возможны побочные эффекты и нежелательные взаимодействия с другими препаратами.

Подготовила **Наталья Мищенко**



ПРЕС-РЕЛІЗ

SANOFI



Всесвітній день боротьби з діабетом в Україні: спільні дії у відповідь на глобальний виклик

м. Київ, 14 листопада 2014 р. — Санофі в Україні, провідна компанія в галузі охорони здоров'я, лікування цукрового діабету та турботи про людей із цим захворюванням, підтримала низку заходів, присвячених Всесвітньому дню боротьби з діабетом.

Зокрема, Санофі в Україні надала підтримку Міжнародній діабетичній асоціації України у проведенні соціально-орієнтованого заходу, в рамках якого 11 листопада в Українському домі у Києві усім бажаючим надавалася можливість виміряти рівень глюкози крові та глікованого гемоглобіну, перевірити артеріальний тиск, отримати консультації спеціалістів, відвідати навчальні семінари та міжнародну спеціалізовану виставку.

Традиційно у співпраці зі своїм довгостроковим партнером — Українською діабетичною федерацією — Санофі в Україні підтримала зовнішню інформаційну кампанію, яка була реалізована 13-14 листопада у Києві, а також сприяла створенню спеціальної сторінки в соціальній мережі Facebook «Живи здорово з діабетом», щоб привернути максимальну увагу суспільства до проблеми діабету і способів профілактики цього захворювання.

Згідно з останніми оцінками, 382 млн осіб на планеті живуть з діабетом. До 2035 р. їхня кількість становитиме 592 млн чоловік¹. За офіційними даними², 1 380 047 людей із цим захворюванням зареєстровано в Україні, і ця цифра невпинно зростає. Окрім того, кількість українців із недіагнованим діабетом в 3-4 рази перевищує кількість зареєстрованих хворих.

Залишаючись надійним партнером для спеціалістів у галузі охорони здоров'я, державних органів і пацієнтів, Санофі в Україні попри складну ситуацію в країні цього року реалізувала всі свої традиційні заходи для підтримки українців з діабетом — як дітей, так і дорослих. Це Всеукраїнський конкурс дитячого малюнка серед дітей з діабетом, їхній відпочинок та реабілітація у спеціалізованому санаторії «Березовий гай» (м. Миргород), а також підтримка шкіл медико-соціальної адаптації для дорослих і дітей з діабетом. Але компанії вдалося піти ще далі: було розпочато інформаційний проект Санофі в Україні «Перші кроки з діабетом» для допомоги і підтримки дітей шкільного віку, у яких нещодавно діагностували це захворювання. В рамках проекту батьки дітей із діабетом можуть роздрукувати інфографіки з практичними порадами, які опубліковані на сторінці Facebook «Конкурс дитячого малюнка серед дітей з діабетом», і передати їх вчителям та шкільним медсестрам, а також взяти участь у конкурсі, який розпочався 10 листопада.

Жан-Поль Шоєр, Генеральний директор Санофі в Україні та Білорусі: «У Всесвітній день боротьби з діабетом увага всієї планети, у тому числі України, зосереджена на проблемах діабету, його профілактики та ефективного контролю. Санофі вже протягом більш ніж 90 років надає допомогу людям з діабетом та має великий досвід у забезпеченні ефективного лікування цього захворювання. Кожен співробітник Санофі щодня докладає максимум зусиль та робить свій внесок у покращення якості життя людей, які мають діабет, адже усім відомо, що лише самих ліків недостатньо для того, аби побороти цю хворобу. Підтримка, навчання та інформація відіграють надзвичайно важливу роль. Саме тому Санофі в Україні проводить та підтримує заходи, що спрямовані на підвищення рівня обізнаності про діабет, способи його профілактики та контролю. Ми об'єднуємо зусилля з нашими партнерами — пацієнтськими організаціями, такими як Міжнародна діабетична асоціація України та Українська діабетична федерація, адже ми цілковито переконані, що тільки разом можемо перемогти діабет».

Людмила Петренко, Президент Міжнародної діабетичної асоціації України: «Поінформованість є одним з найбільш важливих компонентів у боротьбі з діабетом і зменшенні кількості випадків захворювання. Кожен повинен знати про профілактику цукрового діабету і про те, що при належному лікуванні ця хвороба не є перешкодою для повноцінного життя. Пацієнти мають навчатися ефективно контролювати свою хворобу і навчати своїх родичів тому, як можна підтримати їх у повсякденному житті. За сприяння Санофі ми звертаємо увагу на ці важливі питання, тим самим покращуючи життя людей з діабетом».

Валентина Очеретенко, Голова правління Спільки захисту прав пацієнтів «Здоров'я нації», голова ради Української діабетичної федерації: «Завдяки співпраці з нашими довгостроковими партнерами, такими як Санофі в Україні, ми допомагаємо людям захистити свої права і потурбуватися про своє здоров'я, маємо можливість поширювати важливу інформацію про діабет і його контроль. Ми вдячні Санофі в Україні за глибоке розуміння потреб пацієнтів та постійну допомогу нам у підтримці людей з діабетом в їхньому повсякденному житті».

Про Санофі

Санофі, глобальний лідер у сфері охорони здоров'я, відкриває, розробляє і постачає терапевтичні рішення, орієнтовані на потреби пацієнтів. У сфері охорони здоров'я Санофі спеціалізується на семи платформах зростання: рішення для діабету, вакцини для людей, інноваційні препарати, турбота про здоров'я споживачів, ринки, що розвиваються, ветеринарія і новий Джензайм. Санофі зареєстрована на фондових біржах в Парижі (EURONEXT: SAN) та Нью-Йорку (NYSE: SNY).

Контакти для отримання додаткової інформації:

Людмила Бабич, Директор з корпоративних комунікацій Санофі в Україні і Білорусі
Тел: + 38 044 354 20 00. E-mail: lyudmyla.babych@sanofi.com

¹ IDF Diabetes Atlas

² За даними МОЗ: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20141104_b.html

Дієта для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є захворюванням, виникнення та прогресування якого пов'язане з нездоровим способом життя, зокрема з нездоровим харчуванням. Тому збалансована здорова дієта, що одночасно сприятиме нормалізації маси тіла пацієнта, є незамінною складовою комплексного лікування для компенсації діабету та попередження розвитку його ускладнень.



О.В. Швець

Корекція харчових звичок пацієнта та дотримання дієти є головною метою поведінкових змін, які необхідні для ефективного лікування діабету. Розуміння лікарем і пацієнтом основних принципів лікувального харчування є запорукою поступового наближення до головної мети — досягнення якості та тривалості життя хворого з діабетом, співставних із такими в осіб без цього захворювання.

Варто визнати, що комплаєнс стосовно рекомендацій із здорового харчування та фізичної активності у діабетиків залишається незадовільним. В одному з досліджень частота невиконання рекомендацій щодо дотримання дієти становила 62% і 85% — щодо фізичної активності (Hernandez-Ronquillo et al., 2003).

Чому більшості хворих не виконують лікарських настанов? Напевно, є кілька причин: складність дотримання рекомендацій, які пов'язані з підрахунком кількості калорій або окремих нутрієнтів, обмеження задоволення від споживання їжі, необхідність витратити більше часу на приготування страв тощо. Однак лікарі мають і надалі докладати максимальних зусиль для пошуку необхідної мотивації та співпрацювати з пацієнтом для досягнення проміжних і головних цілей дієто-терапії. Серед перших можна визначити такі завдання, як покращення сну, зменшення маси тіла та підвищення толерантності до фізичного навантаження.

Належний комплаєнс щодо дотримання дієтичних рекомендацій є однією з ключових складових контролю глікемії при діабеті 2 типу. Водночас зменшення ваги може значно покращити толерантність до глюкози або навіть повністю відновити чутливість до інсуліну (Wing et al., 1994).

Персоналізована дієта для пацієнта з діабетом 2 типу

Вислів «підбирається або призначається індивідуально» став своєрідним кліше не тільки щодо лікувального харчування, а й стосовно інших способів терапії. Часто є незрозумілим, що це означає і як це здійснити на практиці. Для персоналізації дієти насамперед слід визначити вихідні дані — стан харчування хворого та його харчові уподобання і звички.

Харчовий статус людини оцінюють на підставі таких показників:

- індекс маси тіла (ІМТ);
- окружність талії;
- рівень глікемії;
- рівень загального холестерину, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВП) та тригліцеридів.

Для вивчення харчових уподобань необхідно попросити пацієнта відтворити власний раціон за останні 24-48 год. З цією метою можна використовувати просту

Таблиця 1. Відтворення дієти пацієнта за 24 год		
Типовий раціон харчування за _____ дата; _____ день тижня _____		
Час	Кількість спожитої їжі та напоїв	Детальний опис продуктів харчування та напоїв, особливостей їх кулінарної обробки
08.00		
11.30		
14.30		
18.30		
20.00		
Прийом лікарських засобів і дієтичних добавок		

таблицю, до якої хворий власноруч вносить час вживання, опис спожитих продуктів харчування та напоїв, а також їх кількість (табл. 1).

Аналіз набору продуктів та напоїв, кількостей і часу їх вживання дозволяє сформувати перше враження про особливості харчування хворого та запропонувати зміни, які необхідні й будуть ефективними саме у цього пацієнта.

Дієта та фізична активність є незамінними й інтегральними складовими комплексного лікування пацієнта з діабетом 2 типу. У разі застосування лише фармакотерапії досить проблематичним є досягнення контролю над ключовими показниками: глікемією, рівнем артеріального тиску, масою тіла та вмістом ліпідів у крові. І навпаки, використання ефективної комплексної програми ведення пацієнтів із вперше встановленим діагнозом дозволяє знизити рівень глікозильованого гемоглобіну на 2% (Andrews et al., 2011).

Плідна співпраця лікаря з пацієнтом щодо змін у харчуванні має спрямовуватися на такі ключові аспекти:

- споживання такої кількості калорій, яка відповідає витратам енергії;
- підтримання нормальної маси тіла та збільшення фізичної активності;
- постійне споживання стабільної кількості вуглеводів під час основних прийомів їжі та перекусів;
- склад харчових продуктів;
- режим харчування;
- рекомендовані кількості споживання окремих продуктів.

Серед цих аспектів важко виділити універсально пріоритетні. Водночас склад продуктів та час прийому їжі мають велике значення для попередження значних коливань рівня глюкози у крові пацієнтів, які отримують інсулін або інші цукрознижувальні препарати.

Споживання калорій

Цукровий діабет 2 типу часто виникає на фоні метаболічного синдрому. Тому відновлення балансу надходження/витрат калорій є актуальним, і при цьому слід враховувати такі персональні особливості пацієнта:

- актуальна маса тіла та її відношення до бажаної ваги;
- історія зміни маси тіла;
- розподіл жирової тканини та окружність талії;
- ступінь розвитку м'язової маси;
- спадковість;
- рівень глікозильованого гемоглобіну.

Якщо маса тіла пацієнта протягом останніх років є наближеною до нормальних показників ІМТ, то споживання калорій можна вважати адекватним. У хворих з надмірною вагою та ожирінням основою комплексного лікування діабету 2 типу має бути гіпокалорійна дієта. Обмеження надходження енергії (калорій) досить швидко здатне сприяти зменшенню вмісту глюкози у крові навіть ще до втрати маси тіла (Wing et al., 1994).

Оцінка потреби в енергії

Для визначення адекватної калорійності щоденної дієти у пацієнтів із ЦД 2 типу існують різноманітні підходи з використанням інструментальних досліджень і формул різної складності. Згідно із сучасними рекомендаціями ВООЗ та Інституту медицини (США) потреби в енергії визначаються з урахуванням віку, статі, маси тіла, зросту й рівня фізичної активності людини (табл. 2).

Приблизна оцінка добової калорійності, необхідної для підтримання стабільної нормальної ваги, може виглядати так (Dasgupta et al., 2006):

Таблиця 2. Алгоритм визначення енергетичних потреб	
Крок I: Визначення рівня основного обміну	
Чоловік віком від 18 до 30 років = $(0,0630 \times \text{маса тіла у кг} + 2,8957) \times 240$ ккал/добу	
Чоловік віком від 31 до 60 років = $(0,0484 \times \text{маса тіла у кг} + 3,6534) \times 240$ ккал/добу	
Жінка віком від 18 до 30 років = $(0,0621 \times \text{маса тіла у кг} + 2,0357) \times 240$ ккал/добу	
Жінка віком від 31 до 60 років = $(0,0342 \times \text{маса тіла у кг} + 3,5377) \times 240$ ккал/добу	
Крок II: Визначення фактора фізичної активності	
Низька (малорухливий спосіб життя, навантаження <30 хв на день) – 1,3	
Середній (помірні регулярні навантаження – 30-60 хв на день) – 1,5	
Висока (інтенсивні регулярні навантаження або фізична робота >60 хв на день) – 1,7	
Крок III: Оцінка загальних енергетичних витрат	
Загальні енергетичні витрати = Рівень основного обміну $\times$ фактор активності	

- чоловіки та жінки з високою фізичною активністю — 33 ккал/кг маси тіла на добу;
- більшість жінок, чоловіки з мінімальною фізичною активністю, дорослі після 55-річного віку — 29 ккал/кг;
- жінки з мінімальними фізичними навантаженнями, дорослі з ожирінням — 22 ккал/кг;
- вагітні, жінки в період лактації — 33-35 ккал/кг.

Безумовно, більшість пацієнтів не мають потреби в ретельному підрахунку кожної спожитої калорії та визначенні їх співвідношення з отриманими під час обчислень цифрами. Водночас небагато хворих бажать витратити на це час. Тому найбільш раціональним підходом для оцінки адекватності енергетичної щільності дієти є регулярне зважування та підрахунок ІМТ. Цей нескладний показник визначається за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{вага, кг} : \text{зріст у квадраті, м}^2$$

Нормальний ІМТ становить 18,5-24,9 кг/м². Відповідно, його збільшення >25 кг/м² або зменшення <18,5 кг/м² потребує адекватної корекції калорійності щоденної дієти.

Підтримання нормальної маси тіла та збільшення фізичної активності

Мотивування пацієнтів до зміни способу життя для нормалізації ваги є запорукою ефективного контролю глікемії та попередження ускладнень діабету. Зменшення надмірної маси тіла дозволяє коригувати два основні метаболічні фактори діабету 2 типу: інсулінорезистентність і порушену секрецію інсуліну (Henry et al., 1985).

Навіть якщо хворий на діабет не досягне ідеальної для себе ваги шляхом обмеження кількості спожитих калорій та збільшення фізичної активності, втрата 5-10% від вихідної маси тіла сприятиме суттєвому покращенню біохімічних і гемодинамічних показників (Pasanisi et al., 2001).

Мета програми зі зменшення маси тіла

Початкові рекомендації щодо схуднення та збільшення фізичної активності передбачають втрату до 10% вихідної ваги та 30 хв фізичної активності майже щодня протягом тижня. Після досягнення цих перших цілей слід розглянути вплив зменшення маси тіла на контроль глікемії та узгодити з пацієнтом подальші завдання. В окремих дослідженнях було продемонстровано, що пацієнти з діабетом взагалі важче втрачають

вагу, і особливо це стосується хворих, які отримують інсулін (Pi-Sunyer, Blackburn et al., 2007).

На підставі вихідного рівня глікемії натще можна визначити ступінь необхідної втрати маси тіла для досягнення оптимального контролю. В одному емпіричному дослідженні втрата ваги, необхідна для нормалізації рівня глюкози натще, становила 10 кг (16% від вихідної маси тіла) при рівні глікемії від 6 до 8 ммоль/л. У разі більш високого початкового показника глікемії – від 12 до 14 ммоль/л – необхідна більш значна втрата маси тіла – 22 кг, тобто 35% від вихідної ваги (UK Prospective Diabetes Study 7, 1990).

Стратегії зі зменшення надмірної ваги

Обов'язковою основою таких стратегій є гіпокалорійна дієта з дефіцитом ≥ 500 ккал/добу. Такий підхід забезпечує поступове зниження ваги приблизно на 500 г на тиждень. Більш швидкого темпу зниження надмірної ваги можна досягти за допомогою ультрагіпокалорійних дієт із зменшенням надходження калорій до 1200 ккал і нижче. Значне обмеження надходження енергії створює умови для формування дефіциту певних нутрієнтів. Тому в таких випадках доцільно консультувати пацієнтів спільно з дієтологом.

На рисунку 1 наведено основні стратегії із зменшення надмірної ваги та дані щодо їх потенційної ефективності.

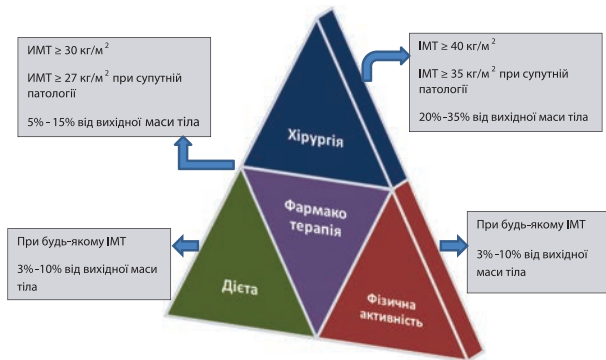


Рис. 1. Стратегії зі зменшення надмірної ваги та їх потенційна ефективність

Сьогодні з метою корекції надмірної ваги та лікування ожиріння використовують десятки різноманітних дієтичних підходів. Але їх ефективність полягає в одному – людина має дотримуватися рівня споживання калорій, який є нижчим за їх витрати. Це було доведено результатами метааналізу 48 рандомізованих досліджень (загальна кількість учасників – 7286). В огляді порівнювалися дані, отримані у пацієнтів, які дотримувалися дієти з різним вмістом макронутрієнтів (низькоуглеводної, низькожирової та високобілкової) із відсутністю дієтичних втручань (контрольна група) (Johnston et al., 2014). Усі варіанти досліджених дієт зумовлювали достовірну втрату ваги (6–8 кг протягом 6 міс) порівняно з контрольною групою. Через 12 міс спостереження втрата маси тіла становила на 1–2 кг менше порівняно з результатом, продемонстрованим через півроку. Різниця у втраті ваги на тлі дотримання різних варіантів дієт була статистично недостовірною.

Заміна страв

Комбінація гіпокалорійної дієти з уживанням продуктів із високою харчовою цінністю та фіксованою калорійністю замість традиційних страв може суттєво покращити ефективність втручань з метою корекції надмірної ваги та лікування ожиріння.

Використання готових харчових продуктів із фіксованою калорійністю порівняно із звичайною гіпокалорійною дієтою продемонструвало більш суттєву втрату ваги у 119 пацієнтів із ЦД 2 типу (–3,0 кг $\pm$ 5,4 кг проти –1,0 кг $\pm$ 3,8 кг) з одночасним покращенням глікемічного контролю, якості життя та комплаєнсу через рік спостереження (Metz et al., 2000).

Вживання пацієнтами із ЦД 2 типу рідких замінників страв (протеїнових коктейлів) також сприяє достовірно більшій втраті ваги та зниження рівня глікемії натще порівняно з аналогічною за калорійністю звичайною дієтою (Yip et al., 2001).

Фармакотерапія та хірургія

Лікарські засоби, які зумовлюють втрату маси тіла, можуть бути обґрунтованим вибором у хворих із недостатньою ефективністю дієтичних інтервенцій. Водночас довготривала користь і ризик від фармакотерапії залишаються належним чином не вивченими.

Біаріатрична хірургія може розглядатися в якості методу лікування ожиріння у хворих з IMT ≥ 35 кг/м². Після оперативного втручання спостерігається суттєве покращення глікемічного контролю, зменшення захворюваності та смертності, асоційованої з ожирінням (American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2014).

Підвищення фізичної активності

Фізичні вправи є важливим та незамінним компонентом комплексного лікування пацієнтів із ЦД. Користь від підвищення рівня фізичної активності полягає у покращенні глікемічного контролю, зменшенні ваги та ризику супутніх захворювань (гіпертензії, дисліпідемії та депресії) і покращенні якості життя.

ВООЗ рекомендує для дорослих щоденні фізичні вправи помірної інтенсивності впродовж 30 хв. Пацієнти, перед якими стоїть завдання зменшення та контролю ваги, потребують більшої фізичної активності – виконання вправ тривалістю 60–90 хв щодня з більшою інтенсивністю навантажень.

Хворі на ЦД і особливо особи, які отримують фармакотерапію (інсулін або препарати сульфонілсечовини), повинні контролювати рівень глікемії до та після фізичних вправ. Щонайменше такий підхід має бути обов'язковим на початку впровадження програми із розширення фізичної активності.

Гіпоглікемія

Пацієнти, які приймають інсулін або оральні цукрознижувальні препарати, що підвищують секрецію інсуліну, мають бути проінформовані про необхідність мати під рукою легкі закуски (із вмістом 10–15 г вуглеводів) для попередження гіпоглікемії або її лікування під час та після фізичних вправ. Однак більш прагматичним є підлаштування дози та часу прийому препаратів відповідно до збільшення фізичної активності або зменшення споживання їжі.

У разі зниження рівня цукру у крові $< 3,9$ ммоль/л пацієнт має отримати 10–15 г вуглеводів з високим глікемічним індексом при рівні глікемії 2,9–3,9 ммоль/л та 20–30 г вуглеводів з високим глікемічним індексом при рівні цукру $< 2,8$ ммоль/л. Повторний контроль глікемії слід здійснити через 15 хв. Введення вуглеводів необхідно повторити, якщо рівень цукру залишається $< 3,9$ ммоль/л.

Зміна ваги на фоні фармакотерапії цукрового діабету

Підвищення маси тіла є одним з поширених побічних ефектів застосування протидіабетичних препаратів, включаючи інсулін та багато пероральних лікарських засобів (Ness-Abramof et al., 2005).

В одному з досліджень середнє підвищення маси тіла у пацієнтів з діабетом 2 типу, які отримували інсулінотерапію, становило 8,7 кг (Henry et al., 1993). Застосування низьких доз інсуліну або препаратів сульфонілсечовини асоціювалося із збільшенням ваги на 3,5–4,8 кг порівняно з відсутністю таких змін при використанні метформіну (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1995). В інших дослідженнях також було продемонстровано зменшення маси тіла на тлі лікування метформіном (Belcher et al., 2005; Saenz et al., 2005).

Застосування піоглітазону та розиглітазону призводить до суттєвого збільшення тіла ваги, що залежить від дози та часу застосування препаратів. Частково це може бути зумовлено затримкою рідини, що водночас має негативні наслідки при супутній серцевій недостатності.

Навпаки, застосування агоністів глюкагоноподібного пептиду-1 асоціюється з помірним зменшенням маси тіла (Poou et al., 2005). Інгібітори дипептидилпептидази IV не викликають статистично значущої зміни ваги пацієнтів.

Споживання постійної кількості вуглеводів

Постійний час прийому їжі та стабільна щоденна кількість вуглеводів попереджають коливання вмісту цукру у крові і виникнення гіпоглікемії. Це особливо важливо для пацієнтів, які приймають інсулін, препарати сульфонілсечовини та інших секретаторів (Sheard et al., 2004).

Застосування гнучких режимів дозування інсуліну з комбінованим використанням інсуліну тривалої та короткої дії дозволяє коригувати дозу препарату залежно від кількості вуглеводів у стравах.

Підрахунок кількості вуглеводів

Мета навчання пацієнтів із ЦД 2 типу підрахунку кількості вуглеводів у стравах та закусках полягає у забезпеченні глікемічного контролю за умови стабільного

Таблиця 3. Базові навички з підрахунку кількості вуглеводів
КРОК ПЕРШИЙ: Розуміння мети
Вживання постійної кількості вуглеводів із стравами та перекусами допомагає утримувати стабільний рівень глюкози у крові, запобігаючи його значному підвищенню або зниженню
Слід споживати вуглеводи в помірній кількості для запобігання значному коливанню рівня глюкози у крові. Водночас недоцільно суворо обмежувати споживання вуглеводів, оскільки людський організм постійно потребує їх для поповнення запасів енергії
Крок другий: контроль споживання вуглеводів та рівня глюкози
Ведення щоденника харчування та записи щодо рівня глюкози крові допомагає краще розуміти, які продукти та страви призводять до коливання зазначеного показника
Зважування продуктів допомагає новачкам визначити стандартні розміри порцій
Крок третій: методи підрахунку кількості вуглеводів
Підрахунок кількості вуглеводів зручно здійснювати одним із двох методів, також можливо використовувати їх одночасно
Отримання інформації з етикетки продукту: прочитайте, скільки загалом вуглеводів у грамах містить продукт. Зазвичай така інформація наводиться з розрахунку на 100 г продукту. Якщо Ви споживаєте більше або менше цієї кількості, то відповідно слід скоригувати Ваші підрахунки
Використання таблиці заміни вуглеводів: оцінку вмісту вуглеводів можна здійснювати за допомогою розподілу продуктів на групи за аналогічним вмістом вуглеводів у стандартній порції. Наприклад, одна порція продукту з груп «Крохмальні вуглеводи», «Фрукти» або «Молочні продукти» містить приблизно 12–15 г вуглеводів. Більшість овочів не є джерелом значної кількості останніх, тому не потребують такого прискіпливого підрахунку (хоча є й винятки – кукурудза, картопля)

споживання певної кількості вуглеводів. Важливим є формування та використання навичок для свідомого розподілу загальної кількості вуглеводів у грамах у кожній порції їжі протягом дня. Спосіб підрахунку кількості вуглеводів має бути мінімально складним. Ендокринолог або дієтолог повинні навчити хворого визначати розмір порції та вміст вуглеводів у ній (табл. 3).

Споживання вуглеводів та глікемічний контроль

Можливості поліпшення глікемічного контролю частково пов'язані з введенням інсуліну відповідно до спожитої кількості вуглеводів, оскільки це визначає рівень постпрандіальної глікемії. Пацієнти із ЦД 2 типу, які не мають надмірної ваги або які не намагаються схуднути, можуть досягти кращого контролю глікемії шляхом певного обмеження споживання вуглеводів: 30–45 г вуглеводів на основний прийом їжі, 15–20 г на перекус, але не менше 130 г на добу.

Моніторинг рівня глюкози натще та після прийому їжі дозволяє встановити ефективний зв'язок між дієтою та фармакотерапією (Evert et al., 2013).

Склад харчових продуктів і страв

Макронутрієнтний склад

Оптимальна композиція макронутрієнтів у дієті має бути персоніфікованою, заснованою на цілях контролю маси тіла, інших метаболічних потребах (гіпертензія, дисліпідемія, нефропатія) та харчових звичках.

