



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

№ 2 (30)
червень 2015 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632



Член-корреспондент НАМН
України
Борис Маньковский

Реформирование системы
оказания медицинской
помощи
больным сахарным диабетом:
шаг за шагом

Читайте на сторінці 9



Доктор медичних наук,
професор
Володимир Боцюрко

Мелатонін —
«гормон ночі»
і не тільки...

Читайте на сторінці 20



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Черенько

Новітні технології та нові
підходи до діагностики
й лікування патології
щитоподібної залози

Читайте на сторінці 25



Доктор медичних наук
Олена Будрейко

Формування
ускладненого перебігу
ожиріння в дитячому віці

Читайте на сторінці 28



Доктор медичних наук,
професор
Василь Русин

Вакуум-терапія
в комплексному лікуванні
нейроішемічної форми
синдрому діабетичної стопи

Читайте на сторінці 34

Широкий вибір дози таблеток Л-тироксину без лактози¹

БЕЗ лактози!

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/ L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

Склад:
1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмалюгліколят (тип А), гліцериди довголаногої парильні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТС H03A A01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження (наприклад нелікований тиреотоксикоз). Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гілофізарна недостатність. Гострий інфаркт міокарда, Гострий міокардит, Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

Побічні реакції. З боку нервової системи. Тремор, псевдопудилина головного мозку, відчуття внутрішнього нерухомості, безсоння, головний біль. З боку серця. Такікардія, прискорене серцевиття, аритмія, розвиток стенокардії, миготлива аритмія, екстрасистолія. З боку травного тракту. Блювання, понос. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Шкірні висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк. З боку репродуктивної системи. Порушення менструального циклу. Загальні порушення. Гіпергідроз, відчуття жару, підвищення температури тіла, втрата маси тіла, слабкість і судини м'язів. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування препарату.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 08.04.2013 № 276, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/05 від 08.04.2013 № 282

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ/BERLIN-CHEMIE AG, Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Пакування, контроль та випуск серій: Глінікар Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина/Glénicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany.

1. Інструкція для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 08.04.2013 №276, L-ТИРОКСИН 75/125/150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 09.04.2013 №282
UA-L-Thyrog_05_2014, Затверджено до друку 23.12.2014.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.
Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозиумах для медичних та фармацевтичних працівників.

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

BERLIN-CHEMIE MENARINI



Цефасель

Cefasel

Антиоксидантний щит щитоподібної залози



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

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

Дефицит селена, метаболическая память и возрастзависимые заболевания

4-5 июня в г. Харькове состоялась 59-я научно-практическая конференция с международным участием «Украинская школа эндокринологии», которую ежегодно проводит ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины». Ведущие специалисты в области эндокринологии выступили с докладами, посвященными современным подходам к диагностике и лечению различных эндокринных заболеваний и их осложнений. Немало докладов было посвящено и вопросам профилактики эндокринопатий и ассоциированных с ними заболеваний. О роли дефицита селена в развитии возрастзависимой патологии рассказала профессор кафедры эндокринологии и детской эндокринологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук Ольга Аркадьевна Гончарова.



О.А. Гончарова

В последние годы внимание врачей все чаще привлекает феномен, получивший название метаболической памяти. Этот термин описывает необратимые и прогностически неблагоприятные нарушения, связанные с особенностями формирования адаптивных реакций в ответ на различные изменения среды. Так, например, хорошо известные эндокринологам исследования ADVANCE и ACCORD продемонстрировали сохраняющуюся повышенную сердечно-сосудистую смертность у лиц с длительной декомпенсацией диабета даже при последующей эффективной, практически нормализующей гликемию терапии. Одним из механизмов метаболической памяти при диабете является необратимое гликирование белков в структуре дыхательной цепи митохондрий. В дальнейшем это приводит к нарушению ее работы с образованием избытка супероксид-ионов независимо от уровня гликемии.

В последние 10 лет проблемой метаболической памяти занимаются ученые НИИ биологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Они разработали биологическую модель, демонстрирующую эффект метаболической памяти после токсического воздействия серонокислот меди. В ответ на введение серонокислот меди у экспериментальных животных формировалась резистентность к данному веществу. При этом было обнаружено, что у старых животных больше ионов меди связывалось со специфическими связывающими медь белками в цитозоле печени, а также наблюдался другой паттерн внутриклеточного распределения ионов меди. Таким образом, изменение условий существования приводит к реализации одного из возможных альтернативных метаболических паттернов.

Эффекты метаболической памяти, формирующиеся под воздействием неблагоприятных факторов, легли в основу разработки эпигенетической концепции старения, согласно которой старение рассматривается как неспецифический интегральный процесс, формирующийся вследствие накопления метаболической памяти в результате непрерывного процесса адаптации.

Все больший интерес исследователей вызывает проблема взаимосвязи возрастзависимой хронической патологии с имевшими место в раннем возрасте либо в пренатальном периоде эпизодами тяжелого или умеренного минерального дефицита. Были получены убедительные данные, что такие связанные с возрастом состояния, как сердечно-сосудистая патология, рак, деменция, могут быть следствием механизмов, которые развились как протекторные на фоне эпизодов минеральной недостаточности. Дефицит микроэлементов приучает организм использовать все возможные ресурсы для сохранения жизни и обеспечения репродуктивных возможностей, что обуславливает повышение риска развития патологии во второй половине жизни.

Прежде всего, это касается умеренной или тяжелой недостаточности селена. Способность селена оказывать разнообразное действие на организм осуществляется через механизм модификации экспрессии почти 200 селенопротеинов, роль большинства из которых установлена недавно. Функционирование селенопротеинов осуществляется по принципу иерархии. Различают группы эссенциальных (незаменимых) селенопротеинов и тех, функции которых хотя бы частично дублируются другими селенопротеинами (неэссенциальные селенопротеины). В частности, был установлен эффект дублирования ферментной активности в трех основных классах селенопротеинов: глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза и дейодиназа.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что снижение активности именно неэссенциальных селенопротеинов либо их отсутствие являются маркерами предрасположенности к хроническим заболеваниям. Рассмотрим это более подробно на примере дейодиназы.

Известно, что селен является компонентом йодтирониндейодиназы, в составе которых принимает участие в секреции и метаболизме тиреоидных гормонов. Селен обеспечивает йодинацию остатков тирозина на тиреоглобулине, который находится в просвете тиреоидных фолликулов. Кроме того, он обеспечивает функционирование тиреоидных гормонов за счет конверсии менее активного тироксина (Т4) в активный трийодтиронин (Т3) путем дейодинации молекулы Т4. В молекуле Т4 йод занимает четыре позиции: по два в бензольных кольцах в позициях 3, 5 либо 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 йодтирониндейодиназы, являющиеся мембранными протеинами, — D1, D2, D3. Каждый из этих энзимов имеет селеноцистеиновый остаток в активном центре, обеспечивающий их высокую каталитическую активность. Дейодиназы имеют выраженную тканевую и времяспецифическую экспрессию, в том числе и в фетальном периоде, поэтому участвуют на разных этапах онтогенеза. Рассмотрим «судьбу» каждой из дейодиназ в условиях селенодефицита.

Дейодиназа 3 стимулирует переход Т4 и Т3 в неактивный реверсивный трийодтиронин. Локализация ее деятельности — беременная матка, плацента, печень плода, головной мозг плода, кожа новорожденных. Такая локализация предопределяет пре- и постнатальный периоды ее деятельности.

Из трех дейодиназ только D3 является эссенциальным селенопротеином, то есть ее действие не дублируется никакой другой дейодиназой. Как эссенциальная, D3 наиболее устойчива к дефициту селена. В то же время в эксперименте на моделях мышей КО с исключением D3 большинство эмбрионов погибает, а у выживших наблюдаются серьезные нарушения репродуктивной функции. Перевод Т4 только в реверсивную форму Т3, D3 предотвращает высокую концентрацию активного Т3, которая является токсичной для плода. Поэтому дефицит D3 у КО-потомков характеризуется частичной летальностью плодов. Менее понятен механизм выраженного снижения фертильности при дефиците D3 у КО-потомков. Возможно, он связан с экспрессией D3 в области неонатального мозга, участвующей в половой дифференцировке.

Что касается неэссенциальных D1 и D2, то при тяжелом селенодефиците к нему оказалась в высокой степени устойчивой только D1 в щитовидной железе. Кроме того, после тяжелого селенодефицита D1 была в большей степени сохранена в гипофизе. D2 была ниже определяемого предела при умеренном и тяжелом селенодефиците, но оставалась в достаточном количестве в гипофизе.

D1 способна конвертировать прогормон Т4 в активный Т3, неактивный реверсивный Т3 либо Т2 (локализована в печени, почках, щитовидной железе, гипофизе). При достаточной обеспеченности селеном главным органом синтеза D1 является печень. D1 наиболее чувствительна к недостатку селена в организме — ее синтез в печени резко снижается, что чревато нарушением баланса между Т4 и Т3. В этих условиях ведущую роль в синтезе D1 берет на себя щитовидная

железа путем включения предусмотренного в организме адаптационного механизма. Более высокая устойчивость вырабатываемой в щитовидной железе D1 к селенодефициту дает основания считать ее условно неэссенциальным селенопротеином, который при селенодефиците становится эссенциальным.

D2 — неэссенциальный селенопротеин, активирует только конверсию Т4 в активный Т3. Короткоживущая D2 локализована в щитовидной железе, гипофизе, центральной нервной системе, сердечной и скелетных мышцах и участвует в поддержании определенного баланса Т4/Т3 в различных периферических тканях, обеспечивая нормальное их функционирование.

Установлена связь в отдаленном периоде после селенодефицита с целым рядом заболеваний и состояний, включая остеоартрит и другую костную патологию, когнитивную функцию и сахарный диабет (СД) 2 типа, что прежде всего связывают с адаптационными изменениями метаболизма на фоне дефицита D2.

Нормальное развитие и функционирование скелета требуют поддержания определенного соотношения Т4/Т3, для которого остеоспецифическая экспрессия D2 играет важную роль. В мышцах усвоение глюкозы опосредуется инсулинчувствительным глюкозным транспортером GLUT4. Его активность регулируется Т3, который, в свою очередь, регулируется миоспецифической экспрессией D2. Данный механизм в некоторой степени объясняет связь между D2 и СД 2 типа.

Таким образом, при дефиците селена моделируется новый алгоритм метаболизма, который в дальнейшем будет активно влиять на метаболические процессы. При умеренном дефиците селена, когда за счет эссенциальных селенопротеинов сохраняются жизнеобеспечение и репродуктивные функции организма, страдают периферические (непривилегированные) ткани. В связи с этим умеренный дефицит селена является фактором риска развития в будущем патологии, обостренной метаболической памятью организма, например костно-мышечного аппарата или СД 2 типа через механизм взаимодействия неэссенциальной D2 и GLUT4.

Таким образом, установленная на сегодняшний день схема перестройки организма в ответ на дефицит селена заставляет более серьезно относиться к проблеме обеспечения организма данным микроэлементом, начиная с пре- и постнатального периода.

После ознакомления с представленными выше данными у врача может возникнуть закономерный вопрос — достаточно ли обеспеченность селеном на территории Украины? В ходе исследования, проведенного на базе Харьковской медицинской академии последипломного образования, была осуществлена оценка уровня селена в волосах у жителей Харькова, Одессы и Сум. Результаты исследования показали, что у 96% женщин г. Харькова, 73% жительниц г. Одессы и 61% женщин г. Сум наблюдается сниженный уровень селена. Таким образом, во всех трех исследованных регионах, по всей видимости, имеет место неудовлетворительное обеспечение населения селеном, что обуславливает необходимость проведения профилактических мероприятий относительно коррекции селенодефицита.

Для индивидуальной коррекции уровня селена рекомендуется применять селеносодержащие препараты. На украинском фармацевтическом рынке зарегистрирован единственный медицинский препарат селена Цефасель.

Подготовил Вячеслав Килимчук



№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, в 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 посилюючи 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.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».
Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а,
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.
www.sanofi.
UA.GLA.14.10.06.



* 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.