У систематичному огляді досліджень, у яких оцінювали вплив макронутрієнтного складу раціону харчування на результати лікування пацієнтів з діабетом, було визначено декілька дієтичних підходів, спрямованих на покращення контролю глікемії та зменшення кардіоваскулярного ризику (Wheeler et al., 2010). В одному з досліджень дієта з високим вмістом мононенасичених жирів була асоційована з помірним зменшенням артеріального тиску порівняно з високим споживанням вуглеводів (Shah et al., 2005). Високобілкові дієти у пацієнтів із ЦД 2 типу можуть підвищувати ризик нефропатії (Nordmann et al., 2006). Зазвичай цей контингент хворих споживає більше жирів, насичених жирів та холестерину, ніж рекомендовано. Середнє споживання насичених жирів становить 13% від добової калорійності; 85% пацієнтів перевищують рекомендовану 7% частку такого жиру (Vitolins et al., 2009). Тому пацієнти із ЦД 2 типу мають зменшувати вживання жиру, а також споживати більше корисних білків, рослинних харчових волокон, незамінних вітамінів та мінералів. Тип жиру, який споживається, є критичним для попередження та лікування супутніх кардіоваскулярних захворювань. Насичений жир і трансжир (гідрогенований рослинний жир) є атерогенними, тоді як мононенасичені та поліненасичені жири (зокрема, омега-3-поліненасичені жирні кислоти) є протекторними.

Продовження на стор. 28.

Дієта для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Продовження. Початок на стор. 26.

Крім того, існують певні докази того, що високий рівень співвідношення насичених жирів до поліненасичених асоціюється з високим показником глікозильованого гемоглобіну та інсулінорезистентності у хворих з діабетом 2 типу (Lovejoy et al., 2002).

Низьковуглеводні дієти схвалені частиною експертів та демонструють позитивні результати (щодо контролю глікемії, зниження рівня холестерину та зменшення ваги) у короткотривалих дослідженнях (Bloch et al., 2005). У більш тривалих дослідженнях (спостереження протягом чотирьох років) низьковуглеводний варіант середземноморської дієти ($\leq 50\%$ складних вуглеводів, $\geq 30\%$ мононенасичених та поліненасичених жирів) порівнювався з низькожировою дієтою ($< 30\%$ жиру) у 215 пацієнтів з надмірною вагою із вперше виявленим ЦД 2 типу. У хворих, рандомізованих у групу з низьковуглеводним варіантом середземноморської дієти, була достовірно нижчою потреба у прийомі антигіпертензивних ліків (44 проти 70%) (Esposito et al., 2009). Через рік після початку дослідження втрата ваги була більшою у групі середземноморської дієти (абсолютна різниця становила 2 кг), однак ця різниця зникла через три й чотири роки спостереження. Через вісім років у групі середземноморської дієти було встановлено більш пізню необхідність ініціації прийому цукрознижувальних препаратів (4,8 проти 2,8 року у разі застосування низькожирової дієти) (Esposito et al., 2014).

Порівняльна важливість інших дієтичних факторів залишається остаточно не вивченою, у тому числі кількості білка, типів жирів, харчових волокон (особливо розчинних), кислотного складу їжі, режимів технологічної обробки продуктів, рівня та якості перетравлення і всмоктування різних нутрієнтів.

Глікемічний індекс

Харчові продукти, які містять однакову кількість вуглеводів, по-різному впливають на рівень глікемії залежно від глікемічного індексу. Останній суттєво зменшується при збільшенні вмісту харчових волокон. Для пацієнтів із ЦД 2 типу переважне споживання продуктів з низьким глікемічним індексом забезпечує помірну користь у контролі постпрандіальної глікемії. У метааналізі досліджень, в яких порівнювалася ефективність дієт з різним глікемічним індексом, було встановлено достовірне зменшення рівня глікозильованого гемоглобіну на 0,4-0,5% (Thomas et al., 2009).

Споживання алкоголю

Помірне споживання алкоголю разом із вживанням їжі не викликає значного збільшення рівня глікемії або інсуліну в сироватці крові. Водночас вуглеводні компоненти змішаних алкогольних напоїв можуть викликати підвищення вмісту цукру у крові. Для хворих, які вирішили споживати алкоголь, його добова кількість має бути обмежена однією дозою для жінок, однією-двома дозами — для чоловіків (одна доза становить приблизно 10 мл чистого етанолу). Алкоголь слід споживати з їжею. Програми, спрямовані на зменшення надмірної ваги, мають враховувати калорії алкогольних напоїв.

Дієтичні добавки

Деякі вітаміни та мінерали, ймовірно, можуть покращувати глікемічний контроль у пацієнтів з діабетом 2 типу (Deng et al., 2012). Зокрема, у деяких рандомізованих дослідженнях додаткове споживання хрому забезпечило покращення контролю глікемії у діабетиків, але не серед осіб із нормальною толерантністю до глюкози (Balk et al., 2007). Однак цих даних поки що недостатньо, щоб рекомендувати широке застосування добавок із хрому за відсутності встановленого дефіциту.

Рослинні дієтичні добавки на основі кориці рекламуються в якості природного засобу лікування діабету 2 типу (Akilen et al., 2010). У проведених метааналізах отримано суперечливі результати. Наприклад, метааналіз 10 клінічних досліджень із застосуванням Cinnamomum cassia у середній дозі 2 г/добу протягом 4-16 тижнів у пацієнтів із ЦД 2 типу не продемонстрував достовірного корисного впливу використання кориці на рівень глікозильованого гемоглобіну та сироватковий рівень інсуліну (Leach et al., 2012). Наявних

на сьогоднішні наукових даних недостатньо для обґрунтованих висновків щодо користі препаратів на основі кориці для хворих з діабетом 2 типу.

Режим харчування

Постійний час прийому їжі є дуже важливим аспектом харчування пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримують інсулін або інсулінові секретагоги. Використання бігуанідів, тіазолідиндіонів, інгібіторів альфа-глюкозидази та нових препаратів інсуліну швидкої дії сприяє більш гнучкому режиму харчування.

Інсулінові режими засновані на щоденних ін'єкціях приблизно однакових доз інсуліну, водночас необхідним є стабільне споживання приблизно однакових кількостей вуглеводів.

Постійний рівень споживання вуглеводів також рекомендується і пацієнтам з діабетом 2 типу, які отримують препарати, що стимулюють секрецію інсуліну, наприклад сульфонілсечовину.

Рекомендовані рівні споживання окремих продуктів

Загалом рекомендації щодо збільшення споживання здорових продуктів та обмеження вживання некорисних істотно не відрізняються від аналогічних для осіб без діабету. Пацієнту із ЦД 2 типу мають бути запропоновані такі важливі акценти та обмеження.

- Слід споживати складні вуглеводи з низьким глікемічним індексом, джерелом яких є овочі, фрукти, цільні злаки та знежирені молочні продукти.
- Доцільно заохочувати дотримання варіантів здорової дієти — з низьким вмістом жиру, середземноморської, вегетаріанської, лакто-ово-вегетаріанської.

• Харчові продукти зі зниженим вмістом цукрози можуть використовуватися в якості заміни інших вуглеводів.

• Цукор та цукрозамінники без калорійності слід вживати в обмеженій кількості.

Покращення комплаєнсу щодо дієтичних рекомендацій у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

Головними чинниками виконання настанов лікаря щодо змін у харчуванні та способі життя вважають мотивацію та бажання хворого, співпрацю та довіру між лікарем і пацієнтом, ясність та доцільність наданих рекомендацій.

Перш ніж визначити необхідні інтервенції щодо способу життя та харчових звичок пацієнта, необхідно максимально з'ясувати вихідні дані. Корисною буде інформація про рівень фізичної активності, шкідливі звички, освіту, наявність вільного часу та харчові уподобання. Останні найкраще можуть бути вивчені за допомогою тижневого відтворення меню або принаймні денного відтворення дієти.

Аналіз отриманих даних дозволить встановити, які зміни в харчуванні та способі життя є доцільними та можуть бути впроваджені пацієнтом. Слід утримуватися від заборони споживання окремих харчових продуктів — краще оперувати термінами «обмеження» та «заміна».

Ключовим моментом у вирішенні складного питання перебудови щоденних звичок є власна мотивація хворого та підтримка оточуючих. Від лікаря у цьому питанні вимагається витримка та готовність відповідати на численні питання, використовуючи доступні пояснення та визначаючи чергові цілі та завдання.

“

Мета навчання пацієнтів із ЦД 2 типу підрахунку кількості вуглеводів у стравах та закусках полягає у забезпеченні глікемічного контролю за умови стабільного споживання певної кількості вуглеводів. Важливим є формування та використання навичок для свідомого розподілу загальної кількості вуглеводів у грамах у кожній порції їжі протягом дня



”

• Якість жиру має більше значення, ніж його кількість. Споживання насичених жирів і трансжирів збільшує ризик кардіоваскулярних хвороб. Навпаки, моно- та поліненасичені жири мають протекторний ефект щодо атеросклерозу. Слід замінювати насичені жири (наприклад, м'ясо, сир, морозиво) на ненасичені (наприклад, рибу, горіхи) та максимально скоротити споживання трансжирів.

• Загальна кількість холестерину має бути обмежена на рівні 300 мг/добу.

• Обмеження кількості білка в раціоні є доволі проблематичним, зважаючи на необхідність одночасного обмеження споживання вуглеводів та жирів. Інші заходи, спрямовані на забезпечення контролю артеріального тиску, мають більше значення для зменшення кардіоваскулярного ризику та збереження функції нирок. Середній рівень споживання протеїнів має становити 10-25% від добової калорійності. Підбір індивідуальної кількості білка здійснюється індивідуально та забезпечується за рахунок вживання нежирного м'яса, риби, яєць, бобових та обмеження червоного м'яса та технологічно оброблених продуктів з нього.

• Споживання рослинних харчових волокон має бути забезпечене на рівні 14 г на 1000 ккал на добу. Більший рівень споживання може покращувати контроль глікемії.

• Слід рекомендувати та детально пояснювати необхідність обмеження споживання солі < 5 г/добу. При супутній артеріальній гіпертензії може бути доцільним ще більше зменшення кількості солі в раціоні харчування.

Висновок

• Незважаючи на загальне визнання важливості дієти в компенсації ЦД 2 типу і попередженні його ускладнень, більшість пацієнтів стикаються з певними складнощами у виконанні дієтичних рекомендацій. Лікувальне харчування слід призначати всім без винятку хворим одночасно або без фармакотерапії.

• Зменшення споживання калорій є абсолютно необхідним за наявності надмірної ваги у пацієнтів із ЦД 2 типу.

• Втрата від 5 до 10% від вихідної маси тіла для хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м² є корисною для всіх пацієнтів і покращує контроль глікемії.

• При ожирінні слід застосовувати і інші методи корекції ваги, включаючи фармакотерапію та бариатричну хірургію.

• Збільшення маси тіла може бути зумовлено використанням протидіабетичних препаратів.

• Стабільний щоденний рівень споживання вуглеводів з їх рівномірним розподілом протягом дня забезпечує кращий глікемічний контроль на тлі застосування фармакотерапії.

• Макро- та мікронутрієнтний склад дієти для хворих з діабетом 2 типу істотно не відрізняється від здорової дієти в осіб без діабету.

• Покращення виконання дієтичних рекомендацій можна досягти шляхом максимальної мотивації хворих, надання індивідуальних порад, заснованих на аналізі звичного харчування кожного пацієнта.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2015 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2015 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 521-86-98.

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

Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 200,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:
♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку;
♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
♦ вказати адресу доставки примірників.

Наші реквізити:
р/р 26000052613363 ФКВ «Приватбанк»,
розрахунковий центр, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785

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

Телефон/факс відділу передплати (044) 521-86-98,
e-mail: podpiska@health-ua.com

ПРЕС-РЕЛІЗ

SANOFI



«Перші кроки з діабетом»: Санофі в Україні запускає інформаційний проект на допомогу дітям, у яких нещодавно виявили діабет

М. Київ, 21 жовтня 2014 р. – Санофі в Україні, соціально-відповідальна компанія з багаторічним досвідом боротьби з діабетом, у рамках глобальної програми компанії «Діабет. Допоможемо разом» за підтримки Асоціації дитячих ендокринологів України запускає інформаційний проект «Перші кроки з діабетом», спрямований на допомогу та підтримку маленьких пацієнтів, у яких нещодавно діагностовано це захворювання. В рамках проекту в соціальній мережі Фейсбук на сторінці «Конкурсу дитячого малюнка серед дітей з діабетом» публікується серія інфографік із практичними порадами для маленького пацієнта та тих, хто його оточує – шкільного персоналу (вчителів та медсестер), батьків, друзів та однолітків. Уперше зіштовхуючись із діагнозом «цукровий діабет», діти та їхні батьки часто відчувають розгубленість, страх і навіть відчай. У школі дитина, у якої було діагностовано це захворювання, може стикатися з додатковими проблемами: з нерозумінням свого стану та специфіки стилю життя з боку шкільного персоналу (вчителів та медсестер) і несприйняттям з боку друзів та однолітків. Проект «Перші кроки з діабетом» був ініційований саме для того, щоб полегшити період адаптації маленьких пацієнтів та їхніх родин до нових реалій життя, допомогти їм прийняти діагноз та якомога швидше зробити перші кроки на шляху самоконтролю діабету. Поради було розроблено у співпраці із Наталею Зелінською, головним дитячим ендокринологом МОЗ України та президентом Асоціації дитячих ендокринологів України, яка підтримала цей проект.

- Проект «Перші кроки з діабетом» допоможе:
- ♦ дітям, які нещодавно захворіли на діабет, подолати страх, зберегти позитивне ставлення до свого майбутнього, дізнатися більше про хворобу та розповісти про неї одноліткам, а також зробити перші кроки до ефективного самоконтролю;
 - ♦ батькам, у чиїх дітей виявлено діабет, швидко адаптуватися до нових потреб дитини, допомогти їй налагодити самоконтроль, а також сформуванати належне ставлення до стилю життя маленького пацієнта з боку членів родини, шкільного персоналу, однолітків;
 - ♦ шкільним педагогам та медсестрам краще зрозуміти потреби учня з діабетом, забезпечити у повному обсязі його право на освіту, створити комфортні умови та дружню атмосферу під час перебування дитини в школі;
 - ♦ друзям та однокласникам дитини, в якої нещодавно діагностували діабет, сформуванати правильне ставлення до її захворювання та підтримувати її у щоденному житті із діабетом.

До поширення інформації, яку надає проект «Перші кроки з діабетом», у середніх навчальних закладах України залучаються батьки: вони можуть роздрукувати запропоновані матеріали та передати їх шкільним педагогам і медсестрам особисто. Ті батьки, які зроблять фотографію процесу такої передачі та надішлють її на сторінку «Конкурсу малюнка серед дітей з цукровим діабетом», візьмуть участь у конкурсі, переможці якого будуть нагороджені збіркою дитячої поезії, ілюстрованою малюнками дітей, які живуть із цим захворюванням – «Кмітливі вірші».

Наталія Зелінська, головний дитячий ендокринолог МОЗ України та президент Асоціації дитячих ендокринологів України:
«Відразу після встановлення діагнозу «діабет» для маленького пацієнта і його батьків настають дуже складні часи. Через низьку поінформованість суспільства про це захворювання, вони зіштовхуються зі страхами та міфами про діабет. Учні з цим захворюванням часто мають проблеми в школі внаслідок відсутності розуміння їхніх потреб з боку працівників школи, інших однокласників і друзів. Проект «Перші кроки з діабетом» вирішує ці складнощі шляхом підвищення обізнаності про стиль життя з діабетом і контроль цього захворювання. Інформаційні матеріали проекту можна вільно розповсюджувати серед дітей і дорослих, таким чином надаючи людям можливість дізнатися більше про те, як правильно поводитися та підтримувати дітей, у яких нещодавно було діагностовано діабет. Я впевнена, що завдяки цій ініціативі компанії Санофі в Україні ми зможемо спільними зусиллями створити більш комфортні та безпечні умови для маленьких пацієнтів».

«Перші кроки з діабетом» став наступним важливим проектом у низці ініціатив компанії в рамках програми «Діабет. Допоможемо разом», які реалізуються у соціальній мережі Фейсбук для маленьких пацієнтів. Так, минулого року було створено Фейсбук-додаток «Малюй для здоров'я» – для малюків, які разом з батьками у процесі гри та творчості можуть дізнатися більше про своє захворювання, про те, як правильно його контролювати, та про здоровий спосіб життя.

Жан-Поль Шоєр, Генеральний директор Санофі в Україні та Білорусі:
«Діабет – це серйозне хронічне захворювання, яке вимагає значних зусиль для його контролю та організації належного способу життя навіть у дорослих, не кажучи вже про дітей. Після встановлення діагнозу «діабет» дитина та її батьки переживають дуже складний час, і наше завдання – підтримати їх, допомогти якомога швидше організувати самоконтроль, створити сприятливий мікроклімат у колективах, у яких перебуває дитина (передусім у школах та в колі друзів). Саме для вирішення цих завдань було започатковано проект «Перші кроки з діабетом». Адже від перших кроків на шляху боротьби з хворобою значною мірою залежить якість життя маленького пацієнта з діабетом у майбутньому».

Цукровий діабет – одне з найбільш поширених хронічних захворювань в нашій країні, з яким живуть понад 1,3 млн осіб, у тому числі 8000 дітей¹. В Україні спостерігається невтішна тенденція зростання кількості пацієнтів із цієї хворобою. Щороку загальний показник нових випадків діабету серед дітей показує приріст 0,5%². Кожен новий випадок у цій статистиці – це дитина та її батьки, які знаходяться у складній життєвій ситуації та потребують інформаційної підтримки, щоб якнайшвидше почати ефективний контроль захворювання.

Про Санофі
Санофі, глобальний лідер у сфері охорони здоров'я, відкриває, розробляє і постачає терапевтичні рішення, орієнтовані на потреби пацієнтів. У сфері охорони здоров'я Санофі спеціалізується на семи платформах зростання: рішення для діабету, вакцини для людей, інноваційні препарати, турбота про здоров'я споживачів, ринки, що розвиваються, ветеринарія і новий Джензайм. Санофі зареєстрована на фондових біржах в Парижі (EURONEXT: SAN) та Нью-Йорку (NYSE: SNY).

Контакти для отримання додаткової інформації:
Людмила Бабич, Директор з корпоративних комунікацій Санофі в Україні і Білорусі.
Тел: + 38 044 354 20 00. E-mail: lyudmyla.babych@sanofi.com

¹ За даними прес-служби МОЗ: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20140407_j.html
² http://www.moz.gov.ua/docfiles/proect_unkp2_13112013.pdf

Ожирение у детей: лечение и профилактика

Ожирение является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире и регистрируется в каждой возрастной группе. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в начале XXI в. около 30% населения планеты имело избыточную массу тела (Е.Е. Snyder et al., 2004). За последнее десятилетие во всех странах, особенно с развитой экономикой, продолжается прогрессирование этого заболевания, причем как среди взрослых, так и среди детей. Так, в Германии ожирение регистрируется почти у 50% взрослых и у 30% детей в возрасте 3-10 лет. В Великобритании у 40% населения имеет место избыточная масса тела. Во Франции избыток массы тела отмечается у 50% жителей страны старше 40 лет. В США избыточная масса тела регистрируется у 60% населения, ожирение – у 27%, и его рост настолько стремителен, что, по прогнозам экспертов ВОЗ, если в 2008 г. в мире зарегистрировано около 1,5 млрд людей с избыточной массой тела и ожирением, то к 2030 г. уже 2,16 млрд взрослых будут иметь избыточную массу тела и 1,12 млрд – ожирение (М. Barry et al., 2012).



О.О. Хижняк

С повышением заболеваемости ожирением ассоциируется увеличение распространенности связанных с ним тяжелых заболеваний: сахарного диабета (СД) 2 типа, артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), онкологических заболеваний, а также патологий, обусловленных тучностью (легочной недостаточности, синдрома обструктивного апноэ, остеопорозов, желчнокаменной болезни, поражений репродуктивной системы). При этом следует подчеркнуть, что в наше время существует реальная возможность значительной минимизации осложнений, связанных с прогрессированием ожирения. Доказано, что при снижении массы тела на 10% от исходной риск развития сердечно-сосудистой патологии уменьшается на 9%, СД на 44%, а смертность в результате онкологических заболеваний, ассоциированных с ожирением, – на 40%; общая смертность – на 20% (А.-М. Dock, 2002).

В последние десятилетия в экономически развитых странах ожирение у детей превратилось в серьезную медико-социальную проблему. На фоне эпидемии ожирения сопутствующие заболевания, которые ранее наблюдались лишь у взрослых, диагностируются и часто требуют лечения уже в раннем детском возрасте. Почти у 60% взрослых ожирение, начавшееся в детстве, прогрессирует и приводит к развитию осложнений, которые объединены в понятие «метаболический синдром» (МС) (J.J. Reilly, 2002). Ожирение у взрослых, развитие которого начиналось в детском и подростковом возрасте, имеет более тяжелое течение и сопровождается выраженным увеличением массы тела и высокой частотой сопутствующих заболеваний, в отличие от ожирения, которое дебютировало в зрелом возрасте (М. Wabitsch, 2000).

Однако иногда бывает трудно определить ту грань, которая разделяет физиологические отклонения в развитии растущего организма ребенка от патологии. Выжидательная позиция родителей тучного ребенка и, более того, такая же позиция педиатров может привести к манифестации патологических обменных процессов. По данным А.В. Картелишва (2006), на врачебный прием поступают лишь 5,5% детей с ожирением I степени, тогда как среди всех тучных детей они составляют не менее 65%. Основное количество пациентов попадают в поле зрения специалиста лишь спустя 5-10 лет после появления избыточной массы тела, и даже в этих случаях родители обращаются за врачебной помощью не по поводу избыточной массы тела, а из-за наличия у ребенка жалоб, связанных с симптомами осложненного течения заболевания.

Учитывая прогрессирующий рост заболеваемости ожирением в детском возрасте, педиатры во всем мире пытаются разработать оптимальные схемы лечения и ухода за тучными пациентами. Рост распространенности данного заболевания у детей и подростков, которая за последние 20 лет в развитых странах удвоилась, и высокая частота нарушений углеводного и липидного обменов, артериальной гипертензии на фоне ожирения свидетельствуют об актуальности исследований по изучению проблемы ожирения именно в этой возрастной группе.

Несмотря на простоту диагностики ожирения, успехи в его профилактике и лечении пока нельзя считать удовлетворительными. Низкая эффективность терапии обусловлена тем, что ожирение – хроническое рецидивирующее многофакторное заболевание, требующее долговременного пожизненного лечения. В то же время многие десятилетия это заболевание рассматривали скорее с эстетических, а не медицинских позиций. При этом ставились нереальные цели достижения идеальной массы тела и проводились прерывистые курсы терапии.

Ожирение в детском возрасте является гетерогенным заболеванием с уникальной траекторией набора

массы тела, пусковыми средовыми факторами и патофизиологическими реакциями. У каждого тучного ребенка, в зависимости от привычек в его семье, есть индивидуальные генетические, поведенческие, родственные, средовые и физиологические характеристики, которые влияют на развитие и поддержание избытка жировой ткани. В течение периода физического развития ребенка существуют критические периоды предрасположенности к ожирению. Понимание факторов, влияющих на причины развития ожирения, способствует поиску эффективных методов лечения и позволяет практикующим врачам помочь ребенку и его семье найти необходимые для снижения веса перемены образа жизни. Однако нередко у родителей возникает вопрос: а надо ли лечить ожирение у детей, особенно в младшем возрасте? Согласно международному консенсусу, детей, у которых индекс массы тела (ИМТ) для данного возраста и пола превышает 95 перцентилей, необходимо лечить. Целью терапии может быть или поддержание имеющейся массы тела (это касается детей в возрасте 2-7 лет при отсутствии у них осложнений ожирения), или ее снижение (у детей в возрасте 2-7 лет при наличии осложнений ожирения, а также у детей старше 7 лет во всех случаях). Показаниями к немедленному началу лечения ожирения являются:

- наличие осложнений и/или сопутствующих заболеваний;
- социальные и/или психологические осложнения и/или сопутствующие заболевания;
- факторы, связанные с риском развития ожирения во взрослом возрасте:
- высокий индекс массы тела;
- подростковый возраст;
- длительный анамнез заболевания;
- отягощенная наследственность по ожирению;
- начало ожирения в раннем пубертате;
- сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа или другие заболевания, патогенетически связанные с ожирением в семейном анамнезе;
- абдоминальный тип ожирения.

Лечение. Основными методами лечения ожирения у детей являются нормализация пищевого поведения, соблюдение режима диетического питания и оптимальных физических нагрузок. Одним из самых важных факторов в решении вопроса о назначении лечения и его интенсивности является комплаенс ребенка и его родителей. Если у ребенка и/или его родителей нет мотивации к изменению образа жизни, вероятность эффективного лечения очень низка, а так как недостижение целей терапии снизит их энтузиазм, последующие попытки терапии будут еще менее эффективными.

Следующий принцип лечения – это понимание, что ожирение является хроническим заболеванием и его невозможно излечить быстро. И ребенок, и родители, и врач должны понимать, что терапия может длиться не один год, тем более если избыточная масса тела накапливается в течение нескольких лет. Для достижения нормальной массы тела потребуется примерно столько же времени, если не больше. Даже если удастся быстро достичь желаемой массы тела, поддержание ее на нормальном уровне придется проводить пожизненно. Поэтому изменения образа жизни ребенка с ожирением необходимо проводить медленно и постепенно, так как быстро достигнутые результаты редко сохраняются надолго.

Семье, в которой есть ребенок с ожирением, необходимо внедрить в повседневную жизнь четыре стратегии поведения:

- изменение обстановки и пищевого поведения;
- самоконтроль пищевого поведения;
- постановка достижимых целей;
- поощрение успехов.

Первым этапом в лечении алиментарного ожирения у детей является **изменение образа жизни и пищевых привычек семьи**. Зачастую у ребенка уже в раннем возрасте имеются нарушения пищевого поведения, которые при попустительстве со стороны родителей становятся одной из главных составляющих образа жизни на многие годы. К таким типичным нарушениям пищевого поведения относятся прием значительного количества пищи в вечернее время, переизбыток, большое количество перекусов в течение дня и во время просмотра телепередач, компьютерных игр, выполнения уроков, прием пищи вне дома, предпочтение fast food и др. Начиная лечение ребенка с ожирением, врач должен быть уверен, что пациент и его родители готовы к изменению образа жизни. Надо информировать родителей о необходимости контролировать такие моменты, как изменение пищевой обстановки в доме (некоторые пищевые продукты становятся недоступны ребенку), пищевых семейных привычек (посещение ресторанов, ограничение самостоятельного распределения пищи за едой и др.). Необходимо создать у ребенка мотивацию и обеспечить средства для более активного образа жизни. Нежелательные продукты следует полностью удалить из дома, школьный завтрак должен быть приготовлен дома, нельзя позволять ребенку самостоятельно заказывать себе завтрак в школьной столовой. Для повышения физической активности необходимо проводить совместные занятия физкультурой, пешие прогулки, поездки на велосипедах и т.д. Обязательно нужно обсуждать с ребенком его диету и поощрять достигнутые успехи (табл. 1).