3 MICT

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Реформирование системы оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом: шаг за шагом Б.Н. Маньковский	9
Про сучасні підходи до лікування цукрового діабету та його ускладнень: провідні фахівці – практикуючим лікарям Н.В. Пасечко, Н.В. Скрипник, К.О. Зуєв та ін.	10-11
Диабетическая нейропатия: ранняя диагностика – залог эффективного лечения	12-13
Новости 75-й ежегодной конференции Американской диабетической ассоциации	14
Декомпенсований діабет та інсульт: деякі секрети ведення хворих із поєднаною патологією О.А. Галушко	17-19
Коррекция ишемии головного мозга при сахарном диабете А.Н. Стоянов, Р.С. Вастьянов, А.С. Сон и др.	21
Современные подходы к антигипергликемической терапии при сахарном диабете 2 типа И.Н. Кондрацкая	26-27
Роль витаминов группы В в лечении диабетической нейропатии	33
Ураження опорно-рухового апарату у хворих на цукровий діабет А.С. Свінціцький	36-39

ТИРЕОЇДОЛОГІЯ

Рекомендации Американской тиреоидной ассоциации по лечению гипотиреоза 6-7

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Мелатонін – «гормон ночі» і не тільки... В.І. Боцюрко	20
Формування ускладненого перебігу ожиріння в дитячому віці О.А. Будрейко	28-31
Лабораторные аспекты диагностики гиперпролактинемии О.В. Рыкова	42-43

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Дефицит селена, метаболическая память и возрастзависимые заболевания О.А.Гончарова	3
Вакуум-терапія в комплексному лікуванні нейроішемічної форми синдрому діабетичної стопи В.І. Русин, В.В. Корсак, О.А. Носенко	34-35

КРУГЛИЙ СТИЛ

Лечение сахарного диабета и его осложнений: что на горизонте? Б.Н. Маньковский	22-24
Новітні технології та нові підходи до діагностики й лікування патології щитоподібної залози С.М.Черенько	25

ПСИХОЛОГІЧНІ БЕСІДИ

Сахарный диабет как психосоматическое заболевание: скрытые проблемы и возможности 15

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Нейроэндокринная опухоль червеобразного отростка
Д.Л. Табидзе, В.В. Панов, В.Я. Саидов..... 38-39

[illegible]

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

Міжнародний медичний конгрес

Київ
10-11 вересня 2015

Дніпропетровськ
16 вересня 2015

Запоріжжя
вересень 2015

Вінниця
14 жовтня 2015

Рівне
жовтень 2015

Львів
листопад 2015

Одеса
листопад 2015

Харків
листопад 2015

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

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

Рекомендации Американской тиреоидной ассоциации по лечению гипотиреоза

Задачей рабочей группы Американской тиреоидной ассоциации (АТА) было рассмотрение целей и оптимальных подходов к терапии L-тироксина, причин неудовлетворительного самочувствия некоторых пациентов, несмотря на адекватную заместительную терапию, и доказательной базы альтернативных методов лечения гипотиреоза. Эксперты хотели определить, имеются ли убедительные данные, полученные в хорошо спланированных исследованиях, для внедрения новых методов лечения гипотиреоза и изменения стандартов медицинской помощи. Предлагаем читателям ознакомиться с основными выводами и рекомендациями экспертов АТА по заместительной терапии гипотиреоза, которые были опубликованы в конце 2014 года. После каждой рекомендации указаны ее сила (насколько она подлежит исполнению) и качество доказательств (на результатах каких исследований она основана).

Терапия L-тироксина

Считается ли монотерапия L-тироксина стандартом лечения гипотиреоза?

L-тироксин рекомендован в качестве препарата выбора для лечения гипотиреоза ввиду его эффективности в устранении симптомов гипотиреоза, многолетнего опыта использования, благоприятного профиля безопасности, простоты применения, хорошей кишечной абсорбции, длительного периода полувыведения и низкой стоимости.

Сильная рекомендация. Среднее качество доказательств.

Каковы клинические и биохимические цели заместительной терапии L-тироксина при первичном гипотиреозе?

Заместительная терапия L-тироксина преследует три основные цели:

- устранение симптомов и признаков гипотиреоза;
- нормализация сывороточного уровня тиреотропного гормона (ТТГ) с улучшением показателей тиреоидных гормонов;
- недопущение передозировки (ятрогенного тиреотоксикоза), особенно у пожилых людей.

Сильная рекомендация. Среднее качество доказательств.

Можно ли использовать только клинические признаки, такие как чувствительность к холоду и сухость кожи, для оценки адекватности заместительной терапии L-тироксина при первичном гипотиреозе?

Оценка динамики клинических симптомов может быть полезной у пациентов, получающих лечение по поводу гипотиреоза, однако сами по себе симптомы характеризуются недостаточной чувствительностью и специфичностью, поэтому не могут использоваться для оценки адекватности заместительной терапии без проведения биохимических исследований. Таким образом, динамике симптомов необходимо отслеживать, однако рассматривать их следует в контексте сывороточного уровня ТТГ, имеющихся сопутствующих заболеваний и других факторов.

Слабая рекомендация. Низкое качество доказательств.

Можно ли использовать тканевые маркеры¹ действия тиреоидных гормонов для оценки адекватности заместительной терапии L-тироксина при первичном гипотиреозе?

Тканевые биомаркеры действия тиреоидных гормонов не рекомендуются для рутинного клинического применения за исключением исследовательских целей, поскольку они не являются достаточно чувствительными, специфичными, доступными или стандартизированными.

Слабая рекомендация. Низкое качество доказательств.

Есть ли клинические обоснования для предпочтения брендовых препаратов L-тироксина перед генериками?

Рекомендуется применение брендовых и (в качестве альтернативы) генерических препаратов L-тироксина. Однако переход с одного препарата L-тироксина на другой может потребовать коррекции дозы, поэтому такого перевода следует избегать (см. также рекомендацию 3d).

Слабая рекомендация. Низкое качество доказательств (для общей популяции).

Сильная рекомендация. Низкое качество доказательств (для ослабленных пациентов, больных раком щитовидной железы высокого риска, беременных).

Сильная рекомендация. Умеренное качество доказательств (для детей раннего возраста).

Есть ли ситуации, в которых терапия L-тироксина в глицерине и желатиновых капсулах может иметь преимущества перед традиционными препаратами L-тироксина?

Небольшие исследования показали, что L-тироксин в глицерине и желатиновых капсулах может лучше всасываться, чем стандартный L-тироксин, при определенных обстоятельствах, таких как использование ингибиторов протонной помпы или употребление кофе, однако отсутствие в настоящее время результатов долгосрочных контролируемых исследований не позволяет рекомендовать рутинное использование таких препаратов в указанных обстоятельствах. Перевод на гелевые капсулы может быть рассмотрен в редких случаях предполагаемой аллергии на наполнители стандартных лекарственных форм.

Слабая рекомендация. Низкое качество доказательств.

Когда следует принимать L-тироксин относительно приема пищи и напитков для обеспечения его максимальной биодоступности?

Поскольку одновременный прием пищи и L-тироксина, вероятно, ухудшает его всасывание, мы рекомендуем по возможности принимать L-тироксин за 60 мин до завтрака или перед сном (через 3 ч и более после ужина) для его оптимального всасывания.

Слабая рекомендация. Умеренное качество доказательств.

Есть ли лекарства и пищевые добавки, которые не должны применяться одновременно с L-тироксинами во избежание нарушения его всасывания?

Мы рекомендуем по возможности применять L-тироксин отдельно от потенциально мешающих его всасыванию лекарств и пищевых добавок (например, карбоната кальция и сульфата железа). Традиционно рекомендуется 4-часовой промежуток между приемом, однако он не является проверенным. Другие препараты (например, гидроксид алюминия и сукральфат) могут иметь аналогичные последствия, однако их влияние недостаточно изучено.

Слабая рекомендация. Слабое качество доказательств.

Могут ли гастроинтестинальные заболевания быть причиной повышенной потребности в L-тироксине?

У пациентов, которым требуется гораздо более высокая доза L-тироксина, чем предполагалось, необходимо исключить такие желудочно-кишечные заболевания, как гастрит, ассоциированный с инфекцией *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит и целиакия. Если они обнаружены и эффективно пролечены, рекомендуется переоценка функции щитовидной железы и адекватности дозы L-тироксина.

Сильная рекомендация. Умеренное качество доказательств.

Отличаются ли разные препараты L-тироксина по степени абсорбции настолько, что переход на другой бренд или генерик может быть связан со значительным изменением уровня ТТГ?

Поскольку использование различных препаратов L-тироксина иногда может быть связано с изменением уровня ТТГ в сыворотке крови, смена препарата L-тироксина должна сопровождаться переоценкой уровня ТТГ в стабильном состоянии.

Слабая рекомендация. Низкое качество доказательств.

Какие лекарства могут изменять потребность пациента в L-тироксине путем воздействия на его метаболизм или связывание с транспортными белками?

Начало или прекращение приема эстрогенов и андрогенов должно сопровождаться переоценкой сывороточного уровня ТТГ в стабильном состоянии, поскольку такие препараты могут изменять потребность в L-тироксине. Сывороточный уровень ТТГ также должен быть повторно определен у пациентов, начавших применять ингибиторы тирозинкиназы, которые влияют на обмен тироксина и дейодирование тироксина и трийодтиронина. Определение уровня ТТГ также целесообразно при начале терапии фенobarбиталом, фенитоином, карбамазепином, рифампицином и сертралином.

Сильная рекомендация. Низкое качество доказательств.

Какие факторы определяют дозу L-тироксина, необходимую пациенту с гипотиреозом для достижения целевого уровня ТТГ?

Начальная доза L-тироксина определяется с учетом массы тела пациента, безжировой массы тела, наличия беременности, этиологии гипотиреоза, степени повышения уровня ТТГ, возраста и общего клинического контекста, в том числе наличия патологии сердца. Кроме того, следует определить целевой уровень ТТГ, адекватный для конкретной клинической ситуации.

Сильная рекомендация. Среднее качество доказательств.

Какой оптимальный подход к началу и коррекции терапии L-тироксина?

Терапию тиреоидными гормонами следует начинать с полной заместительной дозы или с неполной дозы с ее постепенным повышением до достижения целевого уровня ТТГ. Корректировка дозы необходима при больших изменениях массы тела, с возрастом и при наступлении беременности с оценкой ТТГ через 4-6 недель после любого изменения дозировки.

Сильная рекомендация. Среднее качество доказательств.

Каковы потенциальные неблагоприятные эффекты приема избыточной дозы L-тироксина?

Неблагоприятными последствиями ятрогенного тиреотоксикоза являются фибрилляция предсердий и остеопороз. В связи с этим следует избегать избытка тиреоидных гормонов и субнормального сывороточного уровня ТТГ, особенно менее 0,1 мМЕ/л и, в первую очередь, у пожилых людей и женщин в период постменопаузы.

Сильная рекомендация. Среднее качество доказательств.

Каковы потенциальные неблагоприятные эффекты приема неадекватно низкой дозы L-тироксина?

Неблагоприятные эффекты дефицита гормонов щитовидной железы включают дислипидемию и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Мы рекомендуем пациентам с явным гипотиреозом принимать адекватные дозы L-тироксина, обеспечивающие поддержание нормального уровня ТТГ, что позволяет уменьшить или предотвратить эти неблагоприятные эффекты.

Сильная рекомендация. Среднее качество доказательств.

Какой должна быть тактика при аллергии² к компонентам препарата или непереносимости L-тироксина?

В случае аллергии или непереносимости L-тироксина можно изменить дозу или сменить препарат, в том числе рассмотреть гелевые капсулы; возможно, будет эффективным лечение сопутствующей железодефицитной анемии. В отдельных случаях может быть целесообразна консультация аллерголога.

Слабая рекомендация. Низкое качество доказательств.

Как на заместительную терапию L-тироксина влияют сопутствующие заболевания (например, атеросклероз коронарных артерий)?

Мы рекомендуем учитывать сопутствующие заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, чтобы ставить реалистичные цели лечения и избежать обострения сопутствующих заболеваний.

Слабая рекомендация. Низкое качество доказательств.

¹Прим. ред. Речь идет о таких маркерах, как глобулин, связывающий половые гормоны, остеокальцин, п-телопептид мочи, общий холестерин, липопротеиды, креатинкиназа, ферритин, тканевой активатор плазминогена, а также других биохимических параметрах, уровень которых в той или иной степени зависит от тиреоидной функции.

²Прим. ред. В комментариях к этой рекомендации указывается, что развитие аллергии собственно на молекулу L-тироксина, которая не отличается по структуре от эндогенного гормона, маловероятно. Аллергия может быть на вспомогательные компоненты препарата.

Как на заместительную терапию L-тироксина влияют сопутствующие психосоциальные, поведенческие и психические особенности (например, зависимости, соматизированные расстройства, депрессия)?

Цели лечения гипотиреоза у пациентов с психосоциальными, поведенческими и психическими расстройствами такие же, как и у остальных пациентов. Тем не менее следует рассмотреть необходимость обращения к профессионалу в области психического здоровья, если тяжесть симптомов не в полной мере коррелирует с биохимическими маркерами дисфункции щитовидной железы или другого заболевания или если состояние психического здоровья негативно сказывается на эффективности заместительной терапии L-тироксина.

Сильная рекомендация. Низкое качество доказательств.

Как следует проводить заместительную терапию L-тироксина у пожилых лиц с гипотиреозом?

Как правило, терапию L-тироксина следует начинать с небольших доз с медленным повышением под контролем сывороточного уровня ТТГ. Следует отметить, что нормальный уровень ТТГ у пожилых пациентов (старше 65 лет) несколько выше, поэтому и целевой уровень ТТГ при лечении гипотиреоза целесообразно установить несколько выше.

Сильная рекомендация. Среднее качество доказательств.

Как следует проводить заместительную терапию L-тироксина у беременных женщин с гипотиреозом?

Женщины с явным гипотиреозом должны получать заместительную терапию L-тироксина в дозе, которая обеспечивает поддержание уровня ТТГ в пределах trimestр-специфического референсного диапазона. Контроль уровня ТТГ в первой половине беременности следует проводить каждые 4 недели с целью корректировки дозы L-тироксина для поддержания ТТГ в пределах trimestр-специфического референсного диапазона. Во второй половине беременности также следует определять уровень ТТГ. Если женщина уже получает L-тироксин по поводу гипотиреоза, его прием необходимо увеличить на две дополнительные дозы в неделю (с перерывом в несколько дней) сразу же при наступлении беременности³.

Сильная рекомендация. Среднее качество доказательств.