Самоконтроль поведения очень важен при любых изменениях образа жизни, так как при его отсутствии трудно устанавливать цели, судить о степени достигнутых результатов, вносить коррективы в план лечения и поощрять успехи. Необходимо научиться количественно оценивать достигнутые цели. Например, можно подсчитывать количество съеденной пищи, десертов, пирожных, выпитой сладкой газированной

Таблица 1. Рекомендации для детей и их родителей для успешного изменения образа жизни с целью восстановления нормального энергетического баланса (по W.H. Dietz, T.N. Robinson)

- Вовлечение всех членов семьи в процесс изменения образа жизни.
- Ограничение употребления вкусной высококалорийной пищи.
- Ограничение или исключение из рациона питания сладких соков, газированной воды и других высококалорийных напитков.
- Замена высококалорийной пищи на легкие салаты, например из овощей и фруктов.
- Исключение «бессознательного» питания, т.е. приема пищи во время просмотра телепередач, игры на компьютере и т.д. Прием пищи только в определенное время за сервированным столом.
- Разнообразный рацион питания.
- Необходимо определить время основных и промежуточных приемов пищи. Отказ от постоянного «жевания» и еды ночью.
- Размер порции должен соответствовать возрастной норме ребенка.
- Ограничение приема пищи вне дома и/или заказов готовой еды на дом.
- Изменение сидячего образа жизни.
- Ограничение времени просмотра ребенком телевизора, компьютера (не более 2 ч в день). Полный запрет на проведение времени возле телевизора или компьютера для детей младше 2 лет.
- Посещение школы или детского сада, в которых ребенок может не ограничивать свою физическую активность.
- Планирование совместных семейных мероприятий, предусматривающих активную физическую программу вместо сидячего времяпрепровождения.
- Ограничение использования детской коляски для прогулок с маленьким ребенком, который уже начал ходить.
- Увеличение физической активности.
- Дополнительные занятия спортом вне школы.
- Увеличение физической активности в повседневной жизни, например, прогулки пешком от магазина, школы и др.

воды; расстояние, которое ребенок прошел пешком или проехал на велосипеде. На начальных этапах лечения самоконтроль рекомендуется проводить практически ежедневно, в дальнейшем, по мере формирования новых привычек в ограничении приема пищи, контроль результатов можно осуществлять реже, с целью поддержания соответствующей мотивации. На основании многочисленных исследований в области профилактики и терапии ожирения в настоящее время убедительно доказано, что у взрослых пациентов уменьшение массы тела на 5-10% от исходной является достаточным для улучшения метаболических показателей, снижения показателей артериального давления, инсулинорезистентности и уменьшения влияния других факторов риска на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. При этом такое снижение массы тела реально достижимо. В основу принятых Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рекомендаций по оценке результатов лечения ожирения легли следующие положения:

- недостаточный эффект — снижение массы тела на <5% от исходной;
- удовлетворительный эффект — уменьшение массы тела на 5-10%;
- хороший эффект — снижение массы тела на >10%.

Поэтому обязательным условием эффективной терапии ожирения является **постановка достижимых целей** — краткосрочных и долгосрочных. Именно такой принцип играет основную роль в изменении поведения в семье и поддержании мотивации при длительном лечении. Цели должны быть простыми и ясными, количественно измеримыми, не допускаются произвольные их толкования. На первых этапах рекомендуется изложить цели в письменном виде и 1 раз в неделю оценивать результаты в их достижении, например, по 5-балльной или 3-балльной системе. Также целесообразно поручить ребенку вести пищевой дневник, позволить самостоятельно выбрать вид физической активности и мотивировать его на уменьшение времени, отводимого для гиподинамических занятий (просмотр телепередач, компьютерные игры и др.). Нельзя сразу ставить трудновыполнимые цели, начинать изменение образа жизни надо с постановки простых задач, постепенно вводить новые и закреплять старые стереотипы поведения.

Еще один принцип успешного лечения — **поощрение успехов или экзистенциальный подход**. Поощрение должно следовать за конкретным желаемым поступком, а не за хорошим поведением ребенка вообще. Похвала и внимание со стороны родителей — очень мощные мотивирующие стимулы, более чем материальное вознаграждение. Следует помнить, что использовать в качестве поощрений запрещенную пищу, дорогие подарки или деньги недопустимо. Необходимо научить родителей и детей заключать реалистичные договоры, не менять условия после заключения такого договора и делать поощрения сразу после достижения цели.

Диетотерапия. Все методы снижения массы тела у детей основаны на уменьшении потребления энергии с пищей и увеличении расхода энергии при физических нагрузках. Поэтому отрицательный баланс энергии достигается за счет постоянной редуцированной диеты — снижения калорийности пищи за счет уменьшения потребления жира и быстроусвояемых углеводов, увеличения потребления пищевых волокон и т.д. Используемый диетический режим должен способствовать мобилизации липидов из жировых депо, снижать возбудимость центра аппетита и тормозить процессы липогенеза. Мобилизация липолиза достигается главным образом путем сокращения калорийности пищи. В то же время следует помнить, что нельзя резко ограничивать калорийность пищи, так как при высоких анаболических процессах, обеспечивающих нормальное физическое развитие детей и подростков, это может привести к отрицательному азотистому балансу, замедлить скорость роста и обусловить развитие метаболических осложнений.

Диета должна быть физиологически сбалансированной. Разработаны нормы питания для детей разных возрастных групп. Так, энергетические затраты ребенка в возрасте 1-3 лет составляют около 1000 ккал/сут, 4-5 лет — 1500 ккал/сут, 6-7 лет — 1800 ккал/сут, 8-12 лет — 2000 ккал/сут, 13-16 лет — 2400-2500 ккал/сут. Ребенку 1-1,5 года на 1 кг массы тела необходимо 4-4,5 г белков, 4-4,5 г жиров, 14-16 г углеводов (табл. 2). Детям в возрасте 1,5-3 лет для обеспечения нормального роста необходимо 4 г белков, 4 г жиров и 16 г углеводов на 1 кг массы тела. В питании детей дошкольного возраста не менее 65% общего белка потребляемой пищи должно быть животного происхождения, детей школьного возраста —

Таблица 2. Количество белков, жиров, углеводов и калорий в суточном рационе детей разного возраста (по М.А. Жуковскому и соавт.)						
Показатель	1-1,5 года	1,5-3 года	3-5 лет	5-7 лет	7-11 лет	11-15 лет
Белки, г	44-45	52-55	58-60	60-70	70-68	90-100
Жиры, г	44-45	52-55	58-60	50-70	70-78	90-100
Углеводы, г	150-175	200-225	240-290	250-300	320-340	400-450
Количество калорий	1300	1600	1840	2065	2424	3100

уже только 50%. Соотношение белков, жиров, углеводов в сбалансированной диете детей должно составлять 1:1:4.

Ограничение калорийности пищи достигается за счет уменьшения потребления легкоусвояемых углеводов и, частично, жиров. На начальных этапах терапии ребенку должна быть предписана возрастная физиологическая диета, которая по сравнению с домашними привычками питания уже является лечебной для ребенка. Это необходимо для того, чтобы ограничения в еде, формирующие депрессивное психологическое настроение, не были очень обременительны для больного. Такая диета применяется в течение 2-3 нед, а затем, в зависимости от степени ожирения, рассчитывается долгосрочная диета с постепенным ограничением калоража. Тем не менее период адаптации (назначение физиологической диеты для данного возраста) может быть более длительным, в зависимости от степени ожирения. Некоторые авторы считают, что при ожирении I степени продолжительность адаптационного режима должна составлять 1-2 мес, при ожирении II степени — 3-4 мес, при выраженном ожирении III степени — не менее 6 мес. При отсутствии положительного эффекта от физиологической диеты ребенка переводят на субкалорийную диету, при этом сохраняя общий принцип распределения калорийности пищи в суточном рационе (табл. 3). Высококалорийные блюда необходимо употреблять в первой половине дня, в период

Таблица 3. Распределение калорийности пищи в суточном рационе ребенка с ожирением (%)		
Прием пищи	При 5-разовом питании	При 6-разовом питании
Завтрак:	30 15	30 15
Обед	35	30
Полдник	10	10
Ужин:	10 —	10 5

наибольшей двигательной активности. Общим правилом при назначении диеты ребенку с ожирением является ограничение количества сахара и хлеба не менее чем на 50% от возрастной нормы; исключение кондитерских изделий и выпечки, десертов, макаронных изделий, картофеля, винограда, бананов, сладкой газированной воды. Необходимо подчеркнуть, что у больных с ожирением уменьшение в рационе сахара не должно сопровождаться заменой его ксилитом или сорбитом, которые способствуют увеличению потребления углеводов. Общим требованием для диеты детей любого возраста с ожирением является употребление разнообразной пищи с достаточным количеством витаминов, не содержащей острых приправ, приготовленной на пару, в отварном или сыром виде (салаты), так как такая кулинарная обработка пищи не способствует повышению аппетита. С целью снижения аппетита и чувства голода в рационе таких детей также не должно быть экстрактивных веществ, пряностей, копченых и соленых закусок.

Детям, страдающим III и IV степенью ожирения, назначают более строгие диеты, когда соотношение белков, жиров и углеводов составляет 1,0:0,7:2,0. Из рациона исключаются сахар, сладости, конфеты, хлеб, сдоба, печенье и макаронные изделия, а также виноград, изюм, квас, натуральный кофе, какао, сладкие газированные напитки, мороженое и сметана.

Если на фоне диетотерапии не отмечается снижения массы тела, рекомендуется проведение разгрузочных дней 1-2 раза в неделю: мясной день (отварное тощее мясо с овощным гарниром); фруктово-овощной день, творожный день.

Основные условия для достижения положительного результата диетического питания тучных детей сформулированы Ю.А. Князевым и А.В. Картелищевым более 40 лет назад и не потеряли свою актуальность в настоящее время. Такими условиями являются:

- неукоснительное соблюдение режима питания и распорядка дня ребенка;
- нормальный объем одного кормления и суточного количества пищи;
- медленный темп еды;
- правильное распределение калорийности пищи в течение суток;
- регуляция (коррекция) количественного состава пищи;
- постоянный врачебный и родительский контроль, а также самоконтроль ребенка эффективности лечения;
- постепенный перевод больного на диету, соответствующую его возрасту и степени ожирения.

В целом основным принципом диетотерапии при ожирении является назначение суб- или гипокалорийной диеты, общий калораж которой уменьшен на 20-30% в сравнении с возрастной физиологической нормой за счет значительного ограничения поступления легкоусвояемых углеводов и жиров при достаточном потреблении белков. Ограничение жидкости для тучного ребенка младшего возраста считается необязательным и может даже иметь отрицательное воздействие в целом на состояние метаболизма из-за относительной клеточной дегидратации при ожирении. Однако следует ограничить потребление газированных напитков, а также поваренной соли. Учитывая, что уменьшение поступления жира при редуцированной диете может привести к развитию гиповитаминоза, следует дополнительно назначать ребенку прием жирорастворимых витаминов (А и Е) курсами по 1-2 мес в возрастных дозах. Назначение комплексных поливитаминных препаратов, в составе которых есть также микроэлементы, показано ребенку с ожирением в период проведения программы по снижению массы тела.

Медикаментозная терапия. В связи с широкой распространенностью и большим социально-психологическим значением проблема ожирения остается актуальной для врачей. Результаты современных исследований убедительно доказывают, что у больных с ожирением, которые смогли хотя бы на несколько килограммов снизить массу тела, уменьшаются риск инвалидизации и летальность во взрослом возрасте, обусловленные сердечно-сосудистой патологией.

Однако, по мнению специалистов Американской ассоциации по изучению ожирения, эффективность немедикаментозного лечения ожирения составляет не более 50%. По данным Национального института здоровья США, у 60% тучных людей в возрасте старше 18 лет, прошедших соответствующую терапию, восстанавливается исходная масса тела в течение года, у 35% — в течение 5 лет и только у 5% больных длительно удерживаются достигнутые результаты. Некоторые эксперты считают, что только 4-5% пациентов могут достичь существенного долгосрочного снижения массы тела без дополнительной медикаментозной поддержки. Профессор М.А. Жуковский, который многие годы занимался лечением ожирения у детей и был ведущим специалистом в области детской эндокринологии, тем не менее признавал, что проблема терапии ожирения является одной из самых сложных в медицине вообще и в педиатрии в частности. Клиническая практика доказывает, что дети, преимущественно младшего возраста, неадекватно воспринимают необходимость лечения при помощи гипокалорийной диеты и активных физических нагрузок. Многие врачи-эндокринологи также достаточно пессимистически оценивают результаты терапии ожирения в детском возрасте, при этом настаивая, что она должна быть комплексной, включая психотерапевтический, диетический и медикаментозный методы. Медикаментозная терапия ожирения у детей должна рассматриваться в качестве дополнения к немедикаментозным методам лечения этого заболевания, базирующимся на изменении образа жизни.

Продолжение на стр. 32.

Ожирение у детей: лечение и профилактика

Продолжение. Начало на стр. 30.

Одной из проблем лечения детей с ожирением является наличие у них повышенного аппетита, обусловленного инсулинорезистентностью и гиперлептинемией. Чувство голода составляет существенную проблему для пациента, довольно часто сопровождается психоэмоциональным напряжением, депрессией, поэтому практически все дети досрочно прекращают соблюдать диету. Поэтому критериями для назначения препаратов, снижающих массу тела, являются недостаточная эффективность немедикаментозных подходов и наличие у больного сопутствующих ожирению заболеваний или нескольких факторов риска их возникновения. При этом следует признать, что вопрос о влиянии длительного применения этих медикаментов на заболеваемость и смертность остается открытым.

К сожалению, в педиатрической практике запрещены к использованию аноретики, ингибиторы желудочно-кишечной липазы (орлистат), безопасность и эффективность применения которых не установлены в детском возрасте. Лекарственные средства, предназначенные для снижения массы тела у детей и подростков, до сих пор не апробированы в крупных и продолжительных рандомизированных исследованиях. В настоящее время педиатр практически не имеет в своем арсенале фармакологических препаратов для лечения ожирения у детей. Это касается также применения фитопрепаратов и пищевых добавок, предлагаемых производителями для снижения массы тела и/или профилактики ожирения. Компонентами таких препаратов могут быть хитозан, хрома пиколинат, некоторые жирные кислоты, алкалоиды эфедры, включая эфедрин, гарциния и др. В обширном обзоре Allison и соавт., посвященном альтернативным методам лечения ожирения, подчеркивается, что в подавляющем большинстве случаев утверждения об эффективности и безопасности такого рода препаратов в качестве средств для снижения массы тела лишены серьезной доказательной базы. Как правило, эти утверждения основываются на небольших и непродолжительных исследованиях, дизайн которых не предусматривал рандомизации, «заслепления» и включения контрольных групп. Исключением являются фитопрепараты, содержащие эфедрин и кофеин, которые, по данным нескольких рандомизированных, плацебо-контролируемых испытаний, действительно способствуют снижению массы тела. Однако в большинстве случаев продолжительность таких исследований не превышала 6 мес и проводилась в когорте пациентов старше 18 лет (C.N. Boozer et al., 2001).

Достаточно часто лечение ожирения больных осложненной формой первичного ожирения не может ограничиваться диетой и выполнением лечебной физкультуры, однако возможности этиотропной медикаментозной терапии достаточно ограничены. При осложненной форме нейроэндокринного ожирения, в частности при гипоталамическом синдроме пубертатного периода, целесообразно в план лечения включать противовоспалительную терапию для ликвидации очагов хронической инфекции. Эндокринологи рекомендуют обязательно проводить курсы медикаментозной терапии ликворной гипертензии, несмотря на то что она при гипоталамическом синдроме у подростков бывает, как правило, компенсированной.

В последние годы привлекает все большее внимание педиатров-эндокринологов препарат из группы бигуанидов третьего поколения — метформин — как патогенетическое средство для лечения ожирения в детском возрасте (S. Wiegand et al., 2010; C. Brufani et al., 2013). В настоящее время уже проведены научные исследования и клиническая апробация по применению метформина у больных метаболическим синдромом. Этот препарат улучшает показатели углеводного и липидного обменов, не приводит к увеличению массы тела, а наоборот, уменьшает вес и аппетит, нормализует кровяное давление периферических сосудов. За счет снижения инсулинорезистентности метформин улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, тем самым нормализуя уровень глюкозы крови. В результате повышения чувствительности к инсулину метформин подавляет продукцию глюкозы печенью,

усиливает инсулинозависимую утилизацию глюкозы, подавляет окисление жирных кислот (B. Viollet et al., 2013). Положительным влиянием метформина можно считать анорексигенный эффект, нормализацию концентрации инсулина плазмы крови (L. He et al., 2014). При этом препарат не вызывает гипогликемических состояний у больных как с инсулин-независимым сахарным диабетом, так и при его отсутствии, а также у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ожирением без признаков сахарного диабета (C. Merlotti et al., 2014). Метформин оказывает гиполлипидемический эффект у больных с нарушением толерантности к глюкозе, сочетающейся с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией. Считается, что под действием метформина подавляется активность ключевого фермента синтеза холестерина — оксиметил-глутарил-КоА-синтетазы. Кроме того, на фоне приема метформина относительно медленно происходит всасывание липидов в кишечнике и ускоряется гликолиз. В некоторых исследованиях установлены снижение синтеза холестерина липопротеинов низкой плотности, общего холестерина и незначительное повышение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности.

Таким образом, метформин комплексно влияет на метаболические расстройства, характерные для метаболического синдрома, который является причиной высокого риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Наличие метаболических нарушений у детей с нейроэндокринным ожирением является основанием для разработки новых, патогенетически обоснованных схем терапии этого заболевания. Проведенное нами исследование клинико-патогенетических особенностей течения нейроэндокринного ожирения у подростков позволило установить, что у определенной категории больных имеют место глубокие метаболические нарушения, которые составляют комплекс патологических изменений, характерных для метаболического синдрома. По нашим данным, у 52,7% мальчиков-подростков с ожирением уже диагностируется артериальная гипертензия. Выявлены изменения углеводного обмена, характеризующиеся как нарушением толерантности к глюкозе (10,9%) при наличии абдоминального типа ожирения, так и «плоской» (гиперинсулинемической) кривой у 34,6% больных при достаточно высоких резервах инсулярного аппарата, даже на фоне выраженного ожирения. Практически у половины пациентов выявлен повышенный уровень инсулина в крови (52,2%), а высокий индекс инсулинорезистентности НОМА был у 82,4% обследуемых, несмотря на довольно низкое количество случаев нарушений толерантности к глюкозе. При исследовании липидного обмена нами выявлены дислипидемии атерогенной направленности с повышением в крови уровня триглицеридов и отдельных фракций общих липидов (57,9%).

С целью определения возможности использования метформина для лечения метаболических расстройств у мальчиков с нейроэндокринным ожирением, нами было обследовано 45 пациентов в возрасте 13-17 лет. Критериями отбора больных были следующие клинико-лабораторные показатели:

- повышенный аппетит, преимущественно вечером, неспособность самостоятельно регулировать количество съеденной пищи;
- жалобы больных на головную боль, особенно натощак, кардиалгии, повышенную утомляемость;
- у всех обследованных пациентов диагностировали абдоминальное ожирение II-III степени (ОТ/ОБ более 0,9), ИМТ превышал 35 кг/м² (более 95 возрастного перцентиля);
- уровень систолического артериального давления составил в среднем 145 мм рт.ст., диастолического — 90 мм рт.ст.

При лабораторном обследовании выявлено повышенное содержание в крови иммунореактивного инсулина (ИРИ) 28,5±2,41 нг/мл. Уровень глюкозы плазмы натощак составил 4,63±0,85 ммоль/л. При проведении стандартного теста толерантности к глюкозе (СТТГ) диабетической кривой не обнаружено ни у одного больного, нарушение толерантности к глюкозе диагностировали у двух мальчиков, плоскую (гиперинсулинемическую) гликемическую кривую выявлено у 17 (40%) больных. У всех пациентов

выявлено повышение индекса НОМА, который в среднем по группе составил 9,30±0,51 относительно показателей в группе здоровых подростков, что стало основанием для диагностики патологической инсулинорезистентности у этих больных.

Подросткам с ожирением, у которых после проведенной традиционной терапии (гипокалорийная диета, лечебная физкультура, витаминотерапия, диуретики из группы антагонистов альдостерона, препараты, улучшающие сосудистый тонус, ноотропные средства) не отмечалось выраженной положительной клинико-лабораторной динамики, был назначен метформин в дозе 500 мг 2 раза в день (1000 мг/сут), преимущественно после обеда и вечером, в течение 2 мес. В целом все больные уже через 2 нед после приема препарата отмечали улучшение самочувствия, снижение аппетита, особенно в вечернее время. Переносимость лекарственного средства всеми пациентами была удовлетворительная, побочных явлений зарегистрировано не было. Через 2 мес после назначенного лечения 19 (42,2%) мальчиков наблюдали уменьшение массы тела в среднем на 7,3±2,1 кг, у 10 (22,2%) больных отмечалась нормализация артериального давления. В целом в группе обследованных выявлено достоверное снижение уровня ИРИ до 15,4±1,8 пмоль/л и индекса НОМА до 6,5±0,5. Наш многолетний клинический опыт позволяет рекомендовать метформин для патогенетического лечения нейроэндокринного ожирения у подростков при наличии у них инсулинорезистентности, абдоминального типа ожирения, артериальной гипертензии даже при отсутствии явных нарушений глюкозного гомеостаза. Применение метформина снижает проявления инсулинорезистентности и в целом улучшает общее состояние больных, а также нормализует лабораторные показатели.

Для коррекции дислипидемий у подростков педиатры также имеют очень ограниченный набор фармакологических препаратов. Для подростков в возрасте 16-18 лет рекомендуется индивидуальный подбор препаратов из класса статинов или фибратов II-III поколения. Не следует применять никотиновую кислоту, а также ее пролонгированные формы, так как они способствуют развитию нарушений толерантности к глюкозе и усугубляют имеющуюся патологическую инсулинорезистентность. Целесообразно назначать ω-ненасыщенные аминокислоты в дозе 500 мг, а подросткам с ИМТ >30 кг/м² и в более высоких дозах. Нами получены удовлетворительные результаты при назначении липоевой кислоты в дозе 600 мг в сутки в течение 2 мес.

С целью профилактики раннего развития атеросклероза и ишемической болезни сердца у подростков с метаболическим синдромом для коррекции нарушений липидного обмена рекомендуют назначать высокие дозы тироксина, которые активно снижают у больных уровень холестерина крови и устраняют дислипидемию, особенно у подростков с сопутствующей гипофункцией щитовидной железы.

Представляют интерес новые исследования по применению аналога глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутида для лечения ожирения. В 2014 г. обнародованы результаты рандомизированного двойного плацебо-контролируемого исследования применения лираглутида в дозе 3 мг в качестве профилактики развития сахарного диабета 2 типа у лиц с ожирением. В исследование были включены 3731 больных с ожирением. На фоне лечения лираглутидом в течение 56 нед у больных отмечалось снижение массы тела на 8,4 кг по сравнению с 2,6 кг в группе плацебо (F.-X. Pi-Sunyer et al., 2014). Эти обнадеживающие результаты позволяют рекомендовать аналоги ГПП-1 в качестве патогенетического средства для лечения ожирения. В детской популяции также проводятся пилотные исследования по применению аналогов ГПП-1 для лечения морбидного гипоталамического ожирения и ожирения при синдроме Прадера-Вилли (M.J. Abuzzahab, 2014).

Безусловно, лечение ожирения у детей, особенно уже при наличии клинически значимых метаболических расстройств, трудный и длительный процесс. Только объединенными усилиями врача, ребенка и его родителей можно добиться положительных результатов, причем основная ответственность за результаты терапии возлагается на самого больного. И поэтому первичная профилактика ожирения, особенно у детей из группы риска (с наследственной предрасположенностью к ожирению), должна проводиться уже в раннем возрасте на этапе первичной медицинской помощи.

О.В. Большова, д.м.н., професор, Н.А. Спринчук, к.м.н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»;
О.Я. Самсон, к.м.н., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Закордонний та вітчизняний досвід використання інсулінової помпи для лікування цукрового діабету у дітей та підлітків



О.В. Большова

В останнє десятиліття в Україні все частіше стали використовувати інсулінову помпу (ІП) у лікуванні цукрового діабету 1 типу (ЦД1) у дітей та підлітків. У статті наведено дані нерандомізованих і рандомізованих контрольованих досліджень, які порівнюють постійну підшкірну інфузію інсуліну (continuous subcutaneous insulin infusion, CSII) із режимом множинних щоденних ін'єкцій (multiple daily injection, MDI) у різних вікових групах. Переваги, пов'язані з застосуванням CSII, – це покращення вуглеводного обміну у вигляді зниження глікованого гемоглобіну, зменшення коливань глікемії, кількості тяжких гіпоглікемій, проте рішення щодо використання ІП для керування діабетом має бути індивідуальним для кожного пацієнта та його сім'ї.

ЦД1 – аутоімунне захворювання у генетично схильних осіб, при якому селективне ураження β -клітин підшлункової залози з часом призводить до абсолютної інсулінової недостатності. Основними складовими лікування ЦД1 є введення інсуліну на тлі збалансованої дієти та дозованих фізичних навантажень під контролем глікемії.

ЦД1 у дітей, особливо молодшого віку, завжди має важкий перебіг, що пов'язано з багатьма як ендогенними (незрілість та лабільність майже всіх систем організму, у першу чергу імунної та нервової), так і екзогенними чинниками (страх перед ін'єкцією, відмова від їжі, труднощі у дотриманні потрібного режиму харчування тощо). Погіршення метаболічного контролю захворювання призводить до розвитку серйозних діабетичних ускладнень.

Станом на 01.01.2014 р. в Україні зареєстровано 5757 дітей та 2872 підлітка, хворих на ЦД1. У 2013 р. на ЦД1 захворіло 1083 дитини у віці до 14 років та 179 підлітків. Значна частина (1199 осіб) підлітків мають різні діабетичні ускладнення: ураження нирок – 379 хворих у віці 15–18 років, діабетичну ретинопатію – 273 підлітка, діабетичну катаракту 44 підлітка (Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2013 р., Центр медичної статистики МОЗ України, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»).

Основним шляхом досягнення оптимального/субоптимального глікемічного контролю у хворих на ЦД1 є адекватне введення інсуліну. Той факт, що інсулін є найбільш ефективним терапевтичним методом зниження цукру крові до нормального або майже нормального рівня, був встановлений близько 100 років тому. Вся історія інсулінотерапії є історією боротьби за вдосконалення якості препаратів інсуліну і засобів їх введення.

Відповідно до сучасних вимог ISPAD (2000), діти, хворі на ЦД1, повинні прагнути досягти цільових рівнів вуглеводного обміну, рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) нижче 7,5%. Встановлено, що досягнення цільових результатів ефективно впливає на запобігання, стабілізацію і навіть зворотний розвиток судинних діабетичних ускладнень.

В останні роки з'явилися численні публікації, в яких було показано, що застосування ІП або тривалого підшкірного введення інсуліну (CSII) забезпечує максимальні можливості для досягнення нормального рівня цукру крові, що виражається зниженням HbA_{1c} серед усіх груп населення незалежно від віку, статі та соціально-економічного рівня (S.R. Johnson та співавт., 2013; S.M. Blackman та співавт., 2014; R. Nimri та співавт., 2014). ІП – це пристрій для введення інсуліну в організм, альтернативний використанню шприців і шприц-ручок. ІП подає інсулін у безперервному індивідуально запрограмованому режимі, і в цьому її основна перевага перед традиційними ін'єкціями інсуліну.

Проте зниження рівня глікемії звичайно супроводжується збільшенням частоти гіпоглікемій, як це було доведено у дослідженнях DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial, 1997). Терапія за допомогою ІП продемонструвала не тільки зниження рівня цукру в крові, але й одночасне зменшення частоти випадків гіпоглікемії, які зазвичай спостерігаються при покращенні показників вуглеводного обміну. M. Fatourechі та співавт. (2009) відзначають значний ризик виникнення

середньої гіпоглікемії у дітей, які використовують ІП. Інші дослідження визначають тенденцію до зниження частоти гіпоглікемії у дітей ≤ 6 років на помповій терапії. Проте дані щодо гіпоглікемії досить суперечливі (J.N. Churchill та співавт., 2008).

Кількість пацієнтів, які використовують помпи, щорічно зростає. Завдяки ІП можна індивідуально підібрати дозу інсуліну за меншої кількості обмежень для дитини в порівнянні з використанням режиму множинних щоденних ін'єкцій MDI (M. Stadler та співавт., 2011). У той же час пацієнтам вдається досягати кращих показників вуглеводного обміну при одночасному зниженні частоти епізодів гіпоглікемій. Застосування ІП у педіатричній практиці забезпечує стабільність показників глікемії та параметрів глікемічного ризику у дітей на CSII, зниження потреби в інсуліні, нормалізацію показників ліпопротеїнів високої щільності в порівнянні з такими показниками у дітей, які перебували на терапії MDI; однак, як вважають С. Schreiver та співавт. (2013), середній рівень HbA_{1c} при MDI та CSII вірогідно не відрізняється.

На тлі підвищення вимог до якості лікування діабету накопичено достатньо доказів ефективності та безпеки застосування помп у клінічній практиці, що, враховуючи технічне, функціональне та естетичне вдосконалення сучасних ІП, робить їх пріоритетними серед інших засобів інсулінотерапії (D. Brancato та співавт., 2014). Однак численні дослідження показали, що рівні метаболічного контролю у хворих, які використовують дозатори інсуліну, та у осіб, які знаходяться на режимі багаторазових ін'єкцій, є співставними.

Проте результати великого мультицентрового дослідження, проведеного в Німеччині та Австрії упродовж 1995–2009 рр. у 305 діабетичних центрах (30 308 дітей та підлітків), свідчили про покращення метаболічного контролю у хворих, зниження кількості епізодів гіпоглікемії за останні роки та стали кількістю епізодів діабетичного кетоацидозу (ДКА). Однак дослідники не змогли пов'язати цей факт із розширенням використання ІП (DPV Initiative and the German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus, 2012).

Перший прототип ІП був створений ще в 1963 р. доктором Arnold Kadesh у лабораторії Whitehall (м. Елкхарт, США). Це був апарат вагою більше 8 кг. Він безперервно пропускав кров пацієнта через блок, який вимірював концентрацію глюкози. За результатами цих вимірювань у кровообіг вводилися інсулін або глюкоза. Згідно концепції найперших помп, інсулін повинен був вводиться внутрішньовенно, у наступних моделях було запропоновано підшкірне введення, що зробило використання помп більш доступним. Однак тривалий час існували суттєві обмеження для використання помп через їх розмір, вагу та наявність тільки однієї швидкості введення інсуліну.

На початку 1980-х рр. лікарі отримали в розпорядження пристрій Biostat GCIIS (Glucose Controlled Insulin Infusion System) – систему введення інсуліну залежно від концентрації глюкози. Ця система до сьогодні застосовується при проведенні наукових досліджень.

Після 1978 р. почали з'являтися компактні ІП, більш сучасні та зручні. ІП – пристрій, який складається з резервуару з інсуліном і катетера, які називаються інфузійною системою, а також комп'ютерних програм із системою управління. Вага сучасних ІП < 100 г.

Зазвичай ІП вводять під шкіру аналог інсуліну ультракороткої дії, рідше використовується людський інсулін

короткої дії. Інсулін подається дуже низькими дозами з інтервалом у кілька хвилин по 0,025–0,100 ОД залежно від моделі помпи, завдяки цьому інсулін поступає з високою точністю дозування і всмоктується практично моментально, не призводячи до різких гіпоглікемічних станів за відсутності депо інсуліну в підшкірно-жировій клітковині.

ІП максимально імітує роботу підшлункової залози здорової людини. Це означає, що пацієнт вводить інсулін у двох режимах: базальному та болюсному. Як відомо, у різний час доби підшлункова залоза виділяє базальний інсулін із різною швидкістю. Сучасні ІП дозволяють запрограмувати швидкість введення базального інсуліну, причому за необхідності вона може змінюватися щопівгодини. На сьогодні існує велика кількість варіантів та моделей ІП для проведення CSII.

Болюсну дозу інсуліну розраховують за допомогою болюс-калькулятора (спеціальних комп'ютерних програм). Система допомагає обчислити правильну дозу болюсного інсуліну, виходячи з результатів вимірювання глюкози крові перед їдою, і кількість вуглеводів, які входять до складу продуктів. ІП можна налаштувати таким чином, щоб болюсна доза інсуліну вводилася не одномоментно, а протягом певного часу. Ця функція корисна, коли хворий приймає вуглеводи повільного засвоєння, а також на випадок тривалого прийому їжі.

Крім цього, введення інсуліну за допомогою ІП має багато інших переваг. Наприклад, кількість проколів шкіри знижується в 12–15 разів, тому що інфузійну систему слід змінювати 1 раз на 3 доби, а при традиційній інсулінотерапії доводиться робити 4–5 ін'єкцій на день. За допомогою новітніх моделей можна проводити безперервний моніторинг рівня глюкози крові в реальному часі. Якщо показники цукру крові є нижчими/вищими за допустимі межі, ІП попереджає пацієнта звуковими сигналами, а за умови наближення гіпоглікемії відключає подачу інсуліну. В ІП існує журнал даних пацієнта та можливість передачі їх на комп'ютер за допомогою електронної програми для обробки та аналізу. ІП зберігає у своїй пам'яті інформацію за останні 1–6 міс: які дози інсуліну вводилися (базальний і болюсний), який був рівень глюкози в крові, як часто замінювалась інфузійна система та ін. Ці дані зручно аналізувати як самому хворому, так і його лікарю.

Необхідно відзначити, що успіхи в досягненні компенсації цукрового діабету при застосуванні ІП стали можливі тільки завдяки появі нових технологій, що дозволяють пацієнтам швидко і точно визначати цукор в крові. Самоконтроль глюкози крові дозволяє більш точно підібрати швидкість введення інсуліну, що імітує його базальну секрецію, і проводити корекцію болюсної дози, таким чином забезпечуючи більш точне та ефективне його використання.

Сучасні помпи стали простішими у використанні. Вони здатні забезпечувати введення базального інсуліну із заданою швидкістю, яку можна змінювати в різні часові інтервали. Доза інсуліну може мінятися в різні дні залежно від способу життя пацієнта. Вага сучасної ІП 65–108 г. Помпа має соленоїдний мотор, який дозволяє вводити інсулін із кроком від 0,01 до 0,1 ОД із точністю $\pm 5\%$. ІП містить пластиковий резервуар з інсуліном (3 мл = 300 ОД інсуліну; або 1,76 мл = 176 ОД інсуліну), з якого поршень подає інсулін в інфузійну систему і далі в підшкірно-жирову клітковину.

При підборі профілю базальної інсулінемії можливості сучасної ІП дозволяють змінювати швидкість введення інсуліну щопівгодини. Більше того, можна заздалегідь запрограмувати швидкість його подачі в різні дні тижня, що дуже зручно для людей із сидячою роботою та таких, що надають перевагу активному відпочинку.

Для регуляції постпрандіальної глікемії помпа має болюсний режим введення інсуліну, яким користуються

Продовження на стор. 34.

О.В. Большова, д.м.н., професор, Н.А. Спринчук, к.м.н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»;
О.Я. Самсон, к.м.н., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Закордонний та вітчизняний досвід використання інсулінової помпи для лікування цукрового діабету у дітей та підлітків

Продовження. Початок на стор. 33.

безпосередньо під час кожного прийому їжі. Болюсний режим має кілька модифікацій. Для зручності використання ІП має звуковий, вібраційний і візуальний режими для ознайомлення про процес подачі та завершення подачі болюсної дози, закінчення інсуліну в резервуарі, розрядження елементів живлення, появу різних несправностей або збоїв.

Інфузійна система, через яку інсулін подається в підшкірно-жирову клітковину, — це гнучка пластикова трубка довжиною 30–110 см із пластиковим катетером, голкою і пластирем на кінці. Голка потрібна лише для підшкірного введення, у підшкірно-жировій клітковині залишається тільки катетер, який міцно фіксується пластирем. Інфузійну систему встановлюють 1 раз на 2–3 доби.

Можливості досягнення оптимального контролю глікемії залежать від індивідуальних метаболічних характеристик кожного пацієнта, фармакодинаміки та схеми введення інсуліну. При використанні помпи спостерігається найнижча індивідуальна варіабельність завдяки застосуванню тільки одного виду інсуліну ультракороткої дії.

Найбільш важливим для успішного використання ІП у клінічній практиці є надання пацієнтам чіткого розуміння можливостей сучасних pomp, а саме, що це пристрій, який дозволяє більш точно вводити інсулін, враховуючи індивідуальні потреби у різний час доби; але це не метод лікування діабету. Використання ІП не замінює проведення інтенсивної терапії з активним самоконтролем, а допомагає вдосконалювати її так, щоб довести контроль вуглеводного обміну до цільових рівнів. Навіть за наявності помпи хворий повинен мати дві шприц-ручки та інсулін (або аналоги) до них на випадок екстремальних ситуацій.

Переваги та недоліки тривалого підшкірного введення інсуліну у порівнянні з режимом множинних щоденних ін'єкцій почали оцінювати з моменту появи ІП. Для детального порівняльного аналізу CSII і MDI у терапії ЦД1 використовували показники вмісту глікованого гемоглобіну, наявність тяжких гіпоглікемій, коливання рівня глікемії протягом дня, можливість занять спортом, частоту виникнення кетоацидозу та ін. (S.H. Golden та співавт., 2012).

У дітей і підлітків із ЦД1 оптимальне значення глікованого гемоглобіну $\leq 7,5\%$ (ISPAD, 2000), що є маркером низького ризику розвитку пізніх діабетичних ускладнень. Більшість рандомізованих контрольованих досліджень у дорослих показали зменшення рівня HbA_{1c} у середньому на 0,5–1,2% на терапії CSII порівняно з MDI, але можливість і необхідність їх загального застосування у дітей залишалися тривалий час дискусійними. Через коротку тривалість рандомізованих клінічних досліджень важко було визначити, чи терапія за допомогою ІП є сама по собі ефективною, чи контроль захворювання покращується внаслідок зростання мотивації, пов'язаної з використанням нових технологій. Ретроспективне обсерваційне дослідження 112 пацієнтів із цукровим діабетом, які були на терапії CSII з 2005 по 2012 р. та отримали індивідуальне діабетичне навчання, показало, що при використанні ІП рівень HbA_{1c} знижується на 0,6–0,9%. Епізоди гіпоглікемії були більш поширені на початку лікування, їх частота різко скоротилася впродовж лікування (P. Paraguri та співавт., 2013), однак це питання потребує подальшого вивчення.

Досягти оптимального контролю рівня глюкози особливо важко у маленьких пацієнтів із ЦД1. Неадекватний контроль глюкози може призвести до значних коливань глікемії або частих гіпоглікемій, які у дітей перших років життя призводять до нейрокогнітивних дисфункцій. Страх перед виникненням гіпоглікемій часто виникає у підлітків і батьків дітей із ЦД1, і це може стати бар'єром на шляху до покращення глікемічного контролю. Рандомізовані клінічні дослідження використання терапії з застосуванням ІП у дорослих показали значне зменшення частоти епізодів важких гіпоглікемій (D.M. Maahs та співавт., 2010; C.J. Ott та співавт., 2014). Проте дані про частоту епізодів гіпоглікемій у дітей досить неоднозначні. Було показано зменшення частоти випадків важких гіпоглікемій одночасно зі зниженням HbA_{1c} (J.C. Pickup, 2012).

Глікований гемоглобін є маркером, який визначає ризик виникнення пізніх ускладнень діабету. Проте останнім часом також приділяється увага несприятливому

ефекту коливань показників глікемії (L. Nalysnyk та співавт., 2010). У дорослих застосування ІП показало зменшення амплітуди коливань глікемії. Інсулінотерапія за допомогою помпи на тлі постійного добового моніторингу рівня глюкози у дітей, хворих на ЦД1, призводить до зменшення коливань показників глюкози у більшості, але не у всіх хворих (K. Kumareswaran та співавт., 2011).

Незважаючи на те, що регулярні фізичні вправи рекомендовані для дітей і підлітків із ЦД1, здійснення контролю за рівнем глюкози крові під час фізичного навантаження має свої труднощі. Наукові дослідження свідчать про підвищений ризик виникнення гіпоглікемій як під час, так і після навантаження (75 хв аеробіки) помірної інтенсивності у дітей і підлітків, які зберігали базальну схему базисної інсулінотерапії незмінною (The DirecNet Study Group, 2005; 2006). Також показано, що ризик гіпоглікемій після фізичного навантаження може значно зменшитися при терапії CSII внаслідок скасування базисного введення інсуліну під час фізичних вправ. Однак під час припинення надходження інсуліну на період фізичного навантаження у деяких пацієнтів розвивалася гіперглікемія з виникненням кетоацидозу.

В іншому дослідженні порівнювали стан двох груп хворих на ЦД1 при виконанні тривалих стандартизованих фізичних вправ: перша група пацієнтів знаходилася на терапії ІП з половиною регулярною базисною дозою інсуліну (тимчасовий базис) під час фізичних вправ, друга група — з повним припиненням доставки інсуліну. Частота епізодів гіпоглікемій під час вправ була однаковою в обох групах; але в групі з половиною базисною дозою спостерігалася тенденція до збільшення частоти виникнення пізніх гіпоглікемій. При терапії помпою доставка інсуліну може бути тимчасово припинена на період тривалої фізичної активності, що має зменшити ризик розвитку гіпоглікемій у пацієнтів (R.L. Brazg та співавт., 2011).

Існують неоднозначні дані про зміну маси тіла у пацієнтів на тлі використання ІП: у багатьох хворих відзначається невинуватене підвищення апетиту та маси тіла. Однак деякі автори вважають, що застосування ІП не призводить до надмірного збільшення маси тіла, а у деяких осіб спостерігали навіть зменшення SDS індексу маси тіла, що було показано як при короткострокових (3,5–12 міс), так і при довготривалих спостереженнях (≥ 3 роки) (R. Hanas, J. Ludvigsson, 2006; B.I. Jakisch та співавт., 2008). У дослідженні A.E. Scaramuzza та співавт. (2011) відзначено помітне зниження ($0,7 \pm 0,23$ ОД/кг/добу, $p=0,003$) потреби в інсуліні у дітей під час користування ІП, яка має сенсорну систему визначення рівня глюкози в реальному часі (sensor-augmented pump — SAP — system); індекс маси тіла залишається незмінним.

Слід зауважити, що пацієнти, які використовують ІП, мають потенційно підвищений ризик розвитку ДКА, частота якого становить 2,7–9 епізодів на 100 пацієнтів на рік (J. Wolfsdorf та співавт., 2006). Однак розвитку ДКА можна запобігти за умов дотримання правил профілактики ДКА: частий контроль рівня глюкози і кетонів у тілі із відповідною корекцією під час хвороби.

Місцеві реакції на введення інсуліну, які спостерігаються при підшкірному введенні, відрізняються: при MDI у деяких дітей фіксуються випадки гіперліпотрофії, подразнення шкіри, приєднання інфекції у місці ін'єкції та страх перед ін'єкціями, а при CSII у понад 15 дослідженнях відзначено епізоди інфікування й подразнення шкіри на місці встановлення катетера. Співвідношення подразнення шкіри і/або інфікування коливається від 0,06 до 12 на 100 пацієнтів на рік (J. Weissberg-Benchell та співавт., 2003).

Звикання до ІП проходить не завжди легко для пацієнтів та їхніх батьків. Причинами стресу можуть бути постійна необхідність у спостереженні за дитиною і додаткові фінансові витрати.

Результати використання різних оціночних методів вказують на покращення або відсутність зміни якості життя (задоволеності) пацієнтів, що перебувають на терапії ІП. У дослідженнях із використанням стандартизованих методів опитування батьків немовлят і дітей молодшого віку, які були переведені з MDI на CSII, наведено дані про появу більшої свободи, та самостійності в їхньому житті, а також зменшення хвилювання та стресу у батьків через постійну турботу про дітей. У кількох інших дослідженнях показано зменшення занепокоєння

у батьків дітей, які отримували терапію CSII. Встановлено, що у дітей із найкращим глікемічним контролем (за рівнем глікованого гемоглобіну) батьки були найбільш обізнаними з правилами користування помпою (A. Lukacs та співавт., 2013; K. Mitchell та співавт., 2013).

Підлітки, які використовували ІП, мали менше скарг на стан свого здоров'я, були більше задоволені терапією, що пов'язано з кращим контролем захворювання, збільшенням гнучкості в дієті та режимі дня (K.G. Low та співавт., 2005). Разом із тим у дослідженні D.H. Froisland та співавт. (2013) встановлено, що низька оцінка якості життя хворих залежить у першу чергу від високого рівня глікованого гемоглобіну, статі (частіше у дівчат) та досвіду попередніх епізодів кетоацидозу, але ж ніяк не від методу інсулінотерапії — ІП чи режиму інтенсифікованої інсулінотерапії. У той же час показано, що на зниження якості життя впливають депресивні симптоми, які спостерігаються у кожного 5-го підлітка з ЦД1 ($< 7\%$ у групі без діабету) незалежно від рівня глікованого гемоглобіну, а саме: підлітки, які перебували на помповій терапії та мали $HbA_{1c} < 7,5\%$ або $HbA_{1c} \geq 7,5\%$, мали вірогідне зниження якості життя; на якість життя в цих групах мала вплив тільки тривалість цукрового діабету (B. Zdunczyk та співавт., 2014).

Окрім бажання самого пацієнта з ЦД1, виділяють такі причини для переходу на помпову інсулінотерапію:

- 1) низький рівень глікемічного контролю цукрового діабету (показник глікованого гемоглобіну $> 7,5\%$);
- 2) лабільний перебіг цукрового діабету;
- 3) наявність частих епізодів гіпоглікемії, зокрема важких, а також упродовж ночі;
- 4) феномен «ранкової зорі»;
- 5) планування вагітності, її виношування, пологи та післяпологовий період;
- 6) схильність до ліподистрофій;
- 7) дитячий вік.

З нашої точки зору, у цілому найбільш виправданими показаннями для встановлення ІП є лабільний перебіг цукрового діабету та вагітність (планування вагітності, виношування, під час пологів, післяпологовий період).

Згідно з даними дослідження Pediatric Diabetes Consortium (PDC) T1D New-Onset (NeOn) Study, яке було проведене в США у 7 педіатричних діабетичних центрах (обстежено 1012 пацієнтів у віці < 20 років, із них 254 почали помпову терапію на 1-му році захворювання), було встановлено, що збільшення кількості хворих (з 18 до 59%), які перейшли на помпову терапію, залежить скоріше від фінансового, соціально-економічного статусу родини та етнічного фактора, ніж від рівня глікованого гемоглобіну (M.H. Lin та співавт., 2013).

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» накопичено понад 5-річний досвід використання ІП у педіатричній практиці. На помпову терапію були переведені понад 100 хворих на ЦД1 віком від 6 до 17 років із тривалістю захворювання від 6 міс до 15 років. Усім пацієнтам помповий насос встановлено за добровільною згодою, але з різних причин.

До встановлення ІП рівень HbA_{1c} становив 6,6–13,7% (середнє значення $9,53 \pm 1,95\%$). Усі пацієнти індивідуально навчалися користуватися помпою, що займало декілька днів, а також відвідували додаткові заняття, метою яких було поглиблення і вдосконалення знань та навичок самоконтролю. Контрольне дослідження HbA_{1c} хворих проводилося через 6; 12; 24 міс після переведення на помпу (табл.).

Таблиця. Динаміка рівня глікованого гемоглобіну при використанні ІП				
Показник	До встановлення помпи	Через 6 міс	Через 12 міс	Через 24 міс
Глікований гемоглобін, %	9,53±1,95	9,21±2,38	9,06±1,79	8,94±1,63

Рівень глікованого гемоглобіну через 6 міс становив $9,21 \pm 2,38\%$, через 12 міс — $9,06 \pm 1,79\%$, через 24 міс — $8,94 \pm 1,63\%$. Таким чином, уже за перші 12 міс спостерігалася тенденція до зменшення його рівня зберігалася.

Середньодобова глікемія до початку помпової терапії становила $11,39 \pm 1,83$ ммоль/л з коливаннями глікемії

у діапазоні 3,1–24,8 ммоль/л. Після початку помпової терапії й підбору режимів ведення інсуліну середньодобова глікемія становила 8,49 ммоль/л з коливаннями глікемії у діапазоні 4,2–14,7 ммоль/л. Таким чином, показано, що при використанні ІП відбувається зниження не тільки середнього рівня глікемії і глікованого гемоглобіну, а й амплітуди коливань глікемії, що особливо важливо для запобігання розвитку судинних діабетичних ускладнень.

Після переведення на введення інсуліну за допомогою помпи значно зменшилася кількість випадків гіпоглікемії, особливо в нічний час (рис. 1). Кількість гіпоглікемічних епізодів знизилася, головним чином, за рахунок легких (рівень цукру в крові 3,0–4,0 ммоль/л) і тяжких (рівень цукру в крові <2,0 ммоль/л із запамороченнями і втратою свідомості) гіпоглікемії, відповідно, на 85,8 і 85% у порівнянні з кількістю випадків при середніх (рівень цукру в крові 2,1–2,99 ммоль/л) гіпоглікемічних станах, яка зменшилася лише на 55% на рік.

На тлі призначення помпової інсулінотерапії майже в 2 рази зменшилася кількість випадків на рік стійкого ДКА за рахунок декомпенсації цукрового діабету; у більшості пацієнтів після переведення на помпу доза інсуліну зменшилася в середньому на 10%. Реакція шкіри в місцях введення катетера спостерігалася у 6 хворих у вигляді невеликої гіперемії, яка зникала через кілька годин після зміни місця введення катетера.

У цілому за умови переходу на ІП стан хворих, які взяли участь у дослідженні, покращився, зменшилися такі симптоми: головний біль і вегетосудинні прояви у вигляді пітливості, перепадів настрою, знизився апетит, зник страх перед нічними гіпоглікеміями. Діти із ЦД1 та їхні батьки відчували більшу психологічну стабільність, у них з'явилася впевненість у завтрашньому дні та мотивація на чіткий і стабільний самоконтроль. Більшість хворих почали активніше займатися спортом. Лише одна учасниця дослідження відмовилася від користування ІП після 6 міс її застосування, не пояснивши чітко причин відмови. Треба окремо підкреслити, що більшість пацієнтів, які перебували під нашим наглядом, були з благополучних родин, регулярно спілкувалися з лікарем-ендокринологом, виконували всі рекомендації, проводили систематичний контроль рівня глікемії або мали помпу з контролем глікемії on-line.

Помпова інсулінотерапія теоретично підходить для всіх хворих на ЦД, які потребують введення інсуліну. Але існують протипоказання до використання ІП. Помпова інсулінотерапія вимагає активної участі пацієнта. Протипоказано застосовувати помпову інсулінотерапію у ситуаціях, коли пацієнт не може або не хоче засвоїти тактику інтенсивного лікування діабету, проводити регулярний самоконтроль глюкози крові, підрахунок вуглеводів, планування фізичної активності, розрахунок дозувань базисного інсуліну.

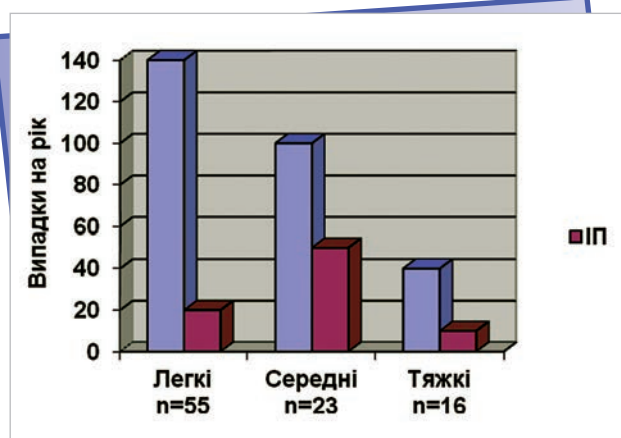


Рис. 1. Кількість випадків гіпоглікемії у пацієнтів з ЦД1 при MDI та при використанні ІП

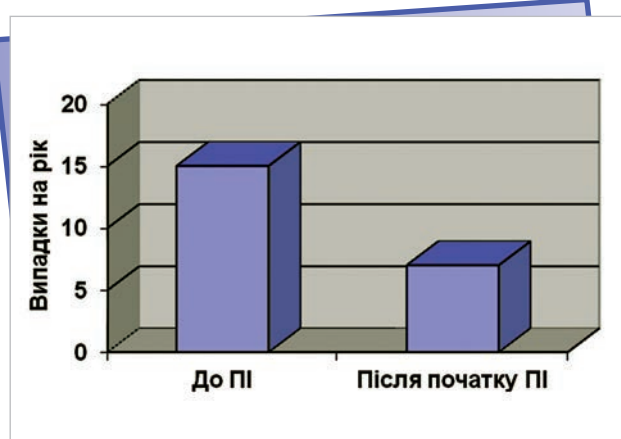


Рис. 2. Кількість випадків епізодів ДКА на рік у хворих на ЦД1 при помповій інсулінотерапії

Помпову інсулінотерапію не використовують у осіб, у яких є психічне захворювання, здатне призвести до неадекватного поведіння з приладом. Якщо хворий має виражене зниження зору, то у нього будуть проблеми з розпізнаванням написів на екрані ІП. На початку застосування помпової інсулінотерапії необхідне постійне спостереження лікаря, а якщо цього не можна забезпечити, то перехід на помпову інсулінотерапію слід відкласти.