Каким образом проводить заместительную терапию при явном гипотиреозе у младенцев и детей старшего возраста?

Младенцы. Терапию L-тироксина в дозе 10–15 мкг/кг в сутки следует начинать сразу после получения положительных результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз, не дожидаясь результатов подтверждающего тестирования. При тяжелом врожденном гипотиреозе может потребоваться более высокая доза. Целью лечения является поддержание сывороточного уровня тироксина в середине и верхней половине референсного диапазона для детей данного возраста, а ТТГ — в середине и нижней половине референсного диапазона. Нормализация уровня тироксина должна быть достигнута примерно через 2–4 недели после начала терапии. После того как подобрана оптимальная доза, оценку уровня ТТГ и тироксина необходимо проводить каждые 1–2 мес в течение первого года жизни с постепенным уменьшением частоты исследований по мере взросления ребенка.

Сильная рекомендация. Высокое качество доказательств.

Дети. Все дети с явным гипотиреозом должны получать заместительную терапию L-тироксина с целью нормализации биохимических параметров и купирования симптомов заболевания.

Сильная рекомендация. Высокое качество доказательств.

Как следует проводить заместительную терапию L-тироксина у детей с субклиническим гипотиреозом?

Многие врачи с учетом низкого риска при проведении заместительной терапии считают целесообразным назначать ее детям с субклиническим гипотиреозом для того, чтобы предотвратить потенциальное неблагоприятное влияние на рост и развитие. Лечение, как правило, не рекомендуется, если уровень ТТГ находится в диапазоне 5–10 мМЕ/л. Заместительная терапия L-тироксина может быть целесообразна у пациентов с субклиническим гипотиреозом, уровнем ТТГ >10 мМЕ/л, наличием симптомов первичного заболевания щитовидной железы и/или факторов риска прогрессирования.

Слабая рекомендация. Низкое качество доказательств.

Как следует проводить заместительную терапию у пациентов с повышением уровня ТТГ вследствие несоблюдения режима терапии?

Если стандартная рекомендация о ежедневном приеме L-тироксина не соблюдается пациентом, что не позволяет добиться нормализации уровня ТТГ, следует рассмотреть возможность перехода на однократный еженедельный прием всей заместительной недельной дозы.

Слабая рекомендация. Низкое качество доказательств.

Имеет ли физиологическое или клиническое значение вариация уровня трийодтиронина в пределах референсных значений? Имеет ли клиническое значение умеренно сниженный уровень трийодтиронина?

Клиническое значение вариации уровня трийодтиронина в пределах референсного диапазона, а также его умеренного снижения неизвестно.

Приводит ли заместительная терапия L-тироксина, обеспечивающая нормализацию уровня ТТГ у пациентов с гипотиреозом, к одновременной нормализации уровня трийодтиронина?

У пациентов, получающих L-тироксин, который обеспечил нормальный уровень ТТГ, может определяться низконормальный или даже несколько сниженный уровень трийодтиронина. Клиническое значение этого феномена неизвестно.

Есть ли данные о несоответствии между тиреоидным статусом разных тканей и сывороточным уровнем ТТГ?

Возможно несоответствие между тиреоидным статусом гипофиза, о котором судят по уровню ТТГ, и тиреоидным статусом других тканей, о чем судят по различным тканевым биомаркерам. Клиническое значение этого феномена неизвестно.

Необходимо ли достижение низконормального уровня ТТГ или высоконормального уровня трийодтиронина в отдельных группах пациентов, в частности при ожирении, депрессии, дислипидемии или после полного удаления щитовидной железы?

Доказательств эффективности достижения низконормального ТТГ или высоконормального трийодтиронина у пациентов с гипотиреозом и избытком массы тела, депрессией, дислипидемией или после полного удаления щитовидной железы недостаточно для того, чтобы рекомендовать такой подход.

Сильная рекомендация. Среднее качество доказательств.

Какие биохимические цели следует использовать при проведении заместительной терапии у пациентов со вторичным гипотиреозом?

У пациентов со вторичным гипотиреозом основной биохимической целью лечения должно быть поддержание уровня свободного тироксина в сыворотке крови в верхней половине референсного диапазона. Целевой уровень может быть снижен у пожилых пациентов и при тяжелых сопутствующих заболеваниях, при которых повышен риск осложнений ятрогенного тиреотоксикоза.

Сильная рекомендация. Среднее качество доказательств.

Полезны ли клинические данные для оценки адекватности заместительной терапии при вторичном гипотиреозе?

Хотя оценка динамики клинических симптомов важна при лечении вторичного гипотиреоза, эти данные сами по себе не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью. Имеется ограниченное количество доказательств того, что клинические параметры полезны в качестве вспомогательных критериев оценки адекватности заместительной терапии вторичного гипотиреоза, при котором биохимические критерии ограничены только уровнем свободного тироксина.

Слабая рекомендация. Среднее качество доказательств.

Полезна ли оценка тканевых периферических маркеров действия тиреоидных гормонов для оценки адекватности заместительной терапии L-тироксина при вторичном гипотиреозе?

У пациентов со вторичным гипотиреозом, у которых единственным биохимическим критерием адекватности заместительной терапии является уровень тиреоидных гормонов, в качестве дополнительных методов оценки могут использоваться периферические маркеры действия тиреоидных гормонов.

Слабая рекомендация. Низкое качество доказательств.

Альтернативные методы заместительной терапии

Имеет ли преимущества экстракт щитовидной железы перед монотерапией L-тироксина у взрослых пациентов с первичным гипотиреозом, нуждающихся в заместительной терапии?

Мы рекомендуем рассматривать L-тироксин в качестве стандартного средства для заместительной терапии первичного гипотиреоза, которое имеет преимущество перед экстрактами щитовидной железы. Хотя предварительные данные краткосрочных исследований показали, что некоторые пациенты могут предпочесть экстракт щитовидной железы, длительные высококачественные контролируемые исследования, свидетельствующие о преимуществах таких экстрактов, отсутствуют. Кроме того, существуют потенциальные проблемы с безопасностью использования экстрактов, в частности с супрафизиологическим уровнем трийодтиронина, а также отсутствуют данные об их долгосрочной безопасности.

Сильная рекомендация. Среднее качество доказательств.

Имеет ли преимущества комбинированная терапия L-тироксина и лиотиронином перед монотерапией L-тироксина у взрослых пациентов с первичным гипотиреозом, нуждающихся в заместительной терапии?

Убедительных доказательств того, что комбинированная терапия имеет преимущества перед монотерапией L-тироксина, нет. Мы не рекомендуем рутинное назначение комбинированной терапии L-тироксина и лиотиронином пациентам с первичным гипотиреозом, поскольку данные рандомизированных исследований, сравнивающих ее с монотерапией, противоречивы и отсутствуют данные о долгосрочных исходах.

Слабая рекомендация. Среднее качество доказательств.

Имеет ли преимущества комбинированная терапия L-тироксина и лиотиронином у взрослых пациентов с первичным гипотиреозом, которые продолжают предъявлять жалобы на фоне монотерапии L-тироксина?

Недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать рутинное применение (вне рамок клинических испытаний) комбинированной терапии L-тироксина и лиотиронином пациентам с первичным гипотиреозом, у которых сохраняются симптомы на фоне монотерапии L-тироксина (при нормальном уровне ТТГ и отсутствии аллергии на компоненты препарата L-тироксина). Это связано с тем, что на сегодняшний день непонятно соотношение долгосрочных рисков и выгод такого лечения. Необходимы дополнительные исследования с участием пациентов, у которых на фоне монотерапии L-тироксина при нормальном ТТГ сохраняется относительно низкий уровень трийодтиронина, чтобы определить, имеет ли комбинированная терапия преимущества у этой подгруппы пациентов.

Недостаточно доказательств.

Есть ли данные в пользу монотерапии трийодтиронином (лиотиронином) или трийодтиронином замедленного высвобождения для лечения гипотиреоза?

Краткосрочные исследования показали, что прием синтетического лиотиронина 3 раза в сутки у пациентов с гипотиреозом ассоциируется с благоприятным влиянием на массу тела и липидный спектр, однако необходимы длительные контролируемые исследования с использованием трийодтиронина длительного действия, прежде чем рекомендовать внедрение лиотиронина в рутинную клиническую практику.

Сильная рекомендация. Среднее качество доказательств.

Выводы

Мы пришли к выводу, что L-тироксин должен оставаться стандартом лечения гипотиреоза. Мы не нашли убедительных доказательств превосходства альтернативных методов лечения (например, комбинации L-тироксина и лиотиронина или экстракта щитовидной железы) перед монотерапией L-тироксина в улучшении состояния здоровья пациентов с гипотиреозом.

Сокращенный перевод с англ.:
Наталья Мищенко

Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J. et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement // Thyroid. – 2014. – Vol. 24 (12). – P. 1670-1751.

37

³Прим. ред. Имеется в виду, что если женщина принимала до беременности 100 мкг L-тироксина в сутки, то ей необходимо будет сразу после наступления беременности два раза в неделю (например, по вторникам и пятницам или по средам и субботам) принимать по 200 мкг в сутки, а в остальные 5 дней, как и прежде, по 100 мкг.

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. Венцківський, 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. Майданник, 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. Пасєчнікова, 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 фізіатрії 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 проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво KB № 14878-3849P від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 37632
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	
ШЕФ-РЕДАКТОР	Наталія Міщенко	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Антон Вовчек	
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул	
	Анна Аксьонова	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Інна Мартиненко	
ДИЗАЙНЕРИ	Олена Дудко	Адреса для листів:
	Максим Маліков	вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
	Ірина Лесько	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
	Наталія Дехтяр	Контактні телефони:
	Олександр Воробйов	Редакція 521-86-98, 521-86-97
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
	Інна Головка	
	Зоя Маймескул	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
	Мирослава Табачук	Підписано до друку 7.07.2015 р.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалан Крайчев	Замовлення № . Наклад 15 000 прим.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Юридично підтверджений наклад.

Передилата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укришити»!
За передплатними індексами:

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

Реформирование системы оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом: шаг за шагом

Мало кто станет спорить с тем, что отечественная система здравоохранения нуждается в серьезном реформировании. Но на сегодня ситуация кажется настолько запущенной, что даже опытные грузинские реформаторы, похоже, не в состоянии одним махом разрубить gordiev узел. Однако не стоит опускать руки. Народная мудрость гласит, что слона нельзя съесть целиком, но можно по частям. Всем нам следует понять и принять тот факт, что реформирование отечественной системы здравоохранения в действительности будет постепенным, достаточно продолжительным и болезненным процессом. Далека от совершенства и отечественная система оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом (СД). С чего следует начинать ее реформирование? Какие действия уже предприняты на сегодня? С этими вопросами мы обратились к главному эндокринологу МЗ Украины, доктору медицинских наук, профессору Борису Никитичу Маньковскому.



Б.Н. Маньковский

? — Борис Никитич, с чего, по Вашему мнению, необходимо начинать реформирование отечественной системы оказания медицинской помощи больным СД?

— К сожалению, в системе оказания медицинской помощи больным СД в нашей стране накопилось большое количество нерешенных проблем. Безусловно, хотелось бы решить их все сразу, однако сложившаяся сегодня социально-экономическая ситуация, в частности весьма ограниченное финансирование, не дает нам такой возможности. Поэтому наиболее разумным выходом является постепенное решение проблем в зависимости от их приоритета. Одной из наиболее важных задач, которую мы и стараемся решить в первую очередь, является переход на систему реимбурсации (возмещения стоимости препарата) или, точнее, рецептурную систему обеспечения препаратами инсулина. При таком подходе пациент получает инсулин в аптеке по рецепту бесплатно, а потом государство возмещает аптекам стоимость выданных препаратов. Именно такая система в настоящее время применяется практически во всех развитых странах мира.

? — Почему внедрение рецептурной системы обеспечения инсулинами является сегодня приоритетом?

— Инсулин — жизнеобеспечивающий препарат, особенно при СД 1 типа, поэтому очень важно всем пациентам предоставить бесперебойный доступ к нему независимо от их социально-экономического статуса или места проживания. В нашей стране препаратами инсулина пациенты с СД обеспечиваются за счет государства, однако имеющаяся сегодня система характеризуется целым рядом существенных недостатков.

Как известно, средства, выделенные в государственном бюджете на закупку инсулина, распределяются по областям Украины так называемыми субвенциями. В дальнейшем области проводят закупки инсулина, выбирая поставщиков посредством проведения тендеров. Ни для кого не секрет, что тендерные государственные закупки инсулинов являются непрозрачными и открывают путь коррупции. Но это не единственная проблема. Как правило, тендеры проходят достаточно сложно, поскольку регулярно блокируются конкурирующими компаниями и дистрибьюторами. Это приводит к затягиванию закупок и поставок инсулинов, в результате чего пациенты на несколько недель, а порой и месяцев остаются без жизненно необходимых препаратов и вынуждены самостоятельно искать выход из сложившейся ситуации. К сожалению, описываемая история повторяется практически ежегодно.

Следующая проблема заключается в том, что при существующей сегодня системе обеспечения ни врач, ни пациент не имеют свободы выбора препарата. В принципе, инсулины разных производителей в значительной степени взаимозаменяемы, однако не всегда такая замена проходит незаметно для состояния здоровья пациента. Например, больной получал один препарат,

а в следующем году в соответствии с результатами тендера был закуплен другой инсулин, и врач обязан перевести на него больного. Иногда это чревато утратой контроля над заболеванием или же повышением риска развития осложнений. При рецептурной системе пациент получает именно тот препарат инсулина, который ему назначил врач.

Немаловажным является и тот факт, что при системе тендерных закупок невозможно более-менее точно рассчитать необходимое для закупки количество инсулина. В течение года появляются новые пациенты, которые нуждаются в назначении инсулина, причем заболеваемость может варьировать в достаточно широком диапазоне. В дополнение к этому доза препарата у отдельно взятых пациентов в процессе лечения может изменяться.

Кроме этого, при тендерной системе обеспечения инсулин часто поступает в том числе в те лечебные учреждения, где отсутствуют соответствующие условия для его хранения. Несоблюдение температурного режима приводит к утрате свойств препарата и, соответственно, снижению его активности. В аптеке же имеются все необходимые условия для хранения инсулина, поэтому, приобретая там препарат, пациент может быть более уверенным в его качестве.

Таким образом, даже при поверхностном сравнении системы тендерных закупок и рецептурной системы обеспечения инсулинами становятся очевидными преимущества последней. Тендерная система порочна и морально устарела, поэтому от нее уже давно следует отказаться.

? — Что уже сделано для внедрения рецептурной системы и что еще предстоит сделать?

— Разговоры о необходимости реформирования системы обеспечения пациентов препаратами инсулина ведутся уже не один год, однако до недавнего времени каких-либо значимых результатов не было достигнуто. Тем не менее на сегодняшний день можно сказать, что данный процесс наконец-то сдвинулся с мертвой точки. Недавно состоялось заседание коллегии Министерства здравоохранения Украины, которая проходила под председательством премьер-министра Украины Арсения Петровича Яценюка. На повестке дня стояло несколько глобальных вопросов, включая не только глобальную реорганизацию системы медицинской помощи в стране, но и внедрение системы реимбурсации в обеспечении пациентов с диабетом инсулинами. В результате было принято решение перейти к этой системе с 1 января 2016 года.

Безусловно, для внедрения системы реимбурсации еще предстоит сделать ряд важных подготовительных шагов. В первую очередь должна быть создана сеть аптек, которые смогут обеспечивать хранение и доставку инсулина пациентам. Конечно, нереально, чтобы в каждом селе был аптечный пункт, который будет предоставлять инсулин. Но все же мы должны сделать так, чтобы больной получал инсулин в наиболее

близко расположенных для него аптеках, в которых имеются все условия для адекватного хранения препаратов.

Кроме того, должен быть создан оперативный реестр, в котором будет вестись учет количества нуждающихся в инсулине больных, доз и вида выданных препаратов. На основании этого реестра аптеки будут получать компенсацию от государства. В последующем нам предстоит создать более полный реестр, который будет содержать данные о больных, длительности диабета, его компенсации, осложнениях и т.д. Пока что подобного масштабного реестра нет ни в одной стране мира, и вряд ли Украина может себе это позволить в нынешней тяжелой экономической ситуации.

Важным вопросом является целесообразность фиксации цен на инсулин в аптеках. В целом я против административного регулирования цен на лекарства, которое вряд ли может работать в условиях рыночной экономики. Если аптекам будет невыгодно, они просто перестанут закупать инсулины. В результате может сложиться ситуация, когда инсулинов просто не будет в наличии, хотя цена на них будет фиксированной. Люди старшего возраста наверняка хорошо помнят пустые полки в магазинах и аптеках при фиксированных ценах во времена Советского Союза. С другой стороны, мы можем оказаться в ситуации, когда после введения с 1 января системы реимбурсации через несколько месяцев в бюджете попросту закончатся выделенные на инсулин средства в связи с его реализацией аптеками по завышенным ценам. Рассчитывать на то, что государство будет добавлять деньги на инсулин, не приходится в силу сложной социально-экономической ситуации в стране. Поэтому соответствующие службы Министерства здравоохранения Украины должны предварительно договориться с поставщиками о тех ценах на инсулин, которые бы устроили обе стороны — государство как заказчика и производителя/поставщика. Я уверен, что можно найти взаимовыгодный компромисс. По крайней мере, именно так работает система обеспечения инсулинами в Европе. При всей свободе выбора и демократии в европейских странах ежегодно формируются общие цены, которые являются предметом компромисса между заказчиками — государством или страховой компанией (в зависимости от системы организации системы здравоохранения) и поставщиками инсулина. Нам важно заранее сформировать приемлемую для всех цену на инсулин, что даст возможность заложить необходимые средства в бюджет.

? — Сможет ли эффективно работать такая система в Украине?

— Следует уточнить, что практика реимбурсации не является чем-то абсолютно новым для нашей страны. Черниговская, Полтавская, Кировоградская и Сумская области уже достаточно давно перешли на эту систему в качестве пилотного проекта и не имеют проблем, связанных со срывами тендеров и задержкой закупок. Более того, как показывают статистические данные,

в тех областях, которые перешли на эту систему обеспечения инсулинами, значительно снизилась частота urgentных поступлений больных в стационары с острыми осложнениями диабета (комами).

? — Как будет решен вопрос с аналогами инсулинов, которые являются более безопасными и эффективными, но в то же время более дорогостоящими по сравнению с обычными генно-инженерными человеческими инсулинами? Какие пациенты смогут их получать бесплатно? Будет ли ограничиваться количество таких пациентов?

— Я являюсь противником административного ограничения назначения аналогов инсулинов. Эти препараты действительно имеют существенные преимущества по сравнению с генно-инженерными человеческими инсулинами, и в развитых странах на них приходится не менее половины всех назначений. Но, к сожалению, у нас такой возможности нет, поскольку цена аналогов существенно выше. Планируется, что аналоги за счет государства будут обеспечиваться пациентам с неудовлетворительной компенсацией диабета на фоне применения обычного инсулина. Возможно, если на аналоги будет сформирована взаимовыгодная цена, мы сможем более широко применять эти препараты. Но пока с повестки дня не будет снят финансовый вопрос, говорить об их широком применении за бюджетные средства не приходится. Погнавшись за массовым назначением аналогов в условиях ограниченного финансирования, мы можем в какой-то момент времени оставить пациентов и вовсе без инсулина.

? — Планируется ли в ближайшее время внесение каких-то изменений в отечественные протоколы по оказанию медицинской помощи пациентам с диабетом?

— Согласно решению МЗ Украины в ближайшее время планируется внесение некоторых поправок в отечественный протокол по лечению больных СД 2 типа. Будут учтены те изменения, которые недавно произошли в международных рекомендациях. Протоколы по лечению СД 1 типа утверждены недавно, поэтому они в полной мере актуальны на сегодняшний день.

? — Какие еще проблемы в системе оказания медицинской помощи пациентам с диабетом остаются нерешенными и актуальными на сегодня?

— Как я уже говорил, проблем немало. Очень хотелось бы наладить единую систему обучения больных СД, внедрить скрининг на микроальбуминурию и диабетическую ретинопатию, должным образом организовать работу кабинетов диабетической стопы и т.д. Но ввиду очень ограниченного финансирования наиболее актуальным и ключевым вопросом сегодня является переход на систему реимбурсации инсулинов. Другие задачи мы, безусловно, будем активно обсуждать, искать оптимальные пути решения и постепенно решать — шаг за шагом.

Подготовил Вячеслав Килимчук



Про сучасні підходи до лікування цукрового діабету та його ускладнень: провідні фахівці — практикуючим лікарям

14-15 травня в туристичному комплексі «Буковель», що неподалік від м. Яремче Івано-Франківської області, відбулася Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання захворювань щитоподібної залози та іншої ендокринної патології». Захід було організовано за сприяння Міністерства охорони здоров'я України, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Департаменту охорони здоров'я Івано-Франківської обласної державної адміністрації, Асоціації ендокринологів України та генерального спонсора — компанії «Фармак». Привітали учасників конференції директор Департаменту охорони здоров'я ОДА Роман Михайлович Мельник, президент Асоціації ендокринологів України Микола Дмитрович Тронько, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Ендокринологія» Борис Микитович Маньковський, генеральний директор компанії «Фармак» Філія Іванівна Жебровська. У заході взяли участь багато відомих вітчизняних учених і провідних фахівців у галузі клінічної ендокринології. Істотну увагу на конференції було приділено питанням лікування цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень. З оглядом деяких доповідей, присвячених цій темі, пропонуємо ознайомитися нашим читачам.



Сучасні підходи до цукрознижувальної терапії при ЦД 2 типу висвітлювала доктор медичних наук, професор Надія Василівна Пашечко (Тернопільський державний медичний університет).

Вона нагадала учасникам конференції сучасний алгоритм лікування ЦД 2 типу, що починається з модифікації стилю життя та призначення метформіну з подальшим додаванням інших цукрознижувальних препаратів і згодом замісної інсулінотерапії.

Згідно з сучасними рекомендаціями цукрознижувальна терапія має бути пацієнт-орієнтованою й індивідуалізованою як при визначенні цілей лікування, так і при виборі препаратів і схем. За такого підходу враховується велика кількість факторів, серед яких: стан компенсації вуглеводного обміну на момент звернення пацієнта, його вік, очікувана тривалість життя, наявність супутньої патології та ускладнень, економічні ресурси, можливість переносити лікування, бажання і прихильність пацієнта до зміни способу життя та фармакотерапії.

Основними критеріями вибору цукрознижувального препарату мають бути:

- ефективність зниження глюкози крові (бажано в монотерапії);
- тривалість дії препарату (зручність прийому та гарантія контролю глюкози крові протягом доби);
- мінімальна виснажуюча дія на підшлункову залозу (пацієнт може бути довше компенсований на таблетованих препаратах);
- мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії (будь-який епізод гіпоглікемії може призвести до крововиливу в сітківку, інфаркту міокарда, інсульту, коми, смерті);
- доступність.

Препаратом першої лінії в лікуванні ЦД 2 типу, згідно з усіма авторитетними клінічними рекомендаціями, є метформін. Його переваги: потужний цукрознижувальний ефект при низькому ризiku гіпоглікемії, нейтральний вплив на масу тіла чи навіть її зниження, доступність і численні позитивні плейотропні ефекти, включаючи кардіопротекцію. Саме тому лікування ЦД 2 типу слід розпочинати з метформіну (наприклад, Діаформіну) за відсутності протипоказань

до його призначення. Зменшити ризик небажаних гастроінтестинальних явищ дозволяє використання лікарських форм метформіну зі сповільненим вивільненням, наприклад препарату Діаформін SR.

Через прогресуючий характер захворювання в більшості випадків ЦД 2 типу з часом монотерапія стає недостатньо ефективною й виникає потреба в посиленні лікування за допомогою додаткових цукрознижувальних засобів. Частіше за все до метформіну додають похідні сульфонілсечовини, адже ці препарати, окрім потужного цукрознижувального ефекту, характеризуються високою доступністю. Лікарі добре знають, що медикаментозна терапія будь-якого хронічного захворювання має бути не тільки ефективною та добре переноситися, але й прийнятною за вартістю, оскільки лікування необхідно приймати постійно — з дня на день, з місяця в місяць, з року в рік. Також похідні сульфонілсечовини можуть застосовуватися як стартова терапія за наявності протипоказань до метформіну.

Раніше найбільш широко застосовуваним похідним сульфонілсечовини був глібенкламід, але з урахуванням високого ризику гіпоглікемії та серцево-судинних ускладнень на тлі його прийому сьогодні рекомендується обирати препарати сульфонілсечовини нових поколінь. Фактично на сьогоднішній день у вітчизняній клінічній практиці використовують два сучасних похідних сульфонілсечовини — глімепірид і гліклазид, наприклад препарати вітчизняного виробника «Фармак» Діапірид та Діаглізид MR.

Перевагами глімепіриду (Діапіриду) перед іншими похідними сульфонілсечовини є подвійний механізм дії (посилення секреції інсуліну та покращення чутливості до нього в периферичних тканинах) і позапанкреатичні ефекти. Важливо відмітити, що глімепірид переважно стимулює секрецію інсуліну під час постпрандіального

пікового підвищення концентрації глюкози крові, тобто його дія є глюкозозалежною. Серед усіх похідних сульфонілсечовини глімепірид характеризується найкращим співвідношенням стимуляції секреції інсуліну та цукрознижувального ефекту, тобто він найменше виснажує β -клітини.

Серед позапанкреатичних ефектів глімепіриду слід назвати збільшення рівня адипонектину, зниження рівня TNF- α (Tsunekava et al., 2005), посилення продукції оксиду азота (Ueba et al., 2005), антиагрегантну дію (Siluk, 2002; Ioannidis et al., 2001), збереження річної смертності спостерігався у групі хворих, яким додатково до метформіну призначали глімепірид порівняно з іншими похідними сульфонілсечовини, особливо глібенкламідом.

Діапірид — препарат глімепіриду, доступний широкому колу українських пацієнтів, а його клінічна ефективність відповідає оригінальному глімепіриду (В.І. Паньків, 2006).

Завідувач кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Надія Василівна Скрипник розповіла про актуальність, діагностику та лікування діабетичної автономної нейропатії (ДАН).