За результатами анкетування пацієнтів незаперечними перевагами ІП є такі:

- відсутність щоденних багаторазових ін'єкцій інсуліну;
- більш рівний профіль глікемії в нічний час зі зниженням ризику розвитку нічних гіпоглікемії;
- більш гнучкий режим дня та поліпшення якості життя;
- зручність використання при фізичних навантаженнях.

За 5 років користування помпи ДКА було виявлено в наступних випадках: некомплаєнтність пацієнта, грубе порушення дієти без відповідної корекції дози інсуліну (2); недбалість (випадання катетера, закінчення інсуліну в резервуарі, закінчення терміну роботи батареї) (4); технічна несправність ІП (1); закупорка катетера при використанні понад 3 доби (7). Не було виявлено жодного випадку розвитку тяжкої гіпоглікемії за ці роки.

У дослідженні К. Kostev та співавт. (2014) вивчалися причини відмов від помпової терапії протягом першого року використання на основі даних національної бази (LRx; IMS Health, Германія). Встановлено, що близько 93% дітей та молодих дорослих (до 25 років) продовжують терапію інсуліном за допомогою ІП протягом 12 міс. Низький ризик відмови від використання ІП на першому році асоціюється з віком дитини до 6 років, чоловічою статтю та використанням тefлонових (а не сталевих) голки. У той же час призначення терапії тиреоїдними препаратами (у разі виявлення аутоімунного захворювання) та протиепілептичних ліків асоціюється з високим ризиком припинення помпової терапії.

Ізраїльські дослідники L. de Vries та співавт. (2011) встановили, що з 530 педіатричних пацієнтів 11,3% відмовилися від помпового введення інсуліну через 3 та 5 років, серед них – 9,1% як мінімум через 3 міс після початку помпової терапії. Високими факторами ризику відмови від ІП були такі: жіноча стать, вік <10 років у дівчат та гірший метаболічний контроль ЦД на момент початку помпової терапії.

На нашу думку, оскільки використання ІП набуває все ширшого розповсюдження, існує потреба в більш ретельному відборі кандидатів для призначення помпової інсулінотерапії. Ключовими питаннями вдалої помпової терапії є відверте систематичне спілкування з лікарем та якісне навчання (М. Maahs та співавт., 2010).

За даними Scrimgeour та співавт. (2007), у США від 7 до 18% зазвичай відмовляються від ІП. J.R. Wood та співавт. (2006) визначили п'ять категорій причин відмови від ІП серед дітей: розвиток ДКА, наявність ІП як ознаки захворювання на діабет, дрібні проблеми, зміна зовнішнього вигляду при носінні пристрою, збільшення маси тіла.

У цілому, відмова пацієнтів від використання ІП обумовлюється такими причинами:

- економічними – пов'язані з досить високою вартістю ІП і витратних матеріалів до неї;
- психологічними – необхідність носити на собі механічний пристрій,
- необхідністю постійного самоконтролю,
- недостатнім соціальним та інтелектуальним рівнем родини хворого.

Таким чином, використання ІП при лікуванні ЦД1 у дітей та підлітків приводить до поліпшення метаболічного контролю, а саме: до зниження рівня глікованого гемоглобіну, зменшення показників середньодобової глікемії, зниження амплітуди коливань глікемії та збільшення тривалості нормоглікемії. Хворі відзначають покращення якості життя, що полягає у збільшенні гнучкості режиму дня стосовно часу прийому їжі та фізичних навантажень; зменшенні кількості ін'єкцій до 1 разу на 3 дні; зниженні ризику гіпоглікемії при фізичних навантаженнях. Використання ІП при лікуванні ЦД1 у дітей та підлітків свідчить про її ефективність за умов досягнення оптимального/субоптимального контролю захворювання.

Однак застосування ІП має значні недоліки, наприклад, можливість оклюзії катетера преципітатами інсуліну, що призводить до припинення надходження останнього та виникнення станів, які погрожують життю хворого. Може мати місце дуже високий ризик швидкого розвитку ДКА, пов'язаного із застосуванням інсулінових аналогів швидкої та дуже швидкої тривалості дії; дефектами картриджа з інсуліном; випадінням голки; великою кількістю повітря в голці; ушкодженням інфузійної системи; відмовою батареї; недостатньою кількістю інсуліну в резервуарі.

Обов'язково слід враховувати здатність та бажання хворого та його батьків до навчання застосування ІП.

Необхідно вміти правильно запрограмувати помпу, так щоб дитина не змогла самостійно перепрограмувати її. У той же час можуть виникнути такі ситуації, коли потрібно змінити параметри подачі інсуліну, а дитина не може зробити це самостійно, бо знаходиться далеко від батьків. Протипоказанням є неможливість навчити хворого (його батьків) правилам проведення помпової інсулінотерапії та методам розрахунку базисної та болюсної доз інсуліну.

Оскільки голка чи канюля залишається під шкірою до 3 діб, не виключається можливість розвитку локального запалення або подразнення. Крім того, у деяких пацієнтів відзначається підвищена чутливість до пластикових компонентів ІП. Помпу не бажано тримати поблизу мобільного телефону (можуть бути збої в роботі пристрою та припинення подачі інсуліну). ІП не застосовують при прекоматозному та коматозному стані хворого. У світовій літературі накопичено досвід використання ІП у дорослих та дітей у віці >12 років; досвід використання ІП у дітей віком <12 років вкрай недостатній та не завжди успішний. За даними Food and Drug Administration (FDA), за останні 14 років було зафіксовано 1774 (7%) побічних явищ у дітей віком 1–12 років, які перебували на помповій терапії (Manufacturer and User Facility Device Experience MAUDE database for insulin pump adverse event reports). Серед них у 777 (43%) дітей мали місце важкі стани, які призвели до госпіталізації пацієнта: у 614 пацієнтів – ДКА та/або гіперглікемія та у 98 хворих – гіпоглікемічні стани; 5 хворих (у віці 5–10 років) померли. Головними причинами ускладнень були проблеми з пристроєм (втрата або поломка компоненту помпи, поломка сигналу тривоги, проблема з батареями, поломка канюль, витікання інсуліну тощо), помилки при користуванні, вплив факторів зовнішнього середовища. Звертається особлива увага на подальше вивчення безпечності та ризиків ускладнень для педіатричної групи пацієнтів, а також на проблеми, пов'язані з їхнім навчанням.

Не менш важливим аспектом застосування ІП залишається доволі висока вартість пристрою та розхідних матеріалів до нього, що обмежує широке впровадження цього метода. Звичайна ІП без моніторингу рівня глюкози на сьогодні коштує приблизно 2–3 тис. доларів та ще 100–150 доларів необхідно витратити щомісячно для закупівлі розхідних матеріалів (інфузійних наборів, тест-смужок, перехідників тощо). ІП, яка суміжна із системою постійного моніторингу глюкози, вдвічі дорожча (5–7 тис. доларів), а також потрібно ще близько 500 доларів щомісячно при постійному користуванні монітором; одноразовий датчик (сенсор) коштує приблизно 900 грн, його потрібно міняти 1 раз на 3–6 днів. У такій помпі встановлюється додатковий датчик монітору глюкози, який безпроводним шляхом (частіше) передає дані про рівень глюкози. До речі, виготовлення помп, які не мають провідного зв'язку з глюкометром, та комбінування з сенсором (визначення рівня глюкози on-line) є величезним кроком уперед у розвитку засобів введення інсуліну (N. Mauras та співавт., 2013); такі помпи мають невеликі розміри, їх можна носити під одягом у чохлі, який надягають на ремінь, бюстгальтер, носять як мобільний телефон. Застосування радіочастотної технології дозволяє елементам системи «спілкуватися» по безпроводному інтерфейсу (блок управління та контролю, екран – окремі устрої).

У 2012 р. спеціалісти FDA розробили та запропонували рекомендацію, яка має допомогти уникнути небажаних побічних явищ при користуванні ІП та буде сприяти виготовленню якісних інфузійних приладів (Draft Guidance for Industry and FDA Staff – Total Product Life Cycle: Infusion Pump – Premarket Notification [510(k)] Submissions. <http://www.fda.gov/medicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm206153.htm> Accessed August 1, 2012). FDA підкреслює важливість врахування людського фактора та спеціального навчання користування помпами для підвищення безпеки застосування ІП у дітей та підлітків.

Таким чином, застосування ІП має як переваги, так і недоліки. Пошук нових технологій введення інсуліну продовжується та удосконалюється, що в багатьох випадках дозволить оптимізувати лікування хворих на діабет. На нашу думку, питання доцільності переходу на помпову інсулінову терапію має вирішуватися індивідуально та проводитися з обов'язковим урахуванням особливостей клінічного перебігу захворювання, психологічних та соціальних аспектів; безумовним є використання адекватних ультракоротких аналогів інсуліну та найсучасніших моделей інсулінових дозаторів. Нові технології введення інсуліну не є панацеєю, необхідність їх застосування та клінічне впровадження має визначатися реальними перевагами для пацієнта та економічною складовою терапії цукрового діабету в цілому.

Несахарный диабет: этиопатогенез, диагностика, терапия

Синдром несахарного диабета (НД) включает состояния, которые проявляются полиурией при низкой удельной плотности мочи. Потребность в жидкости здорового человека в сутки составляет около 2 л. Постоянство водного баланса в организме поддерживается нормальной секрецией вазопрессина, количеством потребляемой жидкости, зависящим от чувства жажды и функционирования почек [1].

Водный баланс является важнейшей частью гомеостаза, его основой. Вода — ведущий неорганический компонент организма, обеспечивающий связь внешней и внутренней среды, транспорт веществ между клетками и органами; в воде осуществляются все химические реакции обмена веществ в клетках, органах и тканях, поддерживается связь между ними; это основа всех жидкостей в организме. Являясь растворителем органических и неорганических веществ, вода представляет собой основную среду, в которой происходят метаболические процессы, входит в состав различных систем органических веществ. В 1 г гликогена, например, содержится 1,5 мл воды, в 1 г белка — 3 мл воды. При ее участии формируются клеточные мембраны, транспортные частицы крови, макромолекулярные и надмолекулярные образования. Благодаря высокой теплоемкости и теплопроводности воды участвует в терморегуляции, обеспечивая выведение излишнего тепла из организма (теплоотдачу) с помощью потоотделения, испарения пота, тепловой одышки. Непрерывное поступление воды в организм является одним из основных условий поддержания его жизнедеятельности. Достаточно сказать, что вода составляет более 80% массы тела новорожденного и почти 60% массы тела взрослого человека. Даже в самой компактной ткани организма — костной — содержится около 8% воды. В связи с особенностями регуляции водного обмена его дисбаланс в организме чаще носит характер обезвоживания, т.е. дегидратации. Обычно обезвоживание возникает в результате осложнения какой-либо соматической или другой патологии, но может быть самостоятельным синдромом. Наиболее частой формой первичной дегидратации является НД — заболевание, которое характеризуется мочеизнурением, повышением осмолярности плазмы (ОП), возбуждающим механизм жажды, и компенсаторным потреблением большого количества жидкости.

Регуляция водно-электролитного обмена

В силу исключительной важности водно-электролитного обмена система его контроля очень сложна. Система регуляции водного баланса обеспечивает два основных гомеостатических процесса: во-первых, поддержание постоянства общего объема жидкости в организме и, во-вторых, оптимальное распределение воды между водными пространствами и секторами организма. К факторам поддержания водного гомеостаза относятся следующие: осмотическое и онкотическое давление жидкостей водных пространств, гидростатическое и гидродинамическое давление крови, проницаемость гистогематических барьеров и других мембран, активный транспорт электролитов и неэлектролитов, нейро-эндокринные механизмы регуляции деятельности почек и других органов выделения, а также питьевое поведение и жажда. Основу системы регуляции водного гомеостаза составляют три гормонально-гуморальных фактора: антидиуретический гормон (АДГ) задней доли гипофиза —

вазопрессин, группа минералокортикоидных гормонов, предсердные натрий-уретические пептиды. Влияние этих факторов реализуется в основном тремя путями: через гипоталамус, почки и сердечно-сосудистую систему. Однако к числу регуляторов водно-электролитного баланса можно отнести практически все «периферические» гормоны, а также все без исключения органы и системы.

Основные звенья регуляции водно-электролитного обмена представлены на рисунке 1.

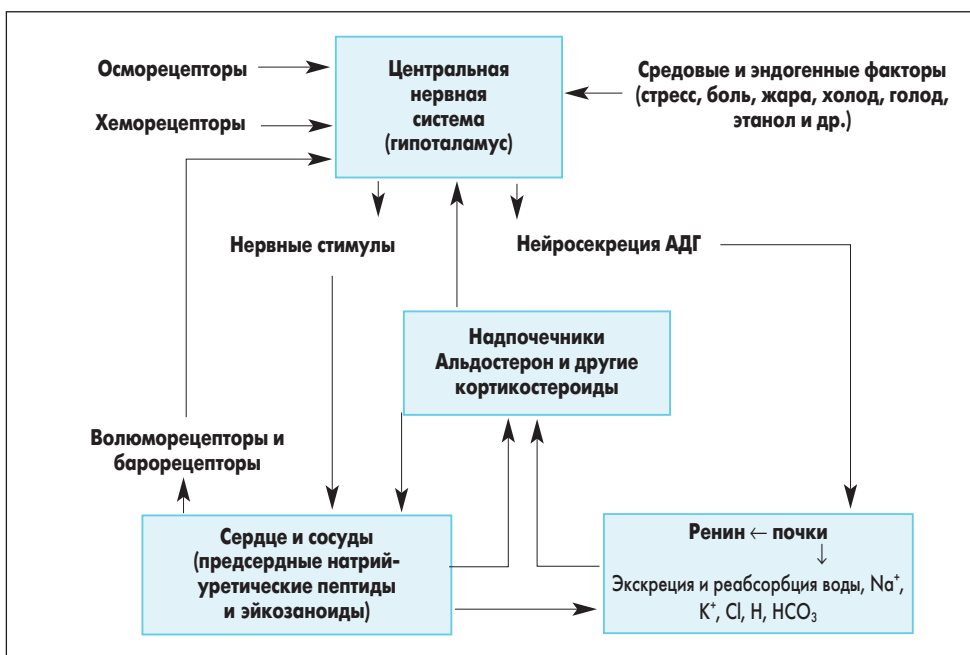


Рис. 1. Схема регуляции водно-электролитного обмена

Система регуляции водно-солевого баланса имеет два компенсирующих компонента:

- пищеварительный тракт, который может в той или иной мере корректировать нарушения водно-солевого баланса, что проявляется в виде жажды и солевого аппетита;
- почки, которые способны обеспечить адекватную для сохранения баланса в организме задержку или экскрецию воды и солей.

Приоритетность гипоталамо-гипофизарной оси в регуляции водно-солевого обмена обусловлена в первую очередь тем, что синтез, хранение и секреция АДГ вазопрессина осуществляются именно этой системой. Вазопрессин представляет собой нонапептид, состоящий из шестичленного кольца, замкнутого дисульфидным мостиком, и трехчленной концевой части (рис. 2).

Как уже было отмечено, центральным регулятором водно-электролитного обмена является АДГ, который активирует абсорбцию воды в дистальных канальцах нефрона (рис. 3, 4).

А. Осмолярность плазмы. В физиологических условиях главным фактором, регулирующим секрецию АДГ и жажду, является ОП. Осморецепторы гипоталамуса весьма чувствительны к колебаниям осмолярности: ее изменение всего на 1% приводит к заметным нарушениям секреции АДГ.

1. Гипоосмолярность. Когда уровень ОП ниже порогового (около 280 мосмоль/кг), секреция АДГ уменьшается, что приводит к выведению большого объема максимально разведенной мочи. Повышенное выведение воды предотвращает дальнейшее снижение осмолярности плазмы, даже при значительном потреблении воды.

2. Гиперосмолярность. При повышении осмолярности плазмы секреция АДГ усиливается. Когда осмолярность достигает примерно 295 мосмоль/кг, концентрация АДГ становится достаточной для обеспечения максимального антидиуретического эффекта (объем мочи <2 л/сут; осмолярность мочи (ОМ) >800 мосмоль/кг). Одновременно активируется и механизм утоления жажды, что приводит к увеличению потребления воды и препятствует дегидратации организма.



Н.А. Кравчун

3. Чувствительность рецепторов гипоталамуса к различным растворенным в плазме веществам не одинакова. Самые сильные стимуляторы секреции АДГ — ионы натрия и анионы, образующиеся при диссоциации солей натрия. Глюкоза стимулирует секрецию АДГ лишь в отсутствие инсулина; мочевина незначительно стимулирует или вообще не стимулирует секрецию АДГ.

4. Зависимость между уровнями АДГ и ОП выражается в формуле: концентрация АДГ (нг/л) = $0,38 \times [ОП (мосмоль/кг) - 280]$. В соответствии с этой формулой максимально концентрированная моча образуется при ОП 290-292 мосмоль/кг и концентрации АДГ в плазме 5-6 нг/л.

Б. Объем циркулирующей крови. Секреция АДГ зависит от объема циркулирующей крови (ОЦК) и регулируется барорецепторами легочных артерий (барорецепторы системы низкого давления).

1. Рефлексы барорецепторов легочной артерии тормозят секрецию АДГ. Гиперволемию и растяжение легочной артерии катетером Свана-Ганца стимулируют эти рецепторы и вызывают снижение секреции АДГ. Наоборот, гиповолемию усиливает секрецию АДГ.

2. Барорецепторная система регуляции является менее чувствительной, чем осморецепторная: для стимуляции секреции АДГ необходимо уменьшение объема крови в сосудах малого круга на 5-10% (тот же эффект достигается при изменении ОП всего на 1%). Однако дальнейшее снижение ОЦК приводит к активации барорецепторов аорты и сонных артерий (барорецепторы системы высокого давления) и к экспоненциальному возрастанию уровня АДГ. Значительное повышение уровня АДГ может вызвать клинически значимый вазопрессорный эффект.

3. Осморецепторная и барорецепторная системы регуляции секреции АДГ тесно связаны. Уменьшение давления в левом предсердии (при гиповолемии и артериальной гипотонии) снижает порог возбудимости осморецепторов и повышает чувствительность системы осморегуляции секреции АДГ. Возрастание давления в левом предсердии (при гиперволемии и артериальной гипертонии) увеличивает порог возбудимости осморецепторов и уменьшает чувствительность системы осморегуляции секреции АДГ.

В. Тошнота — чрезвычайно сильный и быстродействующий стимулятор секреции АДГ. Нередко даже при кратковременных приступах тошноты, не сопровождающихся рвотой или изменениями АД, уровень АДГ возрастает в 100-1000 раз. Тошнота может быть причиной (пусть и не основной) усиления секреции АДГ, наблюдаемого при вазовагальных приступах, кетоацидозе, острой гипоксии, укачивании, а также при приеме циклофосфамида и других лекарственных средств, вызывающих рвоту.

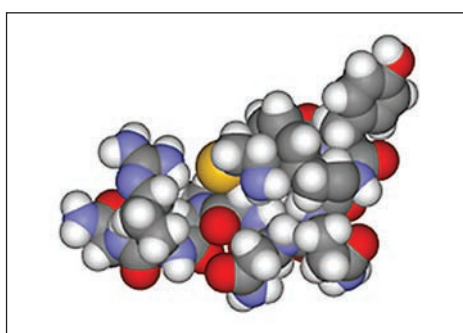


Рис. 2. Модель молекулы вазопрессина

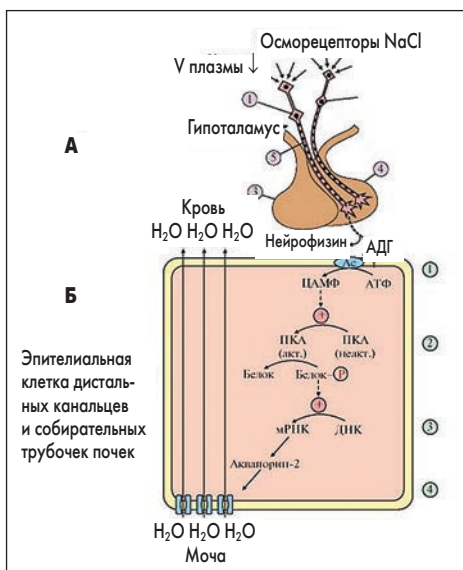


Рис. 3. Секретия и механизм действия АДГ

Примечание. А: 1 — супраоптический нейрон; 2 — паравентрикулярный нейрон; 3 — передняя доля гипофиза; 4 — задняя доля гипофиза; 5 — АДГ-нейрофизин; Б: 1 — АДГ связывается с мембранным рецептором V_2 , вызывая активацию аденилатциклазы (АЦ) и, как следствие, образование цАМФ; 2 — цАМФ активирует протеинкиназу, фосфорилирующую белки; 3 — фосфорилированные белки индуцируют транскрипцию гена аквапорина; 4 — аквапорин встраивается в мембрану клетки почечного канальца.

Г. Другие факторы, влияющие на секрецию АДГ, перечислены в таблице 1 [8].

Д. Жажда и секреция АДГ регулируются одинаковыми механизмами. Осморепторы, участвующие в регуляции утоления жажды, сходны с осморепторами, контролирующими секрецию АДГ. Порог осмоларности для утоления жажды обычно выше, чем для секреции АДГ. Гиповолемия запускает механизм утоления жажды даже при нормальной ОП. Кроме того, гиповолемия стимулирует ренин-ангиотензиновую систему, которая, в свою очередь, способствует секреции АДГ. Интеграция механизмов регуляции утоления жажды и секреции АДГ обеспечивает поддержание ОП в узком диапазоне ($285,0 \pm 5,0$) мосмоль/кг.

Синтез, секреция и специфическое действие АДГ подвержены влиянию многих эндогенных факторов и внешних условий. Это обуславливает многообразие этиопатогенетических и клинко-лабораторных вариантов нарушений водного гомеостаза, что отражено в соответствующей классификации.

Классификация, этиология и патогенез НД

Классификация НД [4, 7, 9, 10, 11]

А. Центральный несахарный диабет (ЦНД) (гипоталамический, гипофизарный): нарушение синтеза, транспорта или осморегулируемой секреции вазопрессина.

1. Функционального происхождения (идиопатический ЦНД):

а) наследственно-генетический;
б) обусловленный синтезом неполноценного АДГ или нейрофизина.

2. Органического происхождения:
а) возникший вследствие нейроинфекции;

б) развившийся в результате черепно-мозговой травмы;

в) возникший как следствие операции или лучевой терапии;

г) обусловленный опухолевым процессом в гипоталамо-гипофизарной области;

д) причиной которого является сосудистое поражение головного мозга;

е) обусловленный гранулематозами.

Б. Почечный несахарный диабет (ПНД) (нефрогенный, вазопрессинрезистентный): резистентность почек к действию вазопрессина.

1. Нарушение осмотического градиента в почечных канальцах:

а) органической природы (нефрит, нефроз, амилоидоз);

б) функциональной или ятрогенной природы (осмотические диуретики, глюкозурия, натриурия).

2. Нарушение чувствительности почечных канальцев к АДГ:

а) первичное (нарушение синтеза цАМФ, аденилатциклазы);

б) вторичное (обструктивная уропатия, пересадка почки, гипокалиемия, гиперкальциемия, литий, метоксифлуран).

В. Первичная полидипсия.

1. Психогенная — компульсивное потребление жидкости.

2. Дипсогенная — понижение порога осморепторов для жажды.

Г. Гестагенный: во время беременности; повышенное разрушение эндогенного вазопрессина ферментом плаценты — аргининаминопептидазой.

Д. Функциональный: у детей до года; увеличение активности фосфодиэстеразы 5-го типа, приводящее к быстрой деактивации рецептора к вазопрессину.

Е. Ятрогенный: рекомендации врачей пить больше жидкости, бесконтрольный прием диуретиков, прием препаратов, нарушающих действие вазопрессина (демеклоцилин, препараты лития, карбамазепин).

Ж. Сольвентная полиурия.

1. Избыточное введение электролитов (NaCl, NaHCO₃ и др.).

2. Избыточное введение неэлектролитов (глюкоза, осмотические диуретики).



Рис. 4. Схема регуляции секреции АДГ [3, 8, 11]

В клинической практике, как правило, встречаются три основных типа ЦНД: ЦНД, ПНД и первичная полидипсия.

Этиология и патогенез НД

Этиологические варианты ЦНД многочисленны, а их относительная частота не ясна, причем не только в плане соотношения идиопатического и органического ЦНД, но и по частоте конкретных причин. К примеру, нет единого мнения по поводу того, являются ли синонимами термины «идиопатический ЦНД» и «генетический ЦНД». По одним данным [4, 6], доля наследственно-генетического ЦНД составляет лишь около 5% в структуре различных форм этой патологии. По другим данным, идиопатический ЦНД составляет примерно половину всех случаев, а остальные имеют органическую природу, что обусловлено морфологическими повреждениями гипоталамо-гипофизарной области [4]. Однако четкого деления ЦНД на функциональный и органический не существует, так как часто бывает, что развитие ЦНД связано с неспецифической инфекцией (гриппом, корью, ветрянкой, пневмонией, тифом и т.д.). При этом в большинстве таких случаев на аутопсии не удается обнаружить морфологические изменения в соответствующих структурах головного мозга. В этой связи логично предположить, что инфекционный или другой этиологический фактор играют роль триггера, реализующего генетически обусловленную функциональную неполноценность этих структур. Степень последней можно уточнить с помощью дегидратационной пробы, в ходе которой контролируют наличие или отсутствие положительной корреляции между ОП и ОМ (рис. 5), что отражает секрецию АДГ и его активность. Проба позволяет дифференцировать 4 типа ЦНД [11]. При первом типе имеется незначительное повышение ОМ в ответ на рост ОП, что свидетельствует о практически полном отсутствии АДГ. Для ЦНД второго типа характерно ступенеобразное повышение ОМ, что указывает на нарушение осморепторного механизма стимуляции секреции АДГ. При ЦНД третьего типа секреция АДГ в ответ на стимуляцию запаздывает, а четвертый тип характеризуется сниженным секреторным ответом.

Не вызывает сомнений и сугубо органический вариант ЦНД, например травматической природы. Имеется в виду не только черепно-мозговая травма в общепринятом смысле, но нейрохирургическое вмешательство, в частности гипофизэктомия. Удаление гипофиза, как правило, сопровождается тяжелым синдромом полиурии-полидипсии, но прогноз у

в таких случаях НД имеет стойкий, необратимый характер.

ЦНД опухолевого генеза чаще всего обусловлен супраселлярными неопласмами: краниофарингиомой, пинеаломой, редко метастатическим поражением гипоталамуса. Интраселлярные опухоли гипофиза по изложенной выше причине ЦНД обычно не вызывают. И только при распространении таких опухолей за пределы турецкого седла с инвазией в гипоталамус появляется несахарное мочеизнурение.

Сосудистые нарушения (ишемия, кровоизлияние, аневризма, серповидно-клеточная анемия), как и гранулематозный процесс (туберкулез, саркоидоз, сифилис, гистиоцитоз, эозинофильный гранулематоз), исключительно редко вызывают ЦНД. Не исключается иммунопатологический механизм развития ЦНД в результате аутоиммунной деструкции гипоталамических ядер или вследствие образования антител к АДГ [4, 9].

Патогенез ЦНД связан с нарушением синтеза АДГ и/или его секреции. Кроме наиболее часто встречающихся патогенетических форм ЦНД, которые практически невозможно дифференцировать, существуют две другие: синтез биологически

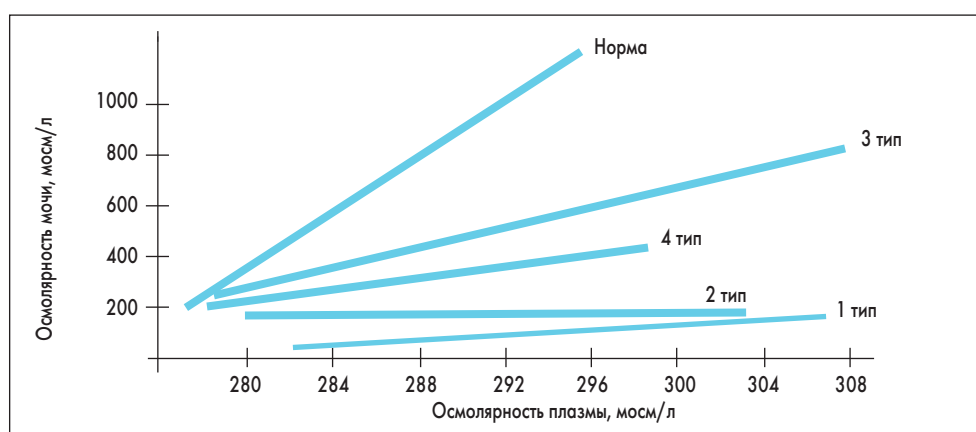


Рис. 5. Связь ОП и ОМ у здоровых лиц и больных ЦНД

Таблица 2. Этиология ЦНД и ПНД				
Первичный	ЦНД		ПНД	
	Наследственный фактор	Синдром Вольфрама (DID-MOAD), аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный	Наследственный фактор	Х-связанное наследование (дефект гена V2-рецептора)
	Нарушения развития мозга	Септооптическая дисплазия, голопрозэнцефалия, микроцефалия		Аутосомно-рецессивное наследование (дефект гена AQP-2)
	Идиопатический фактор	—	Идиопатический фактор	—
	Травматический фактор	Черепно-мозговая травма, после транскраниальной, трансфеноидальной операций	Осмотический диурез	Сахарный диабет, прием маннитола
Вторичный	Опухолевый процесс	Краниофарингиома, пинеалома, герминома, макроаденома гипофиза, метастазы в гипофиз	Электролитные нарушения	Гиперкальциемия, гипокалиемия
	Воспалительный процесс	Саркоидоз, гистиоцитоз Лангерганса, лимфоцитарный инфундулонейрогипофизит, аутоиммунный центральный НД, инфекции, менингит, энцефалит, синдром Гийена-Барре	Болезни почек	Хроническая почечная недостаточность, постобструктивная уропатия, патология канальцевой системы почек
	Сосудистые изменения	Аневризма, инфаркт, синдром Шиена, серповидно-клеточная анемия	Вымывание концентрационного градиента из почечной паренхимы	Хроническое избыточное потребление жидкости (первичная полидипсия), прием диуретиков
			Лекарственные препараты	Литий, демеклоцилин

большинства таких пациентов благоприятный, так как повреждение гипофиза или его ножки не ведет к ретроградной атрофии соответствующих ядер гипоталамуса. Поэтому в течение 3–4 мес такой ЦНД обычно ремиттирует [4, 8, 9].

Хуже прогноз ЦНД после лучевой терапии, предпринимаемой по поводу опухоли или дисфункции гипоталамо-гипофизарной области. Нейроны супраоптического и паравентрикулярного ядер очень чувствительны к лучевому воздействию, поэтому развивающийся

неактивный АДГ и генетически детерминированная функциональная неполноценность нейрофизина, который выполняет не только транспортную функцию, но и является своеобразным катализатором действия АДГ. Следует, однако, заметить, что две последние патогенетические формы ЦНД считаются казуистикой.

Этиология и патогенез ПНД

ПНД обусловлен множеством причин, но существует только два механизма его развития [7].

Продолжение на стр. 38.

Н.А. Кравчун, д.м.н., профессор, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Несахарный диабет: этиопатогенез, диагностика, терапия

Продолжение. Начало на стр. 36.

Таблица 3. Этиология синдрома гиперсекреции АДГ

Опухоли: – рак легкого, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, мочевого пузыря, предстательной железы; – лимфомы, лейкозы; – саркома Юинга, мезотелиома; – тимомы (карциноид)
Заболевания легких: – пневмония; – туберкулез; – бронхиальная астма, пневмоторакс; – каверна, абсцесс; – искусственная вентиляция легких под положительным давлением; – эмпиема плевры; – муковисцидоз
Заболевания ЦНС: – черепно-мозговая травма; – менингит, энцефалит, абсцесс; – синдром Гийена-Барре; – нарушения мозгового кровообращения; – опухоли головного мозга; – эпилепсия; – порфирия; – периферическая нейропатия; – гидроцефалия; – синдром Шая-Дрейджера; – тромбоз пещеристых синусов; – рассеянный склероз; – психозы, алкогольный абстинентный синдром
Лекарственные средства: – препараты АДГ (особенно десмопрессин); – окситоцин; – хлорпропамид; – клофибрат; – винкристин, винбластин; – циклофосфамид; – карбамазепин; – фенотиазины; – галоперидол; – трициклические антидепрессанты; – ингибиторы МАО; – никотин; – тиазидные диуретики

1. Уменьшение осмотического градиента в дистальных канальцах нефрона:

а) снижение осмотического давления в интерстициальном пространстве мозгового вещества почек происходит в результате нарушения транспорта ионов K^+ и Na^+ ;

б) первоначально повышается осмолярность первичной мочи за счет увеличения концентрации кристаллоидных или коллоидных осмогенов (глюкоза, Ca^{2+} , мочевина, декстраны и т.д.).

2. Нарушение чувствительности этих канальцев к АДГ.

По этиологии ПНД может быть органическим (нефрит, нефротоксикоз), диетическим (ограничение соли, недостаток калия, белковое голодание), ятрогенным (диуретики, препараты лития и кальция).

Этиология второй патогенетической разновидности ПНД, обусловленной недостаточной реакцией почек на АДГ, тоже многообразна. Первичный идиопатический ПНД связан с врожденным дефектом аденилатциклазы или цАМФ в эпителии дистальных канальцев почек, в связи с чем они не реагируют на АДГ. Это неизлечимая, но редкая патология. Значительно чаще наблюдается вторичная нечувствительность почек к АДГ, возникающая в результате обструктивной уропатии, трансплантации почки, гипокалиемии, гиперкальциемии, длительного назначения препаратов лития, нефротоксикоза и органических почечных синдромов (нефрита, амилоидоза).

Уже отмечалось, что каждая из двух патогенетических форм ПНД связана с множеством причин. В свою очередь, многие этиологические формы ПНД

реализуются одновременно двумя патогенетическими механизмами. Указанные обстоятельства крайне затрудняют диагностику ПНД, а главное — выбор наиболее эффективного метода лечения.

С точки зрения базового патогенетического механизма психогенная полидипсия (ПП) идентична ПНД, поскольку оба состояния связаны с водной полиурией, т.е. повышенной экскрецией воды почками. Однако их этиология и последовательность процессов, ведущих к развитию полиурического синдрома, в корне различаются.

При ПП первичным нарушением является умышленное и длительное потребление большого количества жидкости, на фоне чего развивается вторичная полиурия. ЦНД и ПНД, напротив, первично связаны с полиурией, а жажда и полидипсия возникают вторично. К сожалению, из анамнеза точно установить последовательность событий очень сложно, а клинико-лабораторные данные очень скоро становятся идентичными. В то же время лечение этих синдромов совершенно разное. Отсюда возникает большая сложность их дифференциальной диагностики.

Этиология большинства случаев синдрома ПП относится, очевидно, к сфере психопатологии. Вместе с тем психогения не единственная причина этого синдрома. Повышенный прием жидкости может быть обусловлен климатическими, этническими, социальными и другими факторами и привычками, заболеваниями, сопровождающимися сухостью слизистой рта и зева (сахарный диабет, синдром Шегрена), или приемом определенных лекарственных средств (тиоридазина, атропина, клофелина).

Полиурия на фоне избыточного поглощения воды вначале обусловлена повышением скорости и объема клубочковой фильтрации вследствие возрастающего ОЦК. Однако уже через 3–4 дня на фоне усиленной фильтрации происходит вымывание электролитов и белка из клеток канальцевого эпителия, а также из интерстициального пространства нефрона. В результате уменьшаются осмотический градиент между этим пространством и первичной мочой, а значит, способность нефрона к реабсорбции воды. В сущности, речь идет о развитии аутоятрогенного ПНД, патогенез которого рассмотрен выше. Следует отметить, что такая аутоятрогенность — явление исключительно редкое. Патогенез сольвентной полиурии (СП) двоякий. Первый механизм связан с избыточным поступлением в кровоток и усиленным выделением почками различных растворимых субстанций (сольвентов) электролитной и неэлектролитной природы. При этом концентрация сольвента в моче дистального отдела нефрона повышается, следовательно, возрастает осмотическое давление мочи, а значит, уменьшается осмотический градиент между мочой и интерстициальным пространством нефрона. Таким образом, в данном случае речь идет о транзитной почечной полиурии или ПНД.

В основе этого механизма развития полиурии лежит компенсаторная реакция, обозначаемая термином «осмотический диурез». Последний возникает при некомпенсированном сахарном диабете, избыточном употреблении с пищей поваренной соли, сахара, соды, а также при массивной инфузии соответствующих растворов. В клинической практике осмотический диурез, вызываемый инфузией растворов маннита или мочевины, широко используется как средство дегидратационной терапии. Для этой формы

СП характерны нормальное или несколько повышенное артериальное давление (АД), увеличение ОЦК, высокая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и отсутствие отеков.

Второй патогенетический вариант СП связан с усиленным почечным клиренсом сольвентов без предшествовавшего повышения их концентрации в крови. Речь идет о функциональном или морфологическом повреждении нефрона, когда он частично утрачивает способность к реабсорбции тех или других сольвентов. Такая полиурия характерна для постобструктивной уропатии, сольтеряющего нефрита (синдром Дебре-Фанкони-де Тони), хронического пиелонефрита, гипеоальдостеронизма различной этиологии. Этот же механизм лежит в основе действия неосмотических диуретиков. Отличительными чертами СП являются сниженные АД и ОЦК, склонность к ортостатической гипотонии, сердечной недостаточности и отекам, высокий уровень мочевины в крови, уменьшение СКФ [7, 14].

Клиника и диагностика НД

Основные проявления всех четырех этиопатогенетических вариантов НД одинаковы. Это полидипсия, полиурия, жажда. В зависимости от этиологии и длительности синдрома клиника дополняется такими симптомами, как сухость кожи и слизистых, периферические или тотальные отеки, артериальная гипотония или гипертензия, аритмия сердца, нарушения нервно-мышечной возбудимости в виде мышечной слабости или, напротив, судорожный синдром. Именно кардиальные нарушения и миопатический синдром, связанные с электролитным дисбалансом, дают повод рассматривать НД как urgentный эндокринно-метаболический синдром.

Наименее сложная задача — диагностика СП. Быстрому распознаванию способствуют анамнестические данные о пероральном приеме или инфузии какого-либо сольвента, а также относительно легкое клиническое течение: полиурия не более 5 л за сутки при отсутствии неутолимой жажды и симптомов эксикоза. Кроме того, при СП относительная плотность и ОМ, как правило, не ниже 1010 и 300 мосм/л соответственно, тогда как при водной полиурии эти показатели не выше 1005 и 200 мосм/л соответственно. Кислая реакция мочи исключает бикарбонатный диурез, а определение в суточной моче натрия, кальция, глюкозы, мочевины и других веществ верифицирует диагноз.

Диагностика трех видов водной полиурии — ЦНД, ПНД и ПП — очень трудна. Эти синдромы практически невозможно дифференцировать ни по клинике, ни по анамнезу. Более того, в некоторых случаях по клиническим данным нельзя судить с определенностью даже о наличии этой патологии. Речь идет о стертой, или асимптоматической, форме НД, когда полиурии, по сути, нет, а есть лишь небольшая никтурия, в то время как жажда и полидипсия возникают только при ограничении доступа к воде.

Легкая форма НД представляет в основном академический интерес, иными словами не имеет клинического значения. Впрочем, иногда на клинической основе трудно диагностировать и тяжелый НД. Это те случаи, когда ЦНД или ПНД сочетаются с нарушением чувствительности гипоталамического центра жажды, в связи с чем у пациента отсутствует адекватная полидипсия на возрастающую гиперосмолярность крови и эксикоз. Подобное сочетание часто бывает у лиц пожилого возраста. Кроме исключительной сложности в диагностическом и лечебном отношении, такие случаи представляют реальную угрозу для жизни больного.

Таким образом, на клинической основе дифференцировать патогенетические формы НД невозможно. Некоторым

ориентиром может служить то, что при НД сразу появляется никтурия, в то время как в начале психогенной полидипсии никтурия отсутствует. Однако это различие кратковременное, и потому его диагностическая роль незначительна.

Базовые лабораторные симптомы трех разновидностей водной полиурии — низкая относительная плотность и ОМ — идентичны. Определение концентрации АДГ в плазме крови в некоторой мере помогает верифицировать только ЦНД, но не позволяет дифференцировать ПНД и ПП. В начальной стадии ПП, как и в некоторых случаях ПНД, можно зафиксировать умеренную гипонатриемию и увеличение ОЦК, в то время как ЦНД всегда сопровождается гипернатриемией и сокращением ОЦК. Но эти признаки, а также отсутствие никтурии, являются транзиторными и не очень четкими.

Дифференциальная диагностика (ЦНД, ПНД, психогенная полидипсия):

- дегидратационный тест;
- определение уровня АДГ в сыворотке;
- проба с вазопрессином (10–25 мкг интраназально либо 1–2 мкг подкожно).

Единственным способом дифференциальной диагностики трех форм водной полиурии является двухступенчатая комбинарованная функционально-фармакологическая проба с лишением воды и последующим введением вазопрессина (АДГ). Первую часть пробы — лишение воды, можно использовать при скрининге субклинических форм НД и для разграничения 4 типов ЦНД (рис. 6).

Проба с сухоедением (лишением воды).

Утром, в день проведения пробы, пациента взвешивают, фиксируют частоту сердечных сокращений (ЧСС) и АД, определяют ОП крови и ОМ. Определение осмолярности — ключевой тест пробы, который лучше выполнять с помощью осмометра. Если прямая осмометрия недоступна, ОП и ОМ высчитывают так:

$ОП\ (мосм/л) = 2\ (сыв.\ K^+ + сыв.\ Na^+) + гликемия + сыв.\ мочевина\ (все\ в\ ммоль/л).$

$ОМ\ (мосм/л) =$ две последние цифры относительной плотности мочи умножить на 33,3.

После стартового обследования пациент прекращает употреблять жидкость и пищу, содержащую много жидкости. Употребление сухой пищи разрешается. За пациентом непрерывно наблюдают, ежечасно контролируя и фиксируя перечисленные параметры, особенно ОП и ОМ. Проведение пробы немедленно прерывается, если масса тела пациента снизилась более чем на 3%, а также при появлении клинических признаков тяжелой дегидратации (головная боль, тошнота, рвота, повышение температуры тела) и гиповолемии (тахикардия, низкое АД). В норме через 2–4 ч ОП сравнивается с ОП (300 мосм/л) и продолжает расти, а через 4–6 ч достигает 800–1000 мосм/л.

При НД исходная ОМ очень низкая (50–200 мосм/л), в процессе безводной пробы не увеличивается до уровня ОП, а спустя 3–4 ч наступает плато — колебания осмолярности в почасовых пробах мочи не превышают ± 30 мосм/л. В то же время у пациентов с непродолжительной ПП ОП быстро растет, т.е. проба положительная. Если проба с сухоедением отрицательная, пациенту подкожно вводят 5 ЕД десмопрессина и спустя 1 ч вновь исследуют ОМ. При ЦНД ОМ резко возрастает, а при ПНД и длительной ПП она существенно не меняется.

Для разграничения длительной ПП и ПНД больному в течение нескольких дней назначают диету с высоким содержанием соли и белка либо проводят инфузию соответствующих растворов, затем пробу повторяют. При ПП в результате лечения восстанавливается нарушенный осмотический градиент в почках и проба становится положительной (табл. 4).

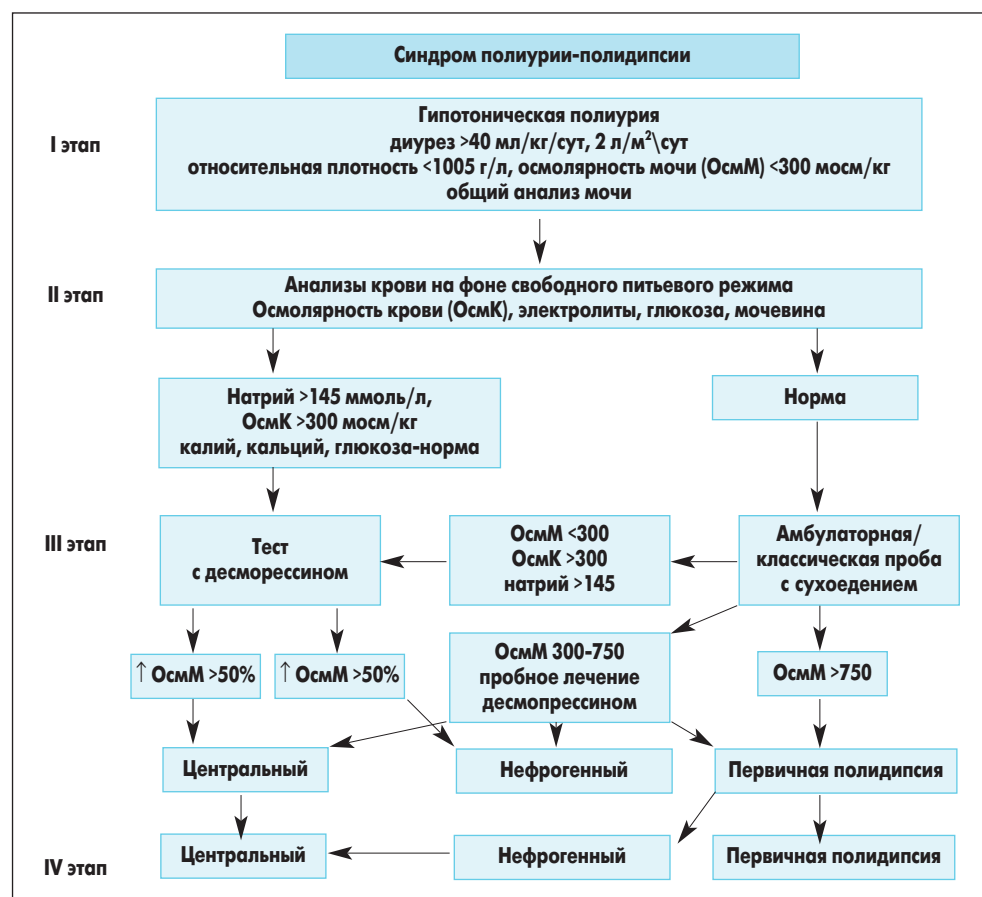


Рис. 6. Алгоритм дифференциальной диагностики НД

Таблица 4. Интерпретация результатов деградационного теста		
ОМ (мосм/кг)		
После дегидратации	После введения десмопрессина	Диагноз
<300	>750	ЦНД
<300	<300	ПНД
>750	>750	Первичная полидипсия
300-750	<750	Частичный ЦНД Частичный ПНД Первичная полидипсия

Нужно сказать, что с помощью указанной пробы далеко не всегда удается дифференцировать многочисленные формы НД. Кроме того, что нарушения водно-электролитного баланса могут возникать на фоне различных эндокринопатий, соматической патологии либо в связи с применением перечисленных выше препаратов, существуют смешанные формы, когда сочетается ЦНД и ПНД, или когда у больного с ПП имеется дефицит АДГ. Наконец, иногда нарушение секреции АДГ носит перемежающийся характер, т.е. снижение секреции АДГ спонтанно переходит в повышение, сопровождающееся транзиторным синдромом Пархона [13].

Таким образом, диагностика НД – трудоемкий, многоступенчатый и длительный процесс, включающий использование большого арсенала лабораторных, инструментальных и интроскопических методов. Алгоритм диагностики НД показан на рисунке 7.

Лечение НД

История терапии ЦНД берет начало с 1912 г., с первого применения при этом заболевании вытяжки задней доли гипофиза. В 1954 г. американский биохимик Vincent du Vigneaud описал структуру и синтезировал АДГ, годом позже за это достижение ему была присуждена Нобелевская премия. Препараты синтетического АДГ обладали теми же недостатками, что и эндогенный АДГ, – очень низкой эффективностью и малой продолжительностью действия, частыми побочными явлениями при интраназальном применении. Вазопрессин, максимальная длительность действия которого составляла 5–6 дней, в то время считался наиболее эффективным. Причинами ограничения его использования были болезненность внутримышечных инъекций, развитие абсцессов в месте введения, частые эпизоды передозировки препарата. Переломным моментом стало появление в 1974 г. десмопрессина – синтетического аналога природного АДГ, специфического агониста

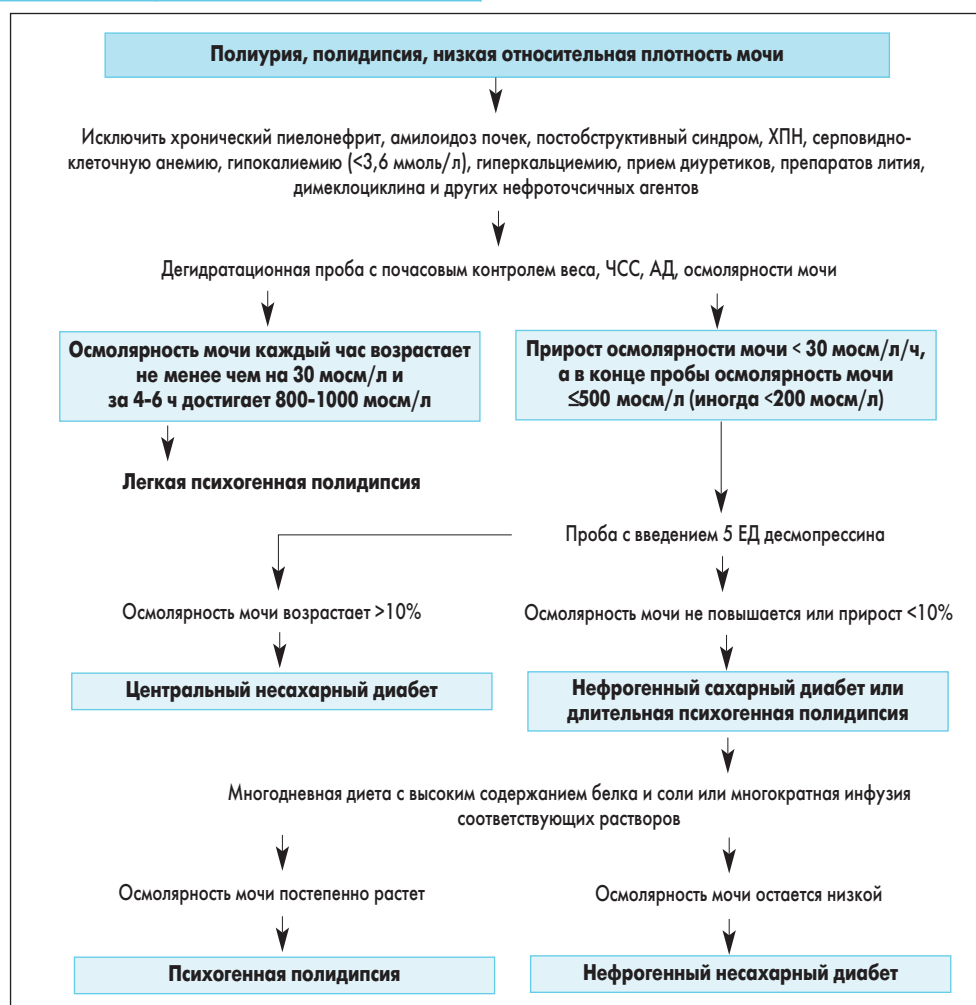


Рис. 7. Диагностика несахарного диабета

V2-рецепторов, лишённого сосудосуживающей активности и обладающего более выраженным и продолжительным антидиуретическим эффектом [2, 4, 5].