Доповідачка підкреслила, що вегетативна нервова система уражується при ЦД швидше й частіше, тому що представлена безмієліновими нервовими волокнами. При вперше виявленню ЦД 2 типу частота ДАН складає 30-40%, а при тривалості ЦД >10 років її виявляють у 60-70% пацієнтів. Рівень смертності при ДАН значно підвищений порівняно не тільки з загальною популяцією, але й з хворими

на ЦД без ураження автономної нервової системи.

Діагностують ДАН переважно на основі клінічної симптоматики, за потреби використовуючи додаткові лабораторні й інструментальні дослідження залежно від форми патології.

Виділяють такі форми ДАН:

- серцево-судинна (порушення серцевого ритму, безболісова ішемія тощо);
- гастроінтестинальна (атонія стравоходу, гастропарез, холецистопатія, ентеропатія тощо);
- респіраторна (апноє, гіпервентиляційний синдром, зменшення продукції сурфактанта);
- урогенітальна (нетримання та затримка сечі, еректильна дисфункція тощо);
- порушення функції потових залоз і терморегуляції (дистальний гіпо- та ангідроз, гіпергідроз при вживанні їжі);
- нейропатія мозкового шару надниркових залоз (безсимптомна гіпоглікемія);
- діабетична кахексія (прогресуюче виснаження);
- порушення функції зіниць.

Патогенез ДАН, як і при інших діабетичних ураженнях нервової системи, є багатофакторним і включає такі механізми: активацію поліолового шляху метаболізму глюкози, неферментативне глікозильовання білків, оксидативний стрес та інші.

Лікування діабетичної нейропатії (ДН), у тому числі ДАН, включає етіотропні, патогенетичні та симптоматичні заходи.

Етіотропна терапія передбачає не тільки контроль глікемії, але й вплив на інші модифіковані фактори ризику, включаючи контроль артеріального тиску, зниження маси тіла, корекцію дисліпідемії, відмову від паління тощо.

На жаль, навіть повний і багатофакторний контроль факторів ризику у хворих на ЦД не забезпечує стовідсоткової профілактики розвитку й прогресування діабетичних ускладнень. Та й в реальній клінічній практиці такий контроль майже недосяжний. Тому ключовим компонентом лікування ДН є патогенетична терапія. Згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим із ДН (наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118) схема її лікування має включати сірковмісні препарати (α -ліпоева кислота, унітіол, тіосульфат натрію; клас ПА, рівень доказовості В) та комплекс вітамінів групи В, бенфотіаміну (клас ПА, рівень доказовості В).

Препарати α -ліпоевої кислоти визнані основою патогенетичного лікування ДН, зокрема ДАН. Це зумовлено її багатофакторним механізмом дії, що дозволяє впливати на різні ланки патогенезу діабетичних ускладнень.

- Так, α -ліпоева кислота має такі ефекти:
- нейропротекторний (покращує ендоневральний кровотік, відновлює аксональний транспорт);
 - антиоксидантний (знищує надлишок вільних радикалів, покращує метаболізм речовин з антиоксидантними властивостями);
 - метаболічний (покращує вуглеводний, енергетичний і ліпідний обміни);
 - гепатопротекторний та детоксикуючий;
 - імуномодуючий.



Організатори, учасники та гості Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання захворювань щитоподібної залози та іншої ендокринної патології»

Одним із найбільш широко використовуваних препаратів α -ліпоевої кислоти в Україні, якість якого перевірена роками, є Діаліпон. Він представлений у формі капсул і розчину для ін'єкцій, що дає можливість проводити ступеневу терапію.

Ще ефективнішою є комбінація α -ліпової кислоти з вітамінами групи В, особливо з бенфотіаміном. Вітаксон — препарат, який містить оптимальну комбінацію бенфотіаміну та піридоксину. Він також представлений у таблетованій і парентеральній формах, що забезпечує гнучкість терапії.

Симптоматичне лікування залежить від форми ДАН і може потребувати консультації лікаря відповідного фаху (гастроентеролога, кардіолога, уролога та ін.).

Більш докладно про роль бенфотіаміну в терапії нейропатії та інших ускладнень ЦД розповів **Костянтин Олександрович Зуєв** (Український науково-практичний центр ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України).

Він зазначив, що причиною хронічних ускладнень ЦД є не тільки й не стільки гіперглікемія, скільки викликаний нею гіперглікоцитоз, тобто підвищення рівня глюкози всередині клітин. У результаті гіперглікоцитозу в першу чергу страждають клітини, які не можуть обмежувати надходження глюкози в цитоплазму: нейрони, клітини мієлінової оболонки (клітини Шванна).



що такий ефект мають тіамін і бенфотіамін за рахунок активації транскетолази.

Біодоступність жиророзчинного бенфотіаміну значно більша порівняно з цим показником тіаміну, тому він цікавий клініцистам. Nilbig і співавт. (1998) встановили, що в групі бенфотіаміну накопичення тіаміну в мозку чи скелетних м'язах було в 5–25 разів більше, а в нирках і печінці — на 30% більше порівняно з використанням тіаміну.

Доведено, що бенфотіамін здатний блокувати одразу три шляхи ураження клітин-мішеней при ЦД: активацію протеїнкінази С, гексозаміновий шлях та утворення кінцевих продуктів неферментативного глікозювання (Hammes et al., 2003).

Ефективність бенфотіаміну в лікуванні діабетичної нейропатії доведена в багатьох рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих дослідженнях бенфотіаміну (Ledermann et al., 1989; Stracke et al., 1996; BEDIP; BENDIP; D. Fraser et al., 2012). Було показано зменшення інтенсивності болювого синдрому, парестезії та неврологічного дефіциту на тлі терапії бенфотіаміном.

Крім того, бенфотіамін може бути ефективним у профілактиці та лікуванні інших діабетичних ускладнень. Так, за даними R. Babaei-Jadidi та співавт. (2003), на тлі терапії бенфотіаміном відбувається зниження альбумінурії на 70-80% й уповільнення швидкості клубочкової фільтрації. Встановлено, що бенфотіамін покращує стан судин очного дна при діабетичній ретинопатії (Hammes et al., 2003), сприяє зменшенню

розмірів інфаркту міокарда (Katare et al., 2010) та прискорює загоєння ран (Gadau et al., 2006).

На українському ринку доступним препаратом, що містить бенфотіамін, є Вітаксон.

Про можливість лікування не дуже розповсюджененого, але досить серйозного ускладнення — печінкової енцефалопатії (ПЕ) — розповіла доктор медичних наук, професор Лариса Володимирівна Журавльова (Харківський національний медичний університет).



Доповідачка нагадала учасникам конференції, що ПЕ – це комплекс потенційно зворотних неврологічних розладів, які спостерігаються при недостатності функції печінки. Вона може супроводжувати різноманітні гострі та хронічні захворювання печінки, зокрема й цироз печінки. Ву хворобу печінки супроводжується в багатьох

Одним з основних механізмів патогенезу ПЕ є гіперамоніємія, яка може бути екзогенного або ендогенного походження.

Лікування ПЕ передбачає:

- усунення причин (лікування основного захворювання);

— дієтотерапію (вміст білка не повинен перевищувати 70 г/добу);

— призначення препаратів, які знижують концентрацію аміаку крові:

– використання препаратів, які зменшують гальмівні процеси в ЦНС (флуманезіл, фалькамін, гепамін).

Фармакотерапія гіперамоніємії включає кілька груп препаратів, дія яких спрямована:

- на зниження надходження аміаку з товстої кишки (кишкові антисептики — нео-

тої кишки (кишкові антисептики — нео-міцин, паромоміцин; синтетичні дисаха-риди — лактулоза, фібрегам):

- зв'язування аміаку крові (бензоат, фенілацетат);

— стимулювання знешкодження аміаку в орнітиновому циклі в печінці і в глутамінсинтезній реакції в печінці та м'язах (орнітин-аспартат).

Дуже важливе місце в лікувальних заходах при ПЕ займає L-орнітин-L-аспартат (Ларнамін). Він стимулює детоксикацію аміаку як у печінці, так і в м'язовій тка-

мамаку як у печінці, так і в м'язовій тканині, забезпечує істотне зниження амоніємії (Kircheis et al., 1997) та поліпшення когнітивних функцій (Poo et al., 2006). Крім того, цей гепатопротектор-детоксикант має й інші клінічно значущі плейотропні ефекти (анаболічний, метаболічний, нейротропний тощо). На підтвердження цього доповідачка представила результати власного дослідження за участю 60 хворих на ЦД 2 типу та НАЖХП, у якому застосування Ларнаміну забезпечило покращення багатьох метаболічних параметрів і зменшення ознак ураження печінки порівняно з контрольною групою: поліпшення контролю глікемії та показників ліпідного обміну, зменшення інсулінорезистентності, зниження рівня печінкових ферментів, прозапальних цитокінів і сечової кислоти, підвищення рівня білка в сироватці крові, корекцію маси тіла.

Підготувала **Наталя Міщенко**

[illegible][illegible]

* Backonja M., Serra J. Pharmacologic management part 1: better-studied neuropathic pain diseases. *Pain Med.*, 2004, 5 (Suppl. 1), S28-S47.

Р. п. МОЗ України: № UA/12318/01/02, UA/12318/01/03

для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я. ПЕРЕД ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТУ ОБОВ'ЯЗКОВО ОЗНАЙОМТЕСЯ З ПОВНОЮ ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ.

Фармак

Україна, 04080,
м. Київ, вул. Фрунзе, 63.
Тел.: (044) 531 9676, 239 1944
www.farmak.ua

Диабетическая нейропатия: ранняя диагностика — залог эффективного лечения

Нейропатия является одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета (СД). Она приводит к развитию хронического болевого синдрома, серьезно нарушающего качество жизни больных, и синдрома диабетической стопы, чреватого ампутацией конечности. Для того чтобы предотвратить указанные осложнения, необходимы своевременное выявление и раннее начало лечения диабетической нейропатии (ДН). К сожалению, сегодня в силу ряда причин, в том числе из-за недостаточной чувствительности традиционных методов диагностики, ДН диагностируют очень поздно, когда время для эффективного вмешательства уже упущено. Одним из путей решения проблемы является разработка и внедрение в клиническую практику простых, удобных и высокочувствительных методов диагностики нейропатии. Об одном из таких методов – диагностическом тесте **neuropad®** – мы расскажем в данной статье.

Диагностика ДН: чем раньше, тем лучше

Диабетическая нейропатия, как и другие осложнения СД, в случае отсутствия контроля гликемии и адекватного патогенетического лечения представляет собой неуклонно прогрессирующий патологический процесс. На определенной стадии ее развития к функциональным нарушениям добавляются структурные изменения нервных волокон, а затем и гибель нервных клеток. С течением времени утрачивается все большее количество нормально функционирующих нейронов (рис.), и рано или поздно наступает точка невозврата, когда уже невозможно вернуть исходное состояние нервной системы. Чем больше длительность течения СД и диабетической нейропатии, тем больше выражены необратимые органические изменения периферических нервов и тем меньше в распоряжении клиницистов остается возможностей терапевтического воздействия на функциональные нарушения. Поэтому выявлять ДН и начинать ее лечение необходимо как можно раньше.

Однако на пути к ранней диагностике ДН стоит несколько преград. Прежде всего, это длительное бессимптомное течение

ДН. Жалобы на боль, парестезии или онемение пациенты начинают предъявлять, как правило, уже на более поздних стадиях заболевания. Следовательно, рассчитывать на выявление ДН на основании жалоб больных не приходится, необходим активный скрининг. При СД 2 типа ситуация усугубляется еще и тем, что само основное заболевание может длительное время протекать бессимптомно и поздно диагностироваться. В результате у многих больных к моменту установления диагноза СД 2 типа имеются признаки ДН. А по некоторым данным, поражение нервной системы может происходить даже на этапе предиабета. Так, согласно данным Ziegler и соавт. (2009) частота ДН у пациентов с СД составляет 13,3%, у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе – 8,7%, повышенной гликемией натощак – 4,2%.

С учетом усредненных данных по скорости развития диабетических осложнений, первый скрининг на ДН у пациентов с СД 1 типа рекомендуется проводить через 5 лет после манифестации заболевания, а у лиц с СД 2 типа – сразу после установления диагноза диабета (ADA 2013). Затем скрининговые исследования следует проводить ежегодно для своевременного выявления ДН.

Какие же методы диагностики необходимо использовать для скрининга ДН?

Скрининг ДН: почему недостаточно традиционных методов диагностики?

Традиционные методы диагностики ДН, широко используемые в рутинной клинической практике в нашей стране, включают исследование рефлексов (обычно с ахиллова сухожилия), вибрационной чувствительности с помощью камертона 128 Гц, тактильной чувствительности с помощью 10 г монофиламента и болевой чувствительности с помощью иглы.

Проблема заключается в том, что даже комплексное применение этих методов далеко не всегда позволяет обнаружить ранние стадии нейропатии. Перечисленные методы характеризуются не очень высокой чувствительностью и предназначены в основном для выявления нарушения функции крупных нервных волокон.

В рекомендациях Американской диабетической ассоциации по диагностике и лечению ДН (2010) отмечено, что наличие нарушений нервной проводимости и симптомов или признаков нейропатии является подтверждением диагноза диабетической сенсорной периферической полинейропатии. Если нервная проводимость нормальная, то могут быть использованы валидированные методы диагностики нейропатии мелких волокон (1 класс доказательств). То есть эксперты подчеркивают возможность сохранения нормальной нервной проводимости крупных волокон при уже имеющемся поражении нервной системы у больных СД.

Почему же так важен размер нервных волокон для ранней диагностики ДН?

В фокусе внимания клиницистов — нейропатия мелких нервных волокон

Периферические нервные волокна в зависимости от размера и наличия миелиновой оболочки могут быть классифицированы на крупные и мелкие. Крупные волокна диаметром 6-12 мкм имеют миелиновую оболочку и отвечают за сухожильно-мышечные рефлексы, тактильную,

вибрационную и проприоцептивную чувствительность. Мелкие нервные волокна не имеют миелиновой оболочки и отвечают за температурную и болевую чувствительность, а также за вегетативные функции (потоотделение, вазодилатацию и др.). Мелкие волокна составляют примерно 80-90% от всех периферических нервных волокон.

Есть доказательства того, что мелкие нервные волокна поражаются на более ранних этапах, чем крупные, причем их функция может быть нарушена даже у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе. Так, в ряде исследований было показано нарушение со стороны мелких нервных волокон при нормальной проводимости крупных волокон (Malik et al., 2005; Smith et al., 2001; Sumner et al., 2003). Таким образом, исследования, направленные на оценку состояния мелких нервных волокон, позволяют диагностировать ДН на более ранних стадиях, когда терапевтические вмешательства наиболее эффективны.

Современные возможности диагностики нейропатии мелких волокон

Для оценки состояния мелких нервных волокон предложен ряд современных методов диагностики: биопсия нерва, биопсия кожи с оценкой интраэпидермальной плотности нервных волокон, конфокальная микроскопия роговицы. Они характеризуются высокими показателями специфичности, чувствительности, воспроизводимости, однако требуют дорогостоящего оборудования и хорошо обученного персонала, поэтому не могут широко использоваться в качестве скринингового метода.

Более доступными для рутинной клинической практики являются такие методы, как оценка температурной и болевой чувствительности с помощью инструментов Neurotip/Neuropen и Tiptherm и судомоторной функции (потоотделения) с помощью диагностического теста **neuropad®**. Последний относительно недавно появился на украинском рынке и доступен для широкого применения.

Диагностический тест neuropad®: удобство, доступность, высокая чувствительность

Тест **neuropad®** оценивает судомоторную функцию, которая опосредована мелкими

neuropad®

тест



ІННОВАЦІЙНИЙ ТЕСТ-ПЛАСТИР ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ НЕЙРОПАТІЇ ТА СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

- ✓ Дозволяє діагностувати нейропатію до появи клінічних симптомів¹
- ✓ Висока чутливість за шкалою Модифікованого Невропатичного Дисфункціонального Підрахунку (NDS)²
- ✓ Дозволяє виявити пошкодження малих нервових волокон³⁻⁵
- ✓ Точність результатів підтверджена більш ніж у 30 клінічних дослідженнях⁶

1. Tentolouris N. et al. Moisture Status of the Skin of the Feet Assessed by the Visual Test Neuropad Correlates With Foot Ulceration in Diabetes. Diabetes Care 33:1112-1114, 2010.
2. Papanas N. et al. Accuracy of the Neuropad test for the diagnosis of distal symmetric polyneuropathy in type 2 diabetes. Diabetes Care 34:1378-1382, 2011.
3. Quattrini C. et al. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. Diabetologia (2008) 51:1046-1050.
4. Malik R. et al. on behalf of The Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy "Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy". Diabetes Metab Res Rev 2011; 27: 678-684.
5. Pritchard N. et al. Corneal sensitivity is related to established measures of diabetic peripheral neuropathy. Clin Exp Optom 2012; 95: 355-361.
6. Внутрішні дані ПрАТ «Індар».

* neuropad



Ексклюзивний дистриб'ютор в Україні ПрАТ «Індар»
телефон гарячої лінії: +38(044) 567-71-14,
e-mail: info@indar.com.ua, www.indar.com.ua

Miro Verbandstoffe GmbH
51674 Wiehl / НІМЕЧЧИНА

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням медичного виробу обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для застосування медичного виробу. Свідчення про державну реєстрацію №13530/2014 від 27.06.2014. №012-03-12.03.2015.

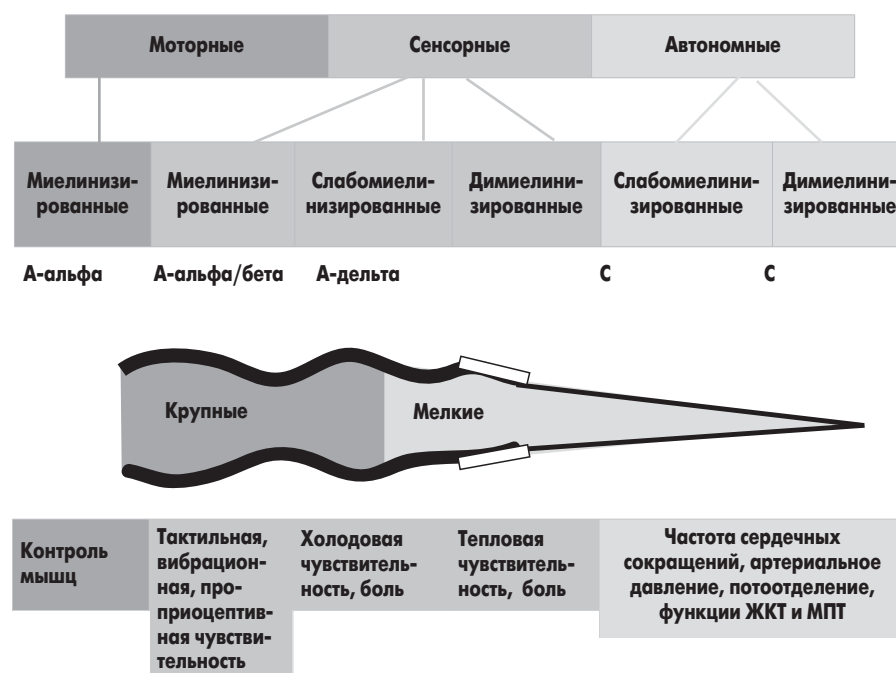


Рис. Классификация и функции периферических нервных волокон

ЖКТ – желудочно-кишечного тракта
МПТ – мочеполювого тракта

нервними волокнами и может быть нарушена на ранней стадии СД, задолго до повреждения крупных волокон.

Тест **неурорад®** представляет собой пластырь для оценки потоотделения кожи стопы с помощью химической реакции, которая проявляется в виде изменения цвета с голубого на розовый. Индикатором является комплексная соль безводного хлорида кобальта (II). При наличии воды каждая молекула этой соли поглощает шесть молекул воды и изменяет цвет. Время, необходимое для полного изменения цвета, обратно пропорционально влажности кожи и в норме составляет примерно 10 мин. Тест настолько прост, что может успешно применяться самими пациентами или их родственниками.

Тест **неурорад®** имеет достаточно солидную доказательную базу. В первом исследовании (Zick et al., 2003), в котором **неурорад®** оценивали у пациентов с СД 1 и 2 типа в сравнении с клиническим обследованием, была показана его 90% чувствительность и 74% специфичность для диагностики периферической нейропатии. В более масштабном исследовании с участием пациентов с СД 2 типа (Papanas et al., 2005) чувствительность составила 94,4%, специфичность – 69,7%. Похожие результаты (очень высокая чувствительность и удовлетворительная специфичность) были продемонстрированы в других исследованиях (Liatis et al., 2007; Manes et al., 2004; Papanas et al., 2007; Papanas et al., 2008; Quattrini et al., 2008; Shen et al., 2007; Spallone et al., 2009 и др.). Доказательная база по тесту **неурорад®** была суммирована в недавнем метаанализе, который включил в общей сложности 18 исследований с участием 3470 пациентов (Tsaras et al., 2014). Средняя чувствительность составила 86% (95% ДИ от 79 до 91), специфичность – 65% (95% ДИ от 51 до 76) соответственно.

Более низкая специфичность **неурорад®** по сравнению с его чувствительностью говорит о том, что результаты теста не соответствовали норме примерно у трети пациентов, у которых клиническое обследование не обнаружило нейропатии. По мнению экспертов, в действительности имеют место не ложноположительные результаты, а более ранняя диагностика субклинических стадий нейропатии (Papanas et al., 2005, 2007).

Тест **неурорад®** продемонстрировал также отличную воспроизводимость с коэффициентом варибельности 4,1-5,1% (Papanas et al., 2005).

Особенно высокую точность **неурорад®** показал в диагностике нейропатии мелких волокон. Так, Papanas и соавт. (2007), взяв за основу показатели температурной и болевой чувствительности, установили, что специфичность и чувствительность **неурорад®** в отношении диагностики нейропатии мелких волокон составляют 78,3% и 99% соответственно. Quattrini и соавт. (2008) показали четкую корреляцию результатов теста **неурорад®** с температурной чувствительностью и интраэпидермальной плотностью нервных волокон.

Тест **неурорад®** помогает клиницисту не только выявлять ранние стадии нейропатии, но и оценивать степень поражения нервной системы по времени изменения цвета. Papanas и соавт. (2007) показали, что время изменения цвета **неурорад®** существенно отличается между группами здоровых лиц

и больных СД с и без нейропатии. Ранее эти же авторы показали значительную разницу во времени изменения цвета между пациентами с умеренной (индекс DNI 2,5-4,5) и тяжелой нейропатией (DNI 5-8) – 14,2 мин vs 32,8 мин (p=0,003) (Papanas et al., 2005). Таким образом время, прошедшее до изменения цвета индикатора, зависит от тяжести периферической невропатии.

Также нарушение судомоторной функции, выявленное с помощью теста **неурорад®**, было подтверждено в качестве независимого фактора риска развития язв нижних конечностей (Sun et al., 2008; Tentolouris et al., 2009).

Следует отметить и образовательную ценность теста **неурорад®**. По данным Papanas и соавт. (2007, 2008), тест вызывает живой интерес у пациентов, привлекая их внимание к проблеме нейропатии, выбору обуви, уходу за ногами и т.д. Он может успешно использоваться в домашних условиях для регулярной самостоятельной проверки, благодаря чему данная проблема будет постоянно находиться в фокусе внимания пациента (Tentolouris et al., 2008).

Диагностический тест **неурорад®** предназначен для выявления судомоторной дисфункции (ангидроза) и ранней диагностики синдрома диабетической стопы и может применяться как специалистами, так и пациентами с СД с целью самоконтроля.

Тестирование всегда следует проводить на обеих ногах, в связи с чем в пакете содержится два тестовых индикатора **неурорад®**. Индикатор должен контактировать только с кожей в определенном месте, избегая контакта с другими участками кожи. Перед использованием необходимо убедиться, что индикатор имеет равномерный голубой цвет. Между снятием обуви/носок и наклеиванием индикатора должно пройти минимум 5 мин, чтобы исключить возможность влияния частиц пота. Далее следует наклеить индикатор на кожу бугорка подошвы большого пальца или, если данный участок кожи поврежден, на кожу бугорка подошвы пальца мизинца. Во время проведения теста необходимо поднять ноги и следить, чтобы индикатор не контактировал с внешней влагой. После 10 мин (или 15 мин при повышенной специфичности) необходимо снять индикатор ангидроза, не касаясь реактивного участка. Если индикаторный тест становится полностью розовым, это значит, что состояние и защитные функции кожи удовлетворительны. Если индикаторный тест остается голубым, это свидетельствует о нарушении защитных функций кожи. Кожа очень сухая и имеет низкую эластичность. Об этом необходимо сообщить лечащему врачу. Если розовыми становятся только некоторые участки индикатора, это свидетельствует об ограниченной упругости кожи. Об этом также необходимо сообщить лечащему врачу.

Таким образом, ранняя диагностика ДН является важнейшей задачей современной диабетологии. Идеальный тест для скрининга ДН должен отвечать целому ряду требований, среди которых: способность распознавать ранние стадии заболевания, высокая чувствительность, специфичность и воспроизводимость, удобство применения и доступность. Тест **неурорад®** соответствует всем перечисленным критериям.

Список литературы находится в редакции.
Подготовила **Наталья Мищенко**

Общие рекомендации относительно мер безопасности:

- Исключительно для внешнего использования
- Не допускать контакта с глазами, слизистыми оболочками, дыхательным трактом или открытыми ранами (если случится случайный контакт, тщательно промойте место контакта водой)
- Хранить в местах, недоступных для детей
- Индикатор должен соприкасаться с кожей только в определенном месте, не касаясь других частей кожи

Указания по использованию (внимательно изучить)

Если есть проблемы со зрением (дальтонизм и/или другие проблемы), тестирование следует осуществлять вместе с человеком, который не имеет таких проблем

Тестирование всегда следует проводить на обеих ногах, именно поэтому в пакете содержатся два тестовых индикатора **неурорад®**.

Не следует отделять индикатор от основы или делить его пополам.

Не следует вынимать индикатор **неурорад®** из упаковки, если вы не будете немедленно его использовать. Следует убедиться в том, что на момент начала тестирования индикатор имеет равномерный голубой цвет.

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) 364-40-28.