Более 30 лет в заместительной терапии ЦНД применялся десмопрессин в каплях для интраназального введения. В настоящее время имеются две формы десмопрессина: таблетки и спрей назальный дозированный. Препаратом выбора при лечении ЦНД является синтетический (генно-инженерный) аргинин-вазопрессин (десмопрессин; 1-дезамино-8,D).

В виде раствора препарат вводят либо интраназально по 1–2 капли (10–20 мкг) 1–2 раза в день, либо подкожно, 5–10 ЕД 2–3 раза в сутки. Таблетированная форма содержит 100 или 200 мкг в таблетке. Индивидуально подобранная доза составляет 1–3 таблетки в день. Среднесуточные дозы препарата для лечения ЦНД варьируют от 0,1 до 1,6 мг внутрь и от 10 до 40 мкг интраназально, что обусловлено индивидуальной чувствительностью к препарату и особенностями кишечного и назального всасывания [9, 12]. Потребность пациента в лекарственном средстве зачастую не коррелирует с объемом выпиваемой/выделяемой жидкости без лечения, индексом массы тела или полом. Однако отмечено, что наиболее низкая потребность в препарате (0,1–0,2 мг/сут) характерна для пациентов с ЦНД послеоперационного и травматического генеза, а наиболее высокая (до 1,2–2,4 мг/сут в 5–6 приемов) – для некоторых пациентов с идиопатическим вариантом ЦНД. Масляный раствор вазопрессина пролонгированного действия вводят внутримышечно 1 раз в день в дозе 2,5–5 ЕД, перед инъекцией слегка подогреть и взболтать ампулу.

При относительно легком течении ЦНД (тип 2, 3, 4) используют карбамзепин в дозе 200–600 мг дважды в день, клофибрат по 500 мг 4 раза в сутки или хлорпропамид 200–300 мг 1 раз в день. ПНД лечат гидрохлортиазидом в дозе 50–100 мг в сутки или другими диуретиками, усиливающими экскрецию натрия. При этом обязательно ограничивают соль в пище и контролируют сывороточный калий [12].

Лечение симптоматического НД начинают с устранения причины (например, опухоли).

Своевременная диагностика и эффективная терапия НД необходимы не только

препарата (0,1 мг) с последующим увеличением дозы в соответствии с наличием жажды, показателей диуреза и удельной массы мочи. Отсутствует корреляция между возрастом больных и суточной дозой десмопрессина. У пациентов с ожирением потребность в данном препарате повышена. Продолжительность действия десмопрессина составляет от 8 до 12 ч, в связи с чем рекомендовано принимать препарат 2–3 раза в сутки. Для лучшего всасывания десмопрессин следует принимать за 30–40 мин до еды или через 2 ч после приема пищи. Следует обращать особое внимание на первые 2–3 дня приема препарата, когда при его передозировке могут возникать кратковременные отеки лица и небольшая задержка жидкости с повышением удельной массы мочи. При появлении этих симптомов доза препарата должна быть уменьшена.

Прогноз

Трудоспособность больных НД зависит от степени компенсации нарушенного водного обмена, а при симптоматических формах – от характера и течения основного заболевания. Выздоровление пациентов с НД наблюдается в случаях успешного удаления опухолей, специфического лечения данной патологии туберкулезного, малярийного, сифилитического генеза. Профилактика симптоматических его форм основывается на своевременной диагностике и лечении острых и хронических инфекций, черепно-мозговых травм, в том числе родовых и внутриутробных, опухолей мозга и гипофиза [12]. НД, развивающийся в послеоперационный период или при беременности, чаще носит транзиторный (преходящий) характер; идиопатический НД – напротив, устойчивый характер. При соответствующем лечении опасности для жизни нет, хотя выздоровление фиксируется редко. При правильном назначении заместительной гормонотерапии нередко сохраняется трудоспособность. Использование десмопрессина позволяет у многих больных полностью восстановить водный гомеостаз и работоспособность. В настоящее время неизвестно, как проводить профилактику идиопатического НД.

Литература

- Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремникова. – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
- Дзеранова Л.К. Минирин в лечении несахарного диабета. Лекция для врачей / Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова // РМЖ. Эндокринология. – 2005. – Т. 13. – № 28 (252). – С. 1961–1965.
- Дзеранова Л.К. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона / Л.К. Дзеранова // Мед. вестник. – 2006. – № 9 (352).
- Дзеранова Л.К. Центральный несахарный диабет: современные аспекты диагностики и лечения / Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова // Лечащий врач. – 2006. – № 10. – С. 42–47.
- Диагностика несахарного диабета / Под ред. Н. Алипова. – <http://rosmedzdrav.ru>.
- Дифференциальная диагностика полиурии и артериальной гипертензии / – Пенза, 2010. – <http://www.webkursovik.ru>.
- Иванов Д.Д. Почечный несахарный диабет / Д.Д. Иванов // Здоров'я України. – 2010. – № 1. – С. 64.
- Имам Х. Нарушения секреции и действия антидиуретического гормона / Х. Имам, Д. Сауэрс // Эндокринология / Под. ред. Н. Лавина; Пер. с англ. В.И. Кандорра, Э.А. Антуха, Т.Г. Горлиной. – М., 1999. – Гл. 7.
- Лукьянчиков В. Несхарный диабет / В. Лукьянчиков, Л. Королевская // Мед. газета. – 2002. – № 80.
- Несхарный диабет / В.С. Лукьянчиков, Л.И. Королевская, Г.С. Зефирова и соавт. // Пробл. эндокрин. патологии. – 2003. – № 2. – С. 77–85.
- Олейник В.А. Несхарный диабет / В.А. Олейник // Здоров'я України. – 2007. – № 10/1. – С. 58.
- Пигарова Е.А. Несхарный диабет: эпидемиология, клиническая симптоматика, подходы к лечению / Е.А. Пигарова // Доктор. Ру – 2009. – № 6 (50). – С. 29–34.
- Серкин Д.М. Синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона (синдром Пархона) / Д.М. Серкин. – <http://chitamed.ru>.
- Штерн Н. Исследование функции эндокринных желез с помощью стимуляционных и супрессивных проб / Н. Штерн, Д. Гриффин // Эндокринология / Под. ред. Н. Лавина. Пер. с англ. В.И. Кандорра, Э.А. Антуха, Т.Г. Горлиной. – М., 1999. – Приложение А.

Объявлены лауреаты Нобелевской премии в области физиологии и медицины



Нобелевская премия в области физиологии и медицины 2014 г. присвоена британскому профессору Джону О'Кифу и двум норвежским ученым, супругам Мэй-Бритт и Эдварду Ингьялд Мозер за открытие клеток, которые отвечают в мозге за систему пространственного позиционирования. В 2013 г. эти ученые также разделили престижную научную премию имени Луизы Кросс Хорвиц (The Louisa Gross Horwitz Prize), которая начиная с 1967 г. присуждается экспертам в сфере биологии и биохимии.

активны конкретные топографические клетки, создающие своего рода карту. При перемещении в пространстве происходит изменение активности топографических нейронов — перекартирование. Впоследствии новый паттерн активности этих клеток запоминается мозгом и хранится продолжительное время. Другими словами, пространство запоминается мозгом в виде комбинаций активных топографических клеток.

Первоначально концепция участия гиппокампа в пространственной

области коры, обладают схожими характеристиками с топографическими клетками, расположенными в гиппокампе (позднее другие исследователи пришли к аналогичным выводам). В одном из последующих экспериментов М.-Б. и Э.И. Мозер открыли новый тип клеток — grid-нейроны (нейроны-решетки, или координатные нейроны), которые демонстрировали новый, абсолютно необычный паттерн импульсов. Они активировались одновременно в нескольких местах и формировали узлы расширенной гексагональной решетки, которая напоминает расположение отверстий в ульях пчел. Наиболее крупные ячейки такой сети обнаружено в вентральной части коры. Помимо этого, ученые продемонстрировали, что формирование координатных сетей происходит не путем трансформации (преобразования) сенсорных или моторных сигналов, а за счет комплексной сетевой активности. Следует отметить, что формирование гексагональной нейронной сети ранее не наблюдалось в функционировании каких-либо других областей мозга.

Способность к ориентации в пространстве, требующая интеграции сенсорной информации, выполнения движений и воспроизведения воспоминаний, является одной из наиболее сложных функций мозга. Открытия лауреатов Нобелевской премии представляют собой научный прорыв в понимании этих сложных процессов.

Впервые концепцию о том, что поведение животных в окружающей среде может определяться картообразным отображением пространства, выдвинул американский психолог Эдвард Толмен в 1940-х годах.

Ученый предположил, что животные обучаются ориентации в пространстве путем создания внутренней репрезентации среды. Она формируется в мозге за счет образования объединения нейронов, в которых в виде карты отображается внешнее пространство.

Британский ученый Джон О'Киф в конце 1960-х годов проводил исследование нервной деятельности с использованием технологии, позволяющей фиксировать нейронную активность. В мозг подопытных животных вживляли электроды, и ученые фиксировали нервные импульсы при свободном их перемещении в ограниченном пространстве. Обнаруженный ученым в 1971 г. паттерн импульсов от группы нервных клеток, расположенных в гиппокампе, был абсолютно новым и ранее никем не выявлялся. Такие нейроны получили название топографических клеток.

Дж. О'Киф доказал, что импульсы топографических клеток не просто отражают активность в сенсорных нейронах, а представляют собой комплексное отображение пространства.

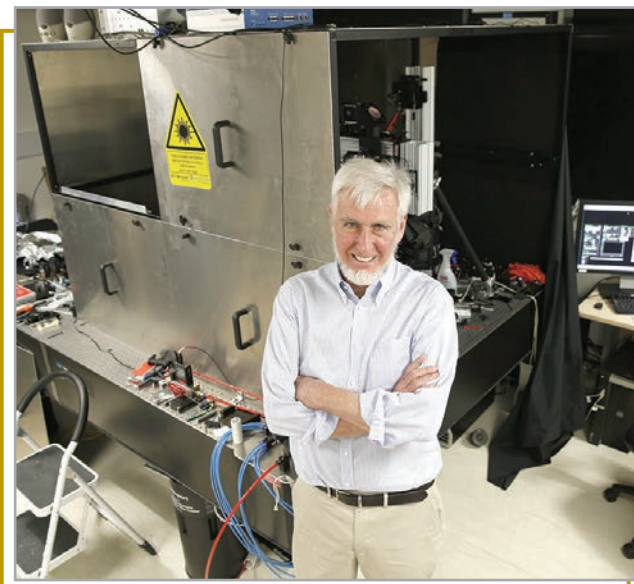
Отдельные топографические клетки активируются, только когда животное находится в определенной точке среды, т. е. в каждой точке пространства в мозге

ориентации в научном сообществе была встречена с неподдельным скептицизмом. Однако после открытия топографических клеток и проведения большого количества экспериментов взгляд на проблему изменился.

За открытием Дж. О'Кифа последовала бурная теоретическая и экспериментальная деятельность по изучению механизма функционирования топографических клеток.

Норвежские физиологи Эдвард Ингьялд и Мэй-Бритт Мозер фактически были учениками Джона О'Кифа в 90-е годы. В 2005 г. они выявили и описали в расположенной поблизости от гиппокампа энторинальной коре еще одну разновидность клеток, которые отвечают за построение маршрутов и создание системы координат.

Согласно результатам первого исследования, ученые сообщили, что клетки, выявленные в энторинальной



Последующие исследования норвежских ученых показали, как именно эти клетки позволяют человеку определить свое положение в пространстве, установить расстояния до объектов в окружающей среде и перемещаться в заданном направлении.

Ученые продемонстрировали, что координатные нейроны встроены в сеть с другими нервными клетками, в частности с клетками направления головы (нейронами, которые активизируются при определенном положении головы), граничными нейронами (активируются при приближении животных на определенное расстояние к стене), а также нейронами со смешанными функциями. Вместе с описанием нейронов, кодирующих положение головы, расстояние до стен и других предметов, фактически появилось описание принципов, по которым в головном мозге кодируются координаты положения тела.

Фиксация нервных импульсов с помощью вживленных в мозг электродов у спящих животных позволила изучить процесс записывания (консолидации) воспоминаний. Группы топографических клеток, которые активировались в определенной последовательности во время бодрствования, воспроизводились в той же последовательности при последующем сне.

Ключевыми выводами из исследований новых лауреатов Нобелевской премии является то, что основная функция открытых клеток — создание картообразных отображений пространства, при этом в определенных условиях они также вовлекаются в измерение и оценку расстояний. С помощью таких картообразных отображений животные воспринимают внешнюю среду как целостный объект. Ученые выяснили, что подобные клетки, отвечающие за определение тела в пространстве и построение маршрута, есть и у людей.

Вывявленная учеными трехмерная система координации и идентификации в головном мозге открывает принципиально новые горизонты в понимании нейронных механизмов, лежащих в основе пространственных когнитивных функций. Это научный прорыв в понимании механизмов ориентации в пространстве и связи этой системы с другими видами высшей нервной деятельности, например формированием воспоминаний. В решении Нобелевского комитета говорится, что оба открытия демонстрируют, что выявленные учеными нервные клетки формируют в мозге систему позиционирования, аналогичную GPS.

Практическое значение научного открытия

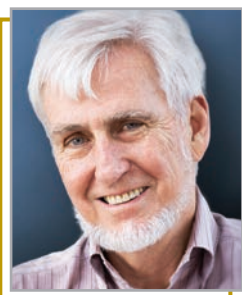
Нарушения функционирования нервной системы — одна из основных причин инвалидизации людей. Несмотря на серьезное влияние этих нарушений на здоровье человека и общество в целом, в настоящее время не существует эффективных механизмов их предотвращения или лечения.

Исследования ученых, удостоившихся Нобелевской премии в этом году, имеют фундаментальный характер. В то же время описанные ими принципы кодирования информации, используемые мозгом, могут применяться с целью коррекции патологии движений у человека и при создании нейрокомпьютеров.

Эпизодическая память нарушается при расстройствах нервной системы, среди которых деменция и болезнь Альцгеймера. В случае развития болезни Альцгеймера первой пораженной структурой является именно гиппокампальная формация. Знания о механизме функционирования системы ориентации в пространстве могут быть полезны для изучения причин снижения когнитивных функций у пациентов при данной патологии. Результаты работы супругов М.-Б. и Э.И. Мозер и Дж. О'Кифа помогают понять биологический механизм, лежащий в основе полной потери способности к пространственной ориентации, наблюдаемой у пациентов.

Согласно заявлению Нобелевского комитета, открытие ученых «дало ответ на вопрос, который в течение веков занимал умы философов и ученых».

О лауреатах



Джон О'Киф (John O'Keefe) родился 18 ноября 1939 года в г. Нью-Йорке, в настоящее время проживает в г. Лондоне, имеет двойное гражданство США и Великобритании. В 1967 г. получил докторскую степень в сфере физиологической психологии в Университете МакГилла (Канада).

В настоящее время 75-летний Дж. О'Киф работает в Великобритании, он является профессором Института когнитивной неврологии и кафедры анатомии Университетского колледжа Лондона и членом Лондонского королевского общества. Примечательно, что в 2014 г. ученый удостоился еще одной престижной научной награды — премии Кавли (Kavli Prize). Премия основана в 2008 г. и вручается 1 раз в 2 года за выдающиеся достижения в астрофизике, нанотехнологиях и неврологии; призовой фонд состоит из 1 млн долларов в каждой области.



Эдвард Ингяльд Мозер (Edvard Ingjald Moser) родился 27 апреля 1962 года в г. Олесунне (Норвегия). Ученый получил несколько научных степеней в Университете Осло: в области математики и статистики (1985 г.), в сфере психологии и нейробиологии (обе — в 1990 г.). С 1994 по 1996 г. ученый вместе со своей женой проходил последипломную подготовку с Ричардом Моррисом в Центре неврологии Эдинбургского университета, а также работал приглашенным сотрудником лаборатории

Из истории присуждения премии

- ◆ 27 ноября 1895 г. шведский изобретатель и предприниматель Альфред Нобель подписал свое завещание, отдав наибольшую часть своего состояния на учреждение ряда премий. Премия в области физиологии и медицины стала третьей по счету наградой, которую А. Нобель упомянул в своем завещании. Как указано в завещании А. Нобеля, одна из премий присуждается «человеку, который сделал наиболее важное открытие в области физиологии или медицины». Размер состояния, составившего будущий Нобелевский фонд, был равен приблизительно 62 млн фунтов стерлингов по нынешнему курсу.
- ◆ Согласно статуту Нобелевского комитета, премия может быть поровну разделена между двумя работами, каждая из которых заслуживает награды. Если работа, которая вознаграждается, была выполнена двумя или тремя учеными, премия будет вручена им совместно. Ни в коем случае сумма премии не может быть разделена между более чем тремя людьми. В 38 случаях Нобелевская премия в области физиологии и медицины присуждалась только одному лауреату, 32 премии были разделены между двумя учеными и 35 премий — между тремя.
- ◆ В соответствии с требованиями к лауреатам на присуждение Нобелевской премии в области физиологии и медицины, награждены могут быть только исследователи. Соискателем премии может стать ученый из любой страны мира — национальная или расовая принадлежность в завещании А. Нобеля не оговаривались. Вопреки распространенному мнению, наличие научной степени не является обязательным для участия.
- ◆ Самым молодым лауреатом Нобелевской премии в области физиологии и медицины за всю историю ее присуждения стал Фредерик Бантинг (1923), которому на момент вручения премии было 32 года. Ученый был награжден за исследования в области лечения сахарного диабета и создание препарата инсулина. Лауреатом Нобелевской премии в почтенном возрасте стал Пейтон Раус (1966), которому на момент вручения премии исполнилось 87 лет. Свою награду он получил за исследование роли вирусов в канцерогенезе.
- ◆ Начиная с 1962 г., когда американские биологи Джеймс Дьюи Уотсон и Фрэнсис Крик получили Нобелевскую премию за открытие структуры ДНК, наибольшее количество наград в области физиологии и медицины получают работы по молекулярной биологии и исследования, посвященные изучению ДНК. До этого момента большинство премий присуждалось за испытания, касающиеся инфекционных заболеваний.
- ◆ В период с 1901 по 2014 г. лауреатами Нобелевской премии в области физиологии и медицины стали 207 человек. До настоящего времени ни один из лауреатов не был награжден Нобелевской премией дважды.
- ◆ Нобелевская медаль по физиологии и медицине содержит изображение Геня Медицины, держащего на коленях открытую книгу. Он собирает воду, струящуюся из скалы, чтобы напоить больную девочку. Медаль разработана шведским скульптором и гравером Эриком Линдбергом в сентябре 1902 года.

Джона О'Кифа в Университетском колледже Лондона. В 1996 г. он вернулся в Норвегию, вскоре получил ученые звания доцента биологической психологии в Норвежском университете естественных и технических наук (NTNU) в г. Тронхейме и параллельно — ординарного профессора неврологии в этом же университете. В 2007 г. Э.И. Мозер стал основателем Института системной неврологии Кавли (Kavli Institute for Systems Neuroscience), директором которого является в настоящее время. Основная научная цель возглавляемого ученым института —



углубление понимания роли нейронных цепей. Сосредоточив внимание на системе пространственного восприятия и памяти, сотрудники института рассчитывают определить общие принципы работы нейронной сети в коре головного мозга млекопитающих.

Э.И. Мозер является членом Королевского Норвежского общества наук и литературы, Норвежской академии наук и Норвежской академии технологических наук, а также иностранным членом-корреспондентом Национальной академии наук США.



Мей-Бритт Мозер (May-Britt Moser) родилась 4 января 1963 года в г. Фоснаваге (Норвегия). В 1990 г. она получила степень кандидата наук в области психологии в Университете Осло, а в 1995 г. — в области нейрофизиологии за исследования, проведенные под руководством профессора Пера Андерсена.

В это же время она познакомилась со своим будущим мужем Эдвардом, и далее их научная биография сложилась похожим образом: как и супруг, Мэй-Бритт продолжила исследования в Центре неврологии Эдинбургского университета (1994-1996 гг.) и работала в лаборатории профессора Джона О'Кифа. После возвращения в Норвегию в 1996 г. получила должность доцента биологической психологии в NTNU, с 2000 г. продолжила научную деятельность в качестве профессора неврологии этого же университета. В 2002 г. М.-Б. Мозер вместе с супругом участвовала в создании Центра биологии памяти (Center for Neural Computation), а в 2007 г. — Института системной неврологии Кавли при NTNU. В настоящее время М.-Б. Мозер является директором Центра биологии памяти, членом Норвежской академии наук и литературы и Норвежской академии технологических наук. Она стала одиннадцатой женщиной-лауреатом Нобелевской премии в области физиологии и медицины.

М.-Б. и Э.И. Мозер — первые норвежцы, удостоившиеся Нобелевской премии в области физиологии и медицины; кроме того, это редкий случай, когда награда вручена семейной паре. Ранее только однажды премию в области физиологии и медицины разделили супруги (в 1947 г. Карл Фердинанд и Герт Тереза Кори получили премию за открытие каталитического превращения гликогена). Награда в размере 8 млн шведских крон (около 1,12 млн долларов США) будет разделена на две равные части между профессором Дж. О'Кифом и супругами М.-Б. и Э.И. Мозер.

Как сообщил Горан К. Ханссон (Goran K. Hansson), секретарь Нобелевского комитета по присуждению премии в области физиологии и медицины, при современном уровне развития науки выбор победителей среди множества высококвалифицированных номинантов — непростая задача. Первенство отдается тем исследователям, научные достижения которых привели к изменению парадигмы в области физиологии или медицины, представления о жизни или подходов к медицинской практике в целом.

Источник: www.nobelprize.org

Подготовила **Катерина Котенко**



Лечение метастатического поражения позвоночника является актуальной медико-социальной проблемой. Функциональное состояние позвоночника определяет социальную активность онкологического больного, продолжительность и качество его жизни. Замещение костного мозга опухолевыми клетками обуславливает разрушение костной ткани, что приводит к развитию компрессионных переломов.

Н.В. Гульчий, д.м.н., Е.С. Куцаева, к.м.н., А.Б. Олейник, Киевский городской клинический эндокринологический центр ГУЗ г. Киева; С.В. Куцаев, к.м.н., ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев

Пункционная вертебропластика при метастазе рака щитовидной железы

Для справки

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является заболеванием с относительно благоприятным прогнозом. Исход лечения пациентов во многом определяется наличием отдаленных метастазов. Выживаемость больных с отдаленными метастазами зависит от следующих факторов: возраста пациента на момент обнаружения метастаза, гистологического типа первичной опухоли, способности опухоли аккумулировать радиоактивный йод, месторасположения метастаза, его распространенности. Наиболее часто встречаемой локализацией отдаленных метастазов ДРЩЖ являются легкие и кости [6].

Примерно половина больных ДРЩЖ с отдаленными метастазами умирают от болезни в течение 5 лет после установления диагноза, несмотря на хирургическое лечение и радиойодтерапию. Возраст более 45 лет, внелечная локализация метастазов и диагноз фолликулярного рака являются значимыми предикторами неблагоприятного исхода [2].

Метастатическое поражение костей встречается у 40% пациентов с ДРЩЖ, имеющих отдаленные метастазы, при этом у 24% имеет место изолированное поражение костей. Наиболее часто поражаются тела позвонков (29%), тазовые кости (22%), ребра (21%), бедренная кость (15%), череп (13%) [5].

Метастатическое поражение позвоночника определяет качество жизни больного. Смертность пациентов с ДРЩЖ с метастазами в кости составляет 53% в течение года, причем всевозможные паллиативные процедуры существенно не влияют на этот показатель. Выживаемость таких больных в течение 10 лет составляет 21-27% [3].

Качество лечения пациентов с ДРЩЖ с метастазами в кости определяется своевременностью диагностики. Одним из основных маркеров пролонгации процесса при ДРЩЖ является уровень тиреоглобулина в крови, который при наличии отдаленных метастазов в большинстве случаев является значительно повышенным. Но высокий уровень тиреоглобулина только свидетельствует о наличии метастазов, не давая информации о локализации процесса.

В таких случаях первым этапом является диагностическое сканирование с радиойодом. Однако метастатические опухоли при ДРЩЖ в костях накапливают радиойод только в 55% случаев, что ограничивает лечебные возможности и, как следствие, ухудшает прогноз заболевания [3]. При опухолях больших размеров вероятность накопления достаточной дозы радиойода для терапии уменьшается [5].

Такие факторы, как увеличение размеров метастатической опухоли в теле позвонка, преимущественно литический характер метастазов рака щитовидной железы, приводят к развитию патологического компрессионного перелома тела позвонка и соответствующей неврологической симптоматике.

При метастатических поражениях позвоночника помимо радиойодтерапии используют открытые хирургические вмешательства, лучевую и химиотерапию. Нейрохирургические вмешательства проводят весьма редко, преимущественно у пациентов с единичными метастазами в телах позвонков, наличием эпидуральной компрессии. Данный метод лечения имеет такие ограничения: пожилой возраст большинства больных, частое сочетание костных метастазов с метастазами в легких, высокая травматичность и продолжительность вмешательств.

Пункционная вертебропластика – относительно новый малоинвазивный метод лечения, обеспечивающий стабилизацию и консолидацию поврежденных позвонков с использованием костных цементов на основе акриловых смол у больных с разнообразными поражениями тел позвонков. Указанная методика разработана французскими специалистами P. Galibert и H. Deramond в 1984 г., однако широкое распространение в клинической практике получила с середины 1990-х гг. [1].

Авторы предложили выполнять пункцию тела позвонка транспедункулярным подходом и заполнять опухоль костным цементом с помощью пункционной иглы. Первый опыт проведенных вмешательств при гемангиомах тел позвонков показал, что цементирование гемангиомы прекращает рост опухоли, придает стабилизацию пораженному телу позвонка, дает возможность избежать лучевой терапии и устраняет болевой синдром [1].

Внедрение пункционной вертебропластики обеспечило решительный перелом в тактике ведения больных с патологией тел позвонков на фоне остеопороза, травмы, опухолевого процесса, метастатического поражения, миеломной болезни [4]. На сегодняшний день основными факторами, определяющим клинический эффект пункционной вертебропластики, являются следующие:

- консолидация тела позвонка;
- обеспечение осевой стабильности, что препятствует развитию компрессионного перелома;
- устранение боковой (функциональной) деформации тела позвонка при нагрузках;
- термическое разрушение болевых рецепторов периоста тела позвонка;
- химическое цитотоксическое воздействие на ткань опухоли (за счет токсичности мономера костного цемента);
- термическое цитотоксическое воздействие на опухолевую ткань (за счет экзотермической реакции композиционных материалов);
- ишемическое воздействие (нарушение кровоснабжения опухоли).

Следует отметить, что пункционная вертебропластика не противопоставляется существующим методам лечения, а дополняет их.