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

Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 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) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції	Сума:																			
	Платник:																			
	Місце проживання:																			
	Отримувач:	ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр																		
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:							МФО банку:			
	Призначення та період платежу:	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3	3	6	3	3	2	0	6	4	9
	Платник:																			
	Контролер:																			
	Касир:																			
	Дата здійснення операції	Сума:																		
Платник:																				
Місце проживання:																				
Отримувач:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр																		
Код ЄДРПОУ:		3	8	4	1	9	7	8	5	Розрахунковий рахунок:							МФО банку:			
Призначення та період платежу:		2	6	0	0	0	5	2	6	1	3	3	6	3	3	2	0	6	4	9
Платник:																				
Контролер:																				
Касир:																				



Новости 75-й ежегодной конференции Американской диабетической ассоциации

5-9 июня в г. Бостоне (США) проходила юбилейная 75-я ежегодная научная конференция Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA). В этом же году исполнилось 75 лет и самой организации, поэтому мероприятие получилось вдвойне праздничным.

Конференция ADA уже давно переросла национальные масштабы и является крупнейшим мировым диабетологическим форумом, собирающим ежегодно тысячи ученых и клиницистов из более чем 100 стран мира. На данном мероприятии традиционно представляются результаты самых масштабных и значимых клинических исследований в области диабетологии и обсуждаются актуальные проблемы отрасли. С исследованиями и проблемами, которые наиболее активно обсуждались в этом году, предлагаем ознакомиться нашим читателям.

Исследование TECOS показало нейтральность ситаглиптина в отношении кардиоваскулярных исходов

Как известно, в 2008 г., после отзыва с рынка розиглитазона в связи с обнаруженными у него неблагоприятными кардиоваскулярными эффектами, Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) обязало производителей новых сахароснижающих средств проводить проспективные клинические исследования по изучению их долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности. Результаты двух таких исследований стали одними из наиболее обсуждаемых тем на 75-й конференции ADA.

Масштабное исследование TECOS по изучению кардиоваскулярной безопасности ситаглиптина (ингибитора дипептидилпептидазы-4) проводилось в 673 медицинских центрах 38 стран мира. Исследование включило более 14 тыс. пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и больных старше 50 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями и с уровнем гликозилированного гемоглобина от 6,5 до 8% на фоне приема других сахароснижающих средств (метформин, пиоглитазон, производные сульфонилмочевины, инсулин).

Было показано, что ситаглиптин не повышает и не снижает риск развития сердечно-сосудистых событий. Так, частота комбинированной первичной конечной точки, включавшей основные серьезные сердечно-сосудистые события, составила 11,4% в группе ситаглиптина (4,06 события на 100 пациенто-лет) и 11,6% в группе плацебо (4,17 на 100 пациенто-лет). Общая смертность составила 7,5% в группе ситаглиптина и 7,3% в группе плацебо (ОР 1,01; 95% ДИ 0,90-1,14; $p=0,88$).

Важно отметить, что не было отмечено повышения частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности — показателя, на который было направлено особо пристальное внимание, ведь два других препарата группы (саксаглиптин и алоглиптин) ранее показали увеличение данного риска.

Кроме того, не было обнаружено существенных различий между группами ситаглиптина и плацебо по частоте возникновения инфекций, рака, почечной недостаточности и тяжелой гипогликемии. Частота развития панкреатита и рака поджелудочной железы была очень низкой и достоверно не отличалась между группами.

Исследование ELIXA: ликсизенатид также не влияет на риск развития сердечно-сосудистых осложнений

Исследование ELIXA, посвященное оценке влияния ликсизенатида (агонист глюкагоноподобного пептида-1) на сердечно-сосудистые исходы, включило более 6 тыс. пациентов. Согласно результатам не было обнаружено статистически значимой разницы между группами ликсизенатида и плацебо по первичной комбинированной конечной точке, включавшей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии (13,4 vs 13,2%; ОР 1,02; 95% ДИ 0,89-1,17).

Не стало неожиданностью повышение частоты развития характерных для агонистов ГПП-1 побочных эффектов —

тошноты и рвоты, но в то же время не было отмечено увеличения риска возникновения панкреатита, рака поджелудочной железы, рака других локализаций и сердечной недостаточности.

Обсуждая результаты исследований TECOS и ELIXA, эксперты озвучили несколько возможных причин отсутствия положительного влияния данных препаратов на кардиоваскулярные исходы. Во-первых, была отмечена относительно небольшая продолжительность исследований (2-3 года), тогда как положительное влияние на такие конечные точки может становиться заметным только спустя 5-7-10 лет и больше. Во-вторых, уже давно понятно, что контроль гликемии является лишь одной из деталей большого «атеросклеротического пазла» у больных СД.

Исследование SAVOR-TIMI 53: саксаглиптин не повышает риск развития рака

Вторичный анализ результатов исследования SAVOR-TIMI 53, в которое были включены более 16 тыс. пациентов с СД 2 типа, показал, что ингибитор ДПП-4 саксаглиптин не повышает риск возникновения рака и обусловленный онкологическими заболеваниями риск смертности. Всего в исследовании за 2,1 года было зарегистрировано 688 случаев развития рака, которые относительно равномерно распределились между группами (362 пациента в группе плацебо и 326 в группе саксаглиптина; ОР 0,89; $p=0,13$).



Исследование Why WAIT: длительное поддержание снижения веса у лиц с ожирением и СД 2 типа вполне реально

Целью исследования Why WAIT было выяснить, насколько долго тучные пациенты с СД 2 типа могут удерживать снижение веса, достигнутое с помощью диеты и физической нагрузки. Оказалось, что многие больные, снизившие вес в результате выполнения 12-недельной интенсивной программы модификации образа жизни, могут удерживать достигнутые результаты в течение 5 лет.

Программа по модификации образа жизни была составлена таким образом, чтобы во время похудения максимально сохранить массу мышечной ткани. Она включала диету с ограничением до 1500 ккал/сут для женщин и 1800 ккал/сут для мужчин, сниженным содержанием углеводов (не более 40-45% от суточного каллоража) и повышенным содержанием белка (от 1,5 до 2 г/сут), клетчатки, мононенасыщенных жирных кислот. Физические упражнения

были разноплановыми и включали аэробные нагрузки (ходьба, плавание, езда на велосипеде, танцы), йогу и силовые упражнения. Кроме того, участникам исследования Why WAIT эндокринологи старались назначать сахароснижающие препараты с минимальным влиянием на массу тела или способствующие похудению.

К концу 12-недельной программы пациенты потеряли в среднем 9,7% от первоначального веса. Их средний уровень HbA1c снизился с 7,5 до 6,5%, а потребность в лекарствах сократилась на 50-60%. Что касается долгосрочных результатов, то 53% участников исследования, которые потеряли по меньшей мере 7% от их исходной массы тела и смогли сохранить результат в течение года, успешно поддерживали его и в последующие 5 лет.

Четыре эпизода диабетического кетоацидоза на треть повышают риск преждевременной смерти

По данным F.W. Gibb и соавт., в когорте взрослых пациентов с СД 1 типа, которые были госпитализированы с диабетическим кетоацидозом (ДКА), почти все больные выжили, однако в последующем у них был значительно повышен риск преждевременной смерти: после одной госпитализации по поводу ДКА на 10% в течение 5 лет, после четырех и более — на 30%.

Данные результаты поразили исследователей, потому что средний возраст пациентов составлял всего 31 год. Многие умерли дома, и часто точная причина смерти не была установлена.

Интраназальный глюкагон может быть безопасным и эффективным методом лечения гипогликемии у детей

В настоящее время внутримышечные инъекции глюкагона являются единственным методом лечения тяжелой гипогликемии на догоспитальном этапе. Однако недавно появился альтернативный метод лечения — интраназальный спрей глюкагона.

J. Sherr и соавт. провели исследование с участием 48 детей с СД 1 типа в возрасте 4-17 лет и показали, что интраназальный глюкагон в дозе 3 мг эффективен и безопасен у детей начиная с 4-летнего возраста. Уровень глюкозы поднимался как минимум на 25 мг/дл в течение 20 мин после его введения, при этом тошнота (с или без рвоты) встречалась в два раза реже, чем при внутримышечном применении препарата.

Подготовила Наталья Мищенко



Сахарный диабет как психосоматическое заболевание: скрытые проблемы и возможности

Печаль или длительная скорбь приводят к развитию или прогрессированию диабета.
Thomas Willis, XVII век

Все болезни – от нервов. Если лишить этот афоризм некоторой категоричности и иронии, получим вполне научный вывод: психические процессы играют важную роль в возникновении многих болезней, в том числе и диабета. Люди давно заметили, что многие заболевания появляются на фоне психологических проблем и конфликтов либо иногда спустя несколько месяцев или лет после перенесенного стресса. Безусловно, психологические трудности не порождают бактерий или вирусов, однако постоянное эмоциональное напряжение может приводить к ослаблению иммунной системы и способствовать развитию инфекции. В этой статье мы попробовали разобраться, какая связь существует между психикой и диабетом и как она может быть использована в лечении таких больных.

Что такое психосоматика?

Психосоматика – направление в медицине и психологии, изучающее влияние психологических факторов на возникновение и течение соматических (телесных) заболеваний. В рамках психосоматики исследуются связи между конституциональными и личностными особенностями, чертами характера, стилями поведения, типами эмоциональных конфликтов и тем или иным соматическим заболеванием. Задача психосоматической медицины состоит в том, чтобы не только найти связь между психологическими и соматическими процессами, но и использовать полученные данные в терапевтических целях.

Термин «психосоматический» впервые ввел немецкий психиатр Иоганн Хайнрот в 1818 году. Он писал: «Если бы органы брюшной полости могли рассказать историю своих страданий, мы с удивлением узнали бы, с какой силой душа может разрушать принадлежащее ей тело». Хайнрот утверждал, что такие страшные заболевания, как туберкулез, рак и эпилепсия, «рождаются» в человеческом организме от не менее страшных эмоциональных состояний – злости, одиночества, стыда и полового бессилия.

Основоположником современной психосоматической теории стал известный австрийский психиатр Зигмунд Фрейд. В своем труде о так называемой конверсии, датированном 1885 годом, он утверждает, что именно психологический конфликт, не находя разрешения, вынуждает человека болеть – параличом, глухотой, слепотой, конвульсиями, нарушением координации движений, нарушением глотательного акта. Под конфликтом чаще всего подразумевают неприемлемые обществом инстинкты (агрессию, открытое проявление сексуальности) и культурные запреты, накладывающие табу на возбуждение эмоций и провоцирующих возникновение психологической травмы. Фрейд также указывал, что важное влияние оказывает «соматическая готовность» – физический фактор, который определяет «выбор» органа для болезни.

Наиболее активное развитие психосоматики приходится на 20-50-е годы XX века. В 1939 году в США начал издаваться журнал «Психосоматическая медицина». В 1950 году было создано Американское психосоматическое общество.

В 30-е годы прошлого века один из основателей психосоматики Франц Александер выделил группу из семи классических психосоматических заболеваний, так называемую «святую семерку». В нее входили эссенциальная гипертензия, язвенная болезнь желудка, ревматоидный артрит, гипертиреоз, бронхиальная астма, колит и нейродермит. В настоящее время список психосоматических расстройств значительно расширился и включает в том числе сахарный диабет (СД).

Диабет как психосоматическое заболевание

Сахарный диабет был отнесен к истинным психосоматозам в 50-х годах XX века. Это означает, что психические процессы

могут приводить к развитию диабета и нарушению его компенсации, а реализуется это влияние преимущественно через вегетативную нервную систему.

Связь с психикой касается СД обоих типов. Если максимально упростить, то при СД 1 типа мозг запрещает клеткам вырабатывать инсулин, а при 2 типе – реагировать на этот гормон.

Эндокринологи и пациенты с диабетом хорошо знают, что психологические стрессы часто провоцируют декомпенсацию заболевания. Когда больной перенервничает, уровень сахара в крови растет, а когда успокоится – снижается. В отпуске, когда человек расслаблен и доволен жизнью, уровень гликемии может снижаться иногда и до нормы. В настоящее время существует точка зрения, что лабильный СД – это скорее поведенческая, а не патофизиологическая проблема.

Что же касается развития диабета вследствие психологических механизмов, то, по всей видимости, они выступают триггером у лиц с предрасположенностью к нему.

Психологические причины развития диабета

Провоцировать развитие диабета могут различные психологические состояния и проблемы.

Проще всего объяснить связь между диабетом и стрессом: стресс повышает уровень контринсулярных гормонов и тем самым способствует нарушению углеводного обмена. Исследования показывают, что у людей с диабетом за пять лет до установления диагноза отмечается более высокая частота стрессовых событий. Дети, например, могут переживать по поводу развода родителей или смерти одного из них, конфликтов в семье, появления брата или сестры, начала занятий в школе, перехода из начальных классов в средние. У юношей и девушек причинами могут быть несчастная любовь, поступление в ВУЗ, армия, заключение брака, беременность, уход из родительской семьи, начало профессиональной деятельности. У зрелых людей развитие болезни часто провоцирует рождение ребенка, конфликт супругов, развод, жилищные и финансовые проблемы, проблемы на работе, во взаимоотношениях с детьми, уход детей из семьи и т.п. У пожилых людей это может быть уход на пенсию, болезнь или смерть одного из супругов, проблемы во взаимоотношениях с супругом, проблемы в семьях детей.

Похожая физиологическая ситуация наблюдается и у лиц с повышенной тревожностью. E. Balcetis и G.D. Lassiter (2010) отмечают, что многим детям, заболевшим СД, тревожность была свойственна еще до начала болезни.