В настоящее время пункционную вертебропластику широко используют при метастатическом поражении позвоночника, преимущественно при злокачественных новообразованиях грудной железы. Данный клинический случай рассматривает опыт применения пункционной вертебропластики для лечения пациентов с метастазами ДРЩЖ.

Клинический случай

Больной М., 1953 года рождения, был оперирован по поводу фолликулярного рака щитовидной железы с инвазией в кровеносные сосуды и капсулу опухолевого узла в 1990 г. В послеоперационном периоде прошел курс лучевой терапии на область шеи (40 Гр), в дальнейшем принимал супрессивную дозу тироксина.

В 2004 г. пациент обратился с жалобами на боль в области поясничного отдела позвоночника без иррадиации, усиливавшуюся при физической нагрузке. При проведении МРТ был выявлен метастатический очаг в теле L5 позвонка. В связи с этим больной получил два курса радиойодтерапии (суммарная доза 8389,7 МБк) и один курс лучевой терапии на область L5 (44 Гр). Очаг поражения в теле позвонка L5 радиойод не фиксировал.

Несмотря на проведенное лечение, результаты контрольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) через 2 года показали прогрессирование процесса, вызвавшего развитие патологического компрессионного перелома тела L5 позвонка.

В 2007 г. при контрольном осмотре обнаружено нарастание болевого синдрома в поясничной области, результаты компьютерной томографии (КТ) и МРТ показали дальнейшее увеличение поражения тела L5 позвонка (рис. 1). Уровень тироглобулина на фоне приема супрессивной дозы тироксина составлял 483 нг/мл. В связи с прогрессированием компрессионного перелома тела L5 позвонка больному провели пункционную вертебропластику тела L5 позвонка, которую выполнили под местной анестезией в положении больного на животе (рис. 2, 3). После послойной инфильтрации мягких тканей с введением анестетика поднадкостнично производили пункцию тела

пораженного позвонка иглой 13G, используя односторонний доступ. Направление продвижения иглы выбирали таким образом, чтоб ее дистальный конец располагался в центре тела позвонка. Костный цемент приготовили путем смешивания порошка и жидкой части цемента с добавлением специальных рентгенконтрастных веществ. В целом было введено 6 мл костного цемента. По завершении вертебропластики в течение 20 мин (до застывания цемента) больной, не меняя положения, находился на операционном столе, после чего был переведен в палату.

Через 3 ч (после проведения контрольной КТ) пациент был выписан из стационара. В послеоперационный период отмечали регресс люмбалгического синдрома. Больной находится под наблюдением. При последнем контрольном обследовании, проведенном в 2011 году, деформация тела L5 позвонка не прогрессировала.

Литература

1. Deramond H. Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate. Technique, indications, and results / H. Deramond, C. Depriester, P. Galibert, D. Le Gars // Radiol. Clin. North. Amer. – 1998. – Vol. 36. – P. 533-546.
2. Nixon I.J. The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland / I.J. Nixon, M.M. Whitcher, F.L. Palmer et al. // Thyroid. – 2012. – Vol. 22, № 9. – P. 884-889.
3. Proye C. Is it worth to treat bone metastases from differentiated thyroid carcinoma with radioactive iodine? / C. Proye, D. Dromer, B. Carnaille // World J. Surg. – 1992. – Vol. 16. – P. 640-644.
4. Rollinghoff M. Indications and contraindications for vertebroplasty and kyphoplasty / M. Rollinghoff, K. Zarghooni, K. Schluter-Brust et al. // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2010. – Vol. 130, № 6. – P. 765-774.
5. Schlumberger M. Thyroid tumors // M. Schlumberger, F. Pacini // Nucleon, Paris. – 1999. – P. 172-179.
6. Sweeney D. Radioiodine therapy for thyroid cancer // D. Sweeney, G. Johnston // Endocrin. Metab. Clin. North. Amer. – 1995. – Vol. 24. – P. 803-839.

3y

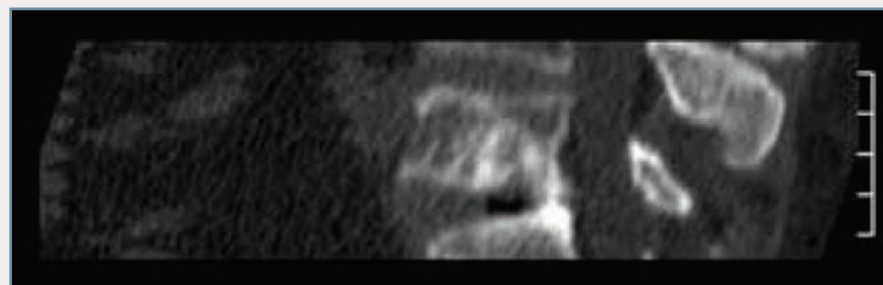


Рис. 1. Метастаз фолликулярного рака щитовидной железы в теле L5 позвонка. Компьютерная томограмма



Рис. 2. Этапы пункционной вертебропластики: А – пункция тела L5 позвонка. Интраоперационная спондилограмма. Боковая проекция; Б – пункция тела L5 позвонка. Интраоперационная спондилограмма. Переднезадняя проекция; В – введение костного цемента в тело L5 позвонка. Интраоперационная спондилограмма. Боковая проекция

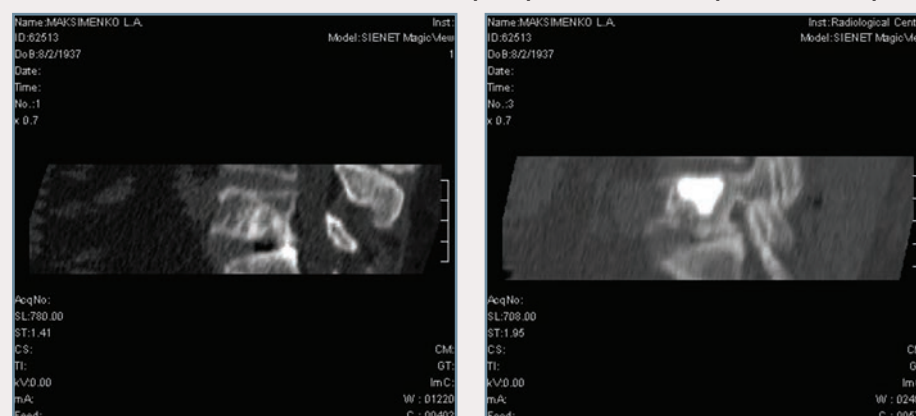


Рис. 3. Метастаз в тело L-5 позвонка до и после пункционной вертебропластики (МРТ). Фолликулярный рак щитовидной железы Т3НОМ1. Пациент М., 67 лет

Лабораторная диагностика

Добавляет
ценность диагнозуСИНЭВО
медицинская лабораторияЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

Ж.А. Климова, А.А. Зафт, ООО «Синэво Украина»; В.Б. Зафт, ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев

Современная лабораторная диагностика
остеопороза

Некоторые аспекты проблемы остеопороза, а также современные методы лабораторной диагностики остеопороза, которые применяются в лаборатории ООО «Синэво Украина»

Остеопороз (ОП) – это метаболическое заболевание костей, которое характеризуется уменьшением костной массы и микроструктурной перестройкой костной ткани, в связи с чем снижается прочность кости и повышается риск переломов [1].

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сегодня ОП – одно из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с инфарктом миокарда, инсультом, раком и внезапной смертью занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения.

Продолжение. Начало в № 3.

Гормональная регуляция уровня кальция в кости
(рис. 1):

- паратиреоидный гормон – стимулирует резорбцию кости, опосредованно воздействуя на остеокласты;
- кальцитонин – снижает количество остеокластов и тормозит их активность;
- эстрогены – подавляют активность остеокластов;
- андрогены – стимулируют пролиферацию остеокитов и усиливают процессы костного синтеза;
- гормон роста и инсулиноподобный фактор роста 1 (соматомедин С) – активируют процесс синтеза кости за счет стимуляции остеобластов;
- инсулин – стимулирует синтез костного матрикса;
- тироксин – стимулирует остеокласты, усиливая резорбцию костной ткани;
- кортикостероиды – замедляют синтез коллагена в костной ткани.

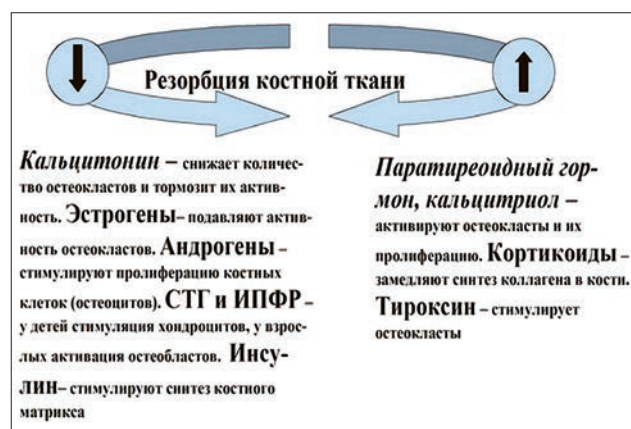


Рис. 1. Гормональная регуляция уровня кальция в кости

Из вышеперечисленного следует, что изучение уровней этих гормонов и маркеров костного ремоделирования на ранней стадии развития остеопении, особенно при вторичном ОП, позволит спрогнозировать и оценить вероятность дальнейшей резорбции костной ткани, провести профилактику заболевания, назначить лечение (табл., рис. 2).

Маркеры резорбции костной ткани

Для оценки эффективности лечения ОП используют, как правило, маркеры резорбции, поскольку их снижение под влиянием терапии начинается уже через 2-3 нед и достигает плато через 3-6 мес. Выявление нормального или значительно повышенного уровня маркера резорбции при однократном определении уже имеет диагностическое значение.

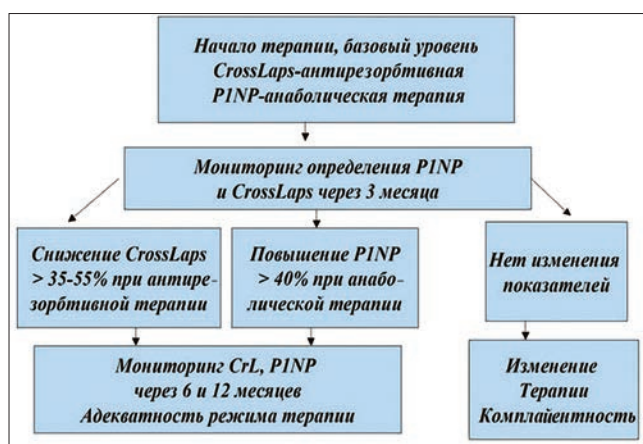


Рис. 2. Алгоритм терапии ОП

Beta-CrossLaps (С-концевые телопептиды) образуются при деградации коллагена 1 типа, который составляет более 90% органического матрикса кости. Определение beta-CrossLaps позволяет оценить темпы деградации относительно старой костной ткани. В норме малые фрагменты коллагена, образующиеся при его деградации, поступают в кровь и выводятся с мочой. У пациентов со сниженной функцией почек содержание beta-CrossLaps в сыворотке крови возрастает вследствие уменьшения экскреции. При патологическом увеличении резорбции костной ткани (в пожилом возрасте, при остеопорозе) коллаген 1 типа деградирует в большом объеме, что приводит к увеличению уровня фрагментов коллагена в крови.

В настоящее время все больше появляется данных о влиянии полиморфизмов генов на минеральную плотность костной ткани (МПКТ). Ученными из ГУ Института ревматологии РАМН были получены данные о влиянии полиморфизма гена VMP4 на МПКТ и маркеры костного ремоделирования в группах женщин в постменопаузе, имеющих ОП. Обнаружена значимая ассоциация полиморфизма этого гена (6007С – Т полиморфизма 4 экзона) с МПКТ поясничного отдела и маркерами костного ремоделирования. При этом средний уровень щелочной фосфатазы был снижен, а значение уровня beta-CrossLaps высоким. Эти данные свидетельствуют о более низкой интенсивности процессов костеобразования и более высокой интенсивности процессов костной резорбции.

Изучение аллельного полиморфизма сети генов костного ремоделирования является перспективным направлением для выявления генотипов предрасположенности к ОП.

Таким образом, определение уровня биохимических маркеров резорбции и ремоделирования кости позволяет:

- при профилактическом обследовании выявить пациентов с метаболическими нарушениями процессов ремоделирования и резорбции костной ткани;
- определить и спрогнозировать уровень потери костной массы;
- оценить эффективность проводимой терапии уже через 2-3 мес.

Прогностическая значимость

Высокие уровни маркеров резорбции костей, превышающие норму в 2 раза, связывают с двукратным увеличением риска переломов; пациенты с ОП, имеющие уровни маркеров резорбции костей, превышающие норму в 3 раза, имеют другую метаболическую костную патологию (включая злокачественную). Таким образом, показаниями для исследования маркеров метаболизма костной ткани являются:

- определение риска развития ОП;
- мониторинг в период мено- и постменопаузы;
- мониторинг при проведении гормональной заместительной терапии;
- оценка эффективности терапии антирезорбционными препаратами

Bone TRAP 5b. Кислые фосфатазы – широко распространенные ферменты. На сегодняшний день известны изоформы 1-5, из которых изоформа 5 не ингибируется тартратом.

Изофермент 5 встречается в двух вариантах, тир 5a и 5b. Тартрат-резистентная кислая фосфатаза типа 5b (костная ТРКФ 5b, ЕС 3.1.3.2, Mr 36.357; 323 аминокислоты (немодифицированный прекурсор), генное происхождение – хромосома 19p13.3-p13.2) синтезируется исключительно в остеокластах. Поэтому возможно определить степень активности остеокластов при помощи определения фермента ТРКФ 5b. Так как элиминация ТРКФ 5b осуществляется через печень, а не через почки, то у пациентов с почечной недостаточностью этот фермент является хорошим маркером резорбции кости.

Показания к назначению анализа:

- определение степени резорбции кости (болезнь Педжета, ОП, метастазы в кости, почечная остеопатия);
- мониторинг антирезорбтивной терапии (например, бисфосфонатами или заместительной гормональной терапии).

Генетические исследования ОП

Определение молекулярно-генетических причин ОП является достаточно сложной задачей, так как это многофакторное заболевание. Развитие ОП обусловлено действием множества генов, проявление которых, в свою очередь, зависит от воздействия различных факторов внешней среды. Тем не менее существует подход, который состоит в определении степени сцепления между мутациями в гене-кандидате

Продолжение на стр. 44.

Лабораторная диагностика

Ж.А. Климова, А.А. Зафт, ООО «Синэво Украина»; В.Б. Зафт, ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев

Современная лабораторная диагностика остеопороза

Некоторые аспекты проблемы остеопороза, а также современные методы лабораторной диагностики остеопороза, которые применяются в лаборатории ООО «Синэво Украина»

Продолжение. Начало на стр. 43.

(априори выбранным исследователем, который учитывает его важность в метаболизме, например, костной ткани) и болезнью. Это метод может выявлять первостепенность (ассоциацию) вовлеченного в патогенез заболевания специфического полиморфизма гена-кандидата. Преимущество этого подхода в том, что он может давать информацию об относительной роли каждой мутации (полиморфизма) отдельно взятого гена-кандидата в патогенезе заболевания. Также важно отметить, что очевидность ассоциации между мутациями в гене-кандидате не подразумевает того, что они являются причиной самого заболевания. Скорее всего, они могут быть просто маркерами для других мутаций, ассоциированных с процессами, вызывающими заболевание, локализованных в этом же гене или в локусе поблизости при неравновесном сцеплении (Ralston, 1998; Ralston, 1999).

Наиболее интенсивные исследования в последние годы были посвящены определению степени ассоциации между аллельными вариантами гена рецептора витамина D (Morrisson et al., 1994; Wood et al., 1998; Furuya et al., 1999; Audi et al., 1999) с МПКТ, а также между мутацией в сайте связывания транскрипционного фактора Sp1 в регуляторной области гена коллагена I альфа-1 (COL1A1) с массой и прочностью костей (Liden et al., 1998; Hampson et al., 1998; Keen et al., 1999; Alvarez, 1999; Hustmyer et al., 1999; Sainz et al., 1999).

Исследование гена коллагена (COL1A1) имеет прогностическое значение, позволяющее определить риск развития остеопороза. Ген COL1A1 кодирует аминокислотную последовательность альфа-1-цепь белка коллагена I типа. Коллаген представляет собой белковую основу соединительных тканей, в том числе костной. Молекулы коллагена состоят из трех полипептидных цепей, закрученных в спирали. Для первичной структуры молекул коллагена характерна частая повторяемость последовательности глицил-пролил-оксипролил. Благодаря коллагену костная ткань сочетает твердость и прочность с гибкостью и эластичностью.

Полиморфизм 2046 G->T гена COL1A1 представляет собой точечную замену нуклеотида гуанина на тимин, что приводит к нарушению сайта связывания для фактора транскрипции гена COL1A1 в области первого интрона. У носителей варианта T данного полиморфизма наблюдается нарушение нормального соотношения субъединиц в молекуле коллагена, что приводит к ухудшению его механических свойств. Вследствие этого носители варианта T, особенно женщины в постменопаузе, гомозиготные по данному варианту, более подвержены ОП, костным переломам [6-8].

Показание к назначению анализа — оценка генетических факторов предрасположенности к ОП.

Витамин D₃, ген рецептора VDR. Ген рецептора витамина D (VDR-3) локализован на хромосоме 12 в области 12q13-14 и состоит из 60 тыс. пар нуклеотидов, в его структуру входит 8 кодирующих и 3 альтернативных 5'-некодирующих экзонов 30, 34, 40. 1,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25(OH)₂ D₃) — активная форма витамина D, участвующая в регуляции метаболизма кальция и стимулирующая клеточно-опосредованный иммунитет 20. Витамин D оказывает действие через рецептор (VDR), расположенный на поверхности моноцитов и активированных Т- и В-лимфоцитов. Поскольку при МПКТ важную роль играет витамин D₃, то рецептору этого витамина (VDR) в данном случае принадлежит ключевая роль. В настоящее время представляется, что его различные аллельные гены лучше всего подходят для прогнозирования плотности кости. Эти аллели коррелируют с эндонуклеазными

Таблица. Лабораторные показатели при ОП (по W.G. Guder, J. Nolte, 2005)	
Показатель	Значение
Кальций сыворотки*	Диагностика первичного или вторичного гиперпаратиреоза, гипер- или гипокальциемии
Фосфор сыворотки*	Обнаружение первичного или вторичного гиперпаратиреоза, гипер- или гипофосфатемии
Кальций мочи (суточная моча)	Обнаружение гипер- или гипокальциурии
Креатинин сыворотки	Оценка функции почек
Общий белок сыворотки* и белковые фракции	Оценка активности кальция в сыворотке (приблизительно половина его связана с белками и альбумином)
Остаза (костная фракция щелочной фосфатазы)	Повышение активности после менопаузы, может свидетельствовать о болезни Педжета
АлТ, АсТ, ГГТП	Для исключения заболеваний печени
СОЭ	При подозрении на множественную миелому (повышение СОЭ)
Иммуноэлектрофорез	Обнаружение моноклональной гаммапатии
Общий анализ крови	Лейкоцитоз при вторичном ОП (эндогенный гиперкортицизм)
С-реактивный белок	Диагностика хронических воспалительных заболеваний
ТТГ	Диагностика гипертиреозидизма
Паратормон*	Диагностика первичного или вторичного гиперпаратиреоза
25-ОН-витамин D*	Значения ниже 25 мкг/л (63 нмоль/л) свидетельствуют о дефиците витамина D; целевые значения при ОП: 30-70 мкг/л
Beta-CrossLaps*	Главный маркер резорбции костей у женщин после менопаузы, у пожилых мужчин и у больных на хроническом диализе
Дезоксипиридинолин в моче**	Маркер резорбции кости при ОП, в случае метастазов в кости (рак грудной железы, рак легкого) и после трансплантации почки.
P1NP (N-терминальный пропептид проколлагена I типа)	Главный маркер формирования костной ткани; при эффективной антирезорбтивной терапии отмечается снижение (через несколько месяцев)
Эстрадиол (E2)	При значениях ниже 20 пг/мл (чаще при значениях ниже 15 пг/мл) увеличивается резорбция костей у женщин и у мужчин
Эстрадиол (E2) и глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG)	Очень высокий риск переломов, если эстрадиол ниже, а SHBG выше референсных значений
Тестостерон и глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG)	Для расчета индекса свободных андрогенов
Гомоцистеин, витамин B ₁₂ , фолиевая кислота	Определение этиологии гомоцистеинемии
Кортизол, АКГГ	Диагностика синдрома Кушинга

рестрикторными пунктами для Vam-1, Ara-1 и Tag-1, из которых отрезок Vam-1 VDR-гена имеет наибольшую информативность. На вопрос о значении надежного прогноза в отношении развития ОП в будущем отвечает большое количество пациентов с этим заболеванием. Поскольку сегодня профилактика ОП возможна, то предсказание потери МПКТ имеет большое клиническое значение.

Возможны три варианта аллельных генов VDR: отсутствие предрасположенности к ОП (bb); умеренная

предрасположенность (bB); высокая предрасположенность (BB). Целью исследования было выявить корреляцию между ограниченной плотностью кости и видами аллельных генов VDR впервые у больных ОП, а не так, как делалось до сих пор — у здоровых лиц [6-8].

Процесс костного ремоделирования регулируется многими системными гормонами, цитокинами, факторами роста, идентифицированы многие локальные факторы костного ремоделирования. При изучении ОП важна оценка параметров минерального кальций-фосфорно-магниевого обмена (уровень общего и ионизированного кальция, фосфора, магния, меди, цинка, витаминов С и К), которые вовлечены в процесс костеобразования.

В таблице представлены лабораторные показатели при ОП. Сегодня каждый может выполнить современную и качественную диагностику ОП в лаборатории ООО «Синэво Украина».

Выводы

Основным при лабораторной диагностике ОП является обнаружение повышенной резорбции костей (исследование 2 маркеров: дезоксипиридинолина и beta-CrossLaps) в дополнение к анамнезу, клиническим данным и исследованию плотности костей методом денситометрии. Очень важно также определение концентрации 25-ОН-витамина D в сыворотке, чтобы обнаружить дефицит витамина D и концентрации паратормона в плазме для обнаружения вторичного гиперпаратиреоза. Эти исследования должны быть проведены повторно в течение зимнего периода между январем и апрелем, потому что дефицит витамина D, вторичный гиперпаратиреоз и увеличенная резорбция костей часто обнаруживаются только в этот период. Важно также исследовать концентрацию эстрадиола в сыворотке крови, низкий уровень эстрадиола повышает чувствительность костей к действию паратормона. (J. Lee, J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1069-75). Все эти исследования проводятся в лаборатории ООО «Синэво Украина» на современном оборудовании с использованием тест-систем ведущих мировых производителей. Мы рады вам помочь в диагностике остеопороза и контроле лечения ваших пациентов.

Таким образом, проведение выше перечисленных лабораторных исследований позволяет:

- при профилактическом обследовании выявить пациентов с метаболическими нарушениями процессов ремоделирования и резорбции костной ткани;
- определить и спрогнозировать уровень потери МПКП;
- оценить эффективность проводимой терапии уже через 2-3 мес.

Литература

1. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis / American Journal of Medicine. — 1993. — 94: 646-650.
2. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. — Москва. — 2000 М.
3. Calvo S., Eyre D.R., Gunderberg C.M. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover // Endocrine Rev. — 1996. — Vol. 17 (4). — P. 333-363.
4. Delmas P.D., Garnero P. Biological markers of bone turnover in osteoporosis // In Osteoporosis. Eds. J Stevenson and R Lindsay. — Chapman & Hall Medical. London. — 1998. — P. 117-136.
5. Guder W.G. Nolte J. (Editor). Das Laborbuch für Klinik und Praxis // Urban & Fischer. — München, Jena. — 2005.
6. Mann V., Ralston S.H. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture // Bone. — 2003. — V. 32, № 6. — P. 711-717.
7. Grant S.F., Reid D.M., Blake G. et al. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene // Nat Genet. — 1996. — V. 14. — № 2. — P.
8. База OMIM *120150 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=120150>.



СІНЕВО
медична лабораторія

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР

Понад 150 лабораторних
центрів у 37 містах України

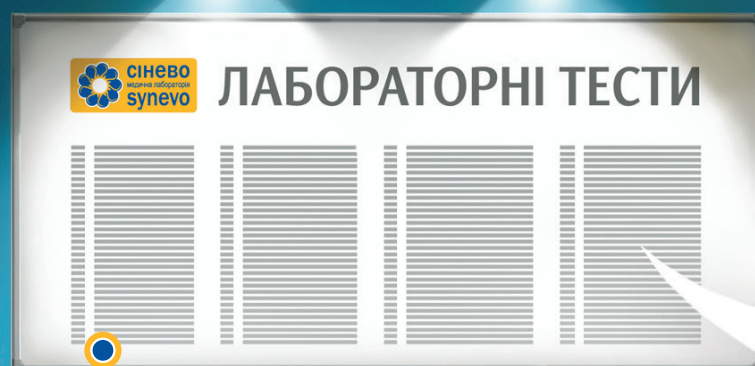
> 15'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»

Міжнародний
контроль якості



Найкраще світове
обладнання

Автоматизований
лабораторний процес



Більше ніж 1500
лабораторних тестів

9204 **Остаза**

1557 **β -Cross Laps**
(сироватка)

9043 **Маркер кісткової
резорбції**
(Bone TRAP 5b)

9205 **Маркер формування
кісткового матриксу**
Total P1NP

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua



facebook.com/SynevoLab

№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. Данні IMS Q2 2014. 2. Gerstein HC, 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-Järvinen H, et al. Diabetologia 2006; 49: 442-51. 6. Riddle MC, et al. Diabetes Care 2003; 26: 3080-6/7. Scheiber SA, 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 № 373 від 23.05.2012. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/8106/01/01.
Зміни затверджено Наказом МОЗ України №396 від 18.05.2013.

Коротка інформація про препарат Лантус® СолоСтар®.

Склад.* Діюча 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 A10AE04.

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 в 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 старше 2 років.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої 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® (доза та час введення) слід підбирати індивідуально. Лантус® слід вводити підшкірно. Лантус® не можна вводити внутрішньовенно. Сила дії виражається в одиницях, ці одиниці застосовуються винятково для препарату Лантус® 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 ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$): 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.* 3 мл розчину (100 Од./мл) у картриджі, 5 картриджів у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.



* Інформація подана у скороченому вигляді.

Перед застосуванням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики виключно для фахівців охорони здоров'я.