Также замечено, что среди больных СД 2 типа особенно высока распространенность алекситимии – затруднений в различении, определении и описании эмоций и телесных ощущений. В результате конфликты и различные непитиевые потребности удовлетворяются с помощью еды. Человек «заедает» обиду, страх, гнев и т.д. Вследствие нарушений пищевого поведения развивается ожирение, а в дальнейшем – СД.

Еще одной важной психологической причиной диабета считается неудовлетворенная потребность в любви и заботе. Испытывая хронический «голод по любви», желая «вкусить» хотя бы немного радостей жизни, человек начинает удовлетворять свои эмоциональные потребности при помощи еды. Пища становится для него главным источником удовольствия, происходит ее отождествление с любовью, а состояние голода усиливается независимо от приема пищи. И снова – переедание, ожирение, диабет.

У других пациентов с диабетом красной нитью проходят боязнь неопределенности и страх потерять контроль. Чрезмерная потребность в контроле типична для сверхобязательных, сверхнормативных людей. Она рождается из страха неизвестности, новизны, боязни совершить ошибку. Страх новизны связан с проблемами в изменении поведения, трудностями адаптации, неумением быстро перестраиваться. В привычных ситуациях, в знакомых компаниях человек может чувствовать себя вполне свободно и непринужденно, но стоит ему попасть в незнакомое общество или столкнуться с чем-то новым, и тут его не узнать: он скован, замкнут, тревожен, поскольку не знает, как ему повлиять на ситуацию, чтобы держать ее под контролем. Диабет, а точнее требуемый им режим и замкнутый образ жизни, делает жизнь более или менее предсказуемой, вносит определенность, которая отсутствует за порогом дома. Многие авторы отмечали у детей с диабетом еще до заболевания повышенную добросовестность, серьезность, отсутствие детской беззаботности.

Может иметь место и противоположная ситуация, когда погружение в болезнь становится способом ухода от реальной жизни с ее трудностями и проблемами. Некоторым больным диабетом характерен страх ответственности за самореализацию и саморазвитие, страх неудачи в социальной, профессиональной и личной жизни. Не чувствуя в себе сил, чтобы добиться поставленных целей, или потерпев неудачу в каком-то деле, человек может объявить себя слабым, тем самым снимая с себя ответственность за свою жизнь. В этом смысле болезнь – удобная лазейка, которая служит хорошим объяснением неудач.

Еще одной психологической причиной развития диабета может стать потеря смысла жизни и чувство пустоты. Смыслом жизни, как ни странно, становится болезнь и ее лечение.

Изредка причиной диабета может быть эффект внушения. Особенно опасно в этом смысле общение с врачами. Слово, сказанное врачом и неверно истолкованное пациентом, может глубоко проникнуть в подсознание и стать причиной развития или закрепления настоящей патологии.

Следующая причина – идентификация, попытка быть похожим на кого-то. Следование родительскому сценарию – одна из возможных причин наследственных заболеваний. Генетики могут возразить: наследственные болезни передаются генами. Но они согласятся с тем, что гены многих заболеваний носят все люди, а далеко

не все болеют. Возможно, родительский сценарий и является фоном для развития наследственной патологии.

И, наконец, болезнь может развиваться как самонаказание. Это происходит, когда за совершенный неблагоприятный поступок человек начинает винить себя и бессознательно наказывать. При анализе истории жизни пациентов травматологических отделений было выявлено, что некоторые из них попадают туда регулярно. Возможно, человек бессознательно загоняет себя в травматическую ситуацию. Наказанием может стать и диабет.

Общие принципы оказания психологической помощи больным диабетом

Следует понимать, что нормализация психологического состояния пациента может если и не излечить диабет, то как минимум существенно улучшить его контроль, уменьшить потребность в лекарствах и снизить риск осложнений. У лиц с ожирением в результате психологической работы может нормализоваться пищевое поведение, снижаться масса тела и, соответственно, улучшаться показатели углеводного обмена.

Рассмотреть в рамках статьи все особенности психологической реабилитации больных диабетом невозможно, да и нашей аудиторией являются врачи, а не клинические психологи. Поэтому отметим лишь общие принципы, которые могут оказаться полезными именно врачам в работе с диабетиками.

При СД в первую очередь следует работать с тем, что человек не считает себя достойным любви, внимания; с огромной потребностью в любви, теплоте; с неумением проявлять любовь по отношению к другим. Для вовлечения человека в психологическую работу (а он может выполнять ее с большой неохотой или даже проявлять враждебность) очень важны сочувствие и такт; важно избегать конфронтации.

Поскольку болезнь часто несет вторичные выгоды, о которых уже шла речь выше (ощущение контроля над жизнью, оправдание неудач, заполнение пустоты и т.д.), нужно в первую очередь определить потребности, которые удовлетворены благодаря болезни, а затем постараться найти пути удовлетворения этих потребностей иным образом (без участия болезни). Полезным может быть такое упражнение: пациент составляет список того, что ему приходится терпеть в жизни, а затем выделяют те пункты, терпеть которые ему помогает именно болезнь. Для того чтобы работа по выявлению причин преимуществ болезни оказалась успешной, рекомендуется предварительно вспомнить особенности жизненного периода, предшествовавшего возникновению заболевания.

Известный украинский психотерапевт Валерий Синельников считает, что организм диабетиков подсказывает им буквально следующее: «Ты сможешь получать сладкое извне только в том случае, если сделаешь свою жизнь «сладкой». Научись наслаждаться. Выбирай в жизни только самое приятное для себя. Сделай так, чтобы все в этом мире приносило тебе радость и наслаждение». То есть нужно постараться объяснить и помочь больным диабетом, особенно лицам с ожирением, найти другие источники удовольствия в жизни помимо еды.

Как было отмечено выше, многие диабетологи – алекситимики. Обучение пациента распознаванию и озвучиванию своих чувств, эмоций и телесных ощущений поможет им в нормализации пищевого поведения и соблюдении диеты.

Поскольку у многих больных с СД и ожирением имеются проблемы с восприятием собственного тела, полезными являются методы телесно-ориентированной психотерапии.

Подготовила **Наталья Мищенко**

3y

КСИЛАТ®

ідеальний препарат
для інфузійної
терапії при
цукровому діабеті

- Має виражену антикетогенну дію.
- Сприяє виробленню ендогенного інсуліну, тим самим покращуючи вуглеводний обмін.
- Надає виражену ліпотропну дію.
- Відновлює водно-електролітний баланс, в першу чергу гіпокаліємію.
- Відновлює кислотно-лужну рівновагу.

Інформація про лікарський препарат КСИЛАТ®. Склад. Діючі речовини: 100 мл розчину містять ксилітолу 5000 мг, натрію ацетату 260 мг, натрію хлориду 600 мг, кальцію хлориду 10 мг, калію хлориду 30 мг, магнію хлориду 10 мг. Лікарська форма. Розчин для інфузій. Фармакотерапевтична група. Кровозамінники та перфузійні розчини. Електроліти в комбінації з іншими препаратами. Код АТС B05X A31. Показання. Для зменшення інтоксикації, покращення мікроциркуляції, для часткового покриття потреби у вуглеводах, що виникає при цукровому діабеті та інших порушеннях утилізації глюкози, при травматичному, операційному, гемолітичному та опіковому шоці (з урахуванням осмолярності крові та сечі), при передопераційній підготовці та у післяопераційний період, при гострій крововтраті, а також при опіковій хворобі, при затяжних гнійних процесах, при різних інфекційних захворюваннях та хронічних токсичних гепатитах. Протипоказання. Гіперосмолярна кома, анурія. Ксилат® не треба вводити у випадках, коли протипоказано вливання рідини (набряки, крововилив у мозок, тромбоемболія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III ст.). Побічні реакції. Алергічні реакції (свербіж, кропив'янка), рідко — тахікардія, підвищення температури тіла, подразнення периферійних вен у місці введення. Не рекомендується застосування препарату при загальному зневодненні та порушеннях водно-електролітного обміну. Може виникати гіпертонічна реакція, у цьому випадку вводять гіпотензивні засоби під контролем артеріального тиску. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. РП МОЗ України №UA/1070/01/01 від 28.03.2014. Розробка макету: ТОВ «Бі-Брайт Медіа». Фото: Shutterstock.com

 **ЮРІЯ·ФАРМ**

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



Декомпенсований діабет та інсульт: деякі секрети ведення хворих із поєднаною патологією

Відомо, що важливим фактором ризику виникнення цереброваскулярних захворювань є цукровий діабет (ЦД). У хворих на ЦД ризик ішемічного інсульту вищий у 1,8-6 разів (С.М. Burchfiel et al., 1994), при цьому наявність і вираженість діабетичної ангіопатії значною мірою визначає прогноз захворювання. У літературі переважно висвітлюються фактори ризику та патогенез інсульту у хворих на ЦД, але представлено недостатньо даних про особливості перебігу й інтенсивну терапію пацієнтів з інсультом та декомпенсованим ЦД. Про особливості ведення таких хворих розповів доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Олександр Анатолійович Галушко. Його доповідь була представлена на VII британсько-українському симпозіумі з питань анестезіології, інтенсивної терапії та медицини болю, що проходив 22-25 квітня 2015 року у м. Києві.

Глибокі та різнобічні порушення метаболічних процесів, властиві ЦД, можуть за певних умов призводити до надтяжких ускладнень, що становлять безпосередню загрозу життю хворого та вимагають невідкладної допомоги. До таких критичних (невідкладних) станів при ЦД належать кетоацидоз і різні види коматозних станів (кетоацидотична, гіперосмолярна, гіпоглікемічна, молочнокисла кома). Найбільші складнощі у лікарів викликає диференційна діагностика та поєднання інсульту з кетоацидозом (переважно у хворих на ЦД 1 типу) та гіперосмолярним синдромом – ГОС (переважно у хворих на ЦД 2 типу), тому увагу приділено саме цим станам.

Діабетичний кетоацидоз

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) – стан вираженої декомпенсації захворювання, зумовлений абсолютним дефіцитом інсуліну, підвищенням рівня контрінсулярних гормонів, різким зниженням утилізації глюкози тканинами, активацією ліполізу та кетогенезу. Зазвичай кетоацидоз ускладнює перебіг ЦД 1 типу. Причиною його розвитку можуть бути неадекватна цукрозна терапія, інфекції, гострі

неінфекційні захворювання, вживання деяких ліків тощо. Клінічні прояви ДКА вперше описав Дрешфельд у 1886 році. З того часу і аж до початку застосування інсуліну в 1922 році смертність від цього ускладнення наближалася до 100%. Широке впровадження в практику інсуліно-терапії знизило смертність до 30%, а з удосконаленням методів інтенсивної терапії відбулося подальше її зниження до 2-5%. Проблема ДКА та інсульту має кілька граней. По-перше, численні літературні дані свідчать про те, що дія гормонів стресу на фоні цереброваскулярного захворювання може викликати та поглиблювати ДКА. По-друге, ДКА є фактором ризику розвитку інсульту та погіршення його перебігу. Пов'язане це з тим, що при кетоацидозі, як правило, присутні системне запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, судинні розлади, коагулопатія, через які підвищується ризик ішемічних і геморагічних ускладнень (J.A. Edge et al., 2001; N.S. Glaser et al., 2004; J.J. Lin et al., 2008). А на початку лікування ДКА, коли відновлюється перфузія головного мозку, можуть виникати реперфузійні ушкодження (J. Alvarez-Sabin et al., 2004).

По-третє, ці патологічні стани можуть виникати й поодинокі та через подібність клінічної картини дезорієнтувати лікаря та сприяти вибору неоптимальної тактики лікування. Зокрема, досить складним завданням виявляється диференційна діагностика інсульту та енцефалопатичної форми ДКА, яка є «завершальним акордом» діабетичної коми й характеризується глибокими порушеннями функції головного мозку. Інтерпретація симптоматики особливо ускладнюється у літніх і менш комунікативних пацієнтів. Таким чином, ДКА та інсульт можуть спостерігатись окремо або провокувати розвиток одне одного, але в будь-якому випадку необхідна ретельна диференційна діагностика, адже ці стани потребують різних терапевтичних втручань. В таблиці 1 наведено основні симптоми й ознаки ДКА та інсульту, а також відмічено збіги та відмінності, на які має звернути увагу лікар. З таблиці видно, що досить важко диференціювати ДКА та інсульт за клінічними симптомами. Найважливіші відмінності полягають у результатах аналізу кислотно-лужного стану крові. Отже, у всіх пацієнтів із ЦД та підозрою на інсульт для своєчасної діагностики ДКА необхідно визначити рН та рівень бікарбонату в крові.

Про виражений кетоацидоз свідчать показники рН <7,25 та бікарбонату <15 ммоль/л, про м'який/компенсований – рН 7,25-7,35 та бікарбонат 15-22 ммоль/л. Порушення дихання може ще більше ускладнити диференційну діагностику, оскільки ацидоз може бути наслідком не тільки метаболічних, але й респіраторних порушень. У таких випадках може бути корисним вимірювання аніонного проміжку. Слід також зазначити, що внаслідок інсульт-індукованого стресу рівень глюкози підвищений у більшості хворих на ЦД з кетоацидозом чи без нього. У диференціюванні симптоматичної стресової гіперглікемії може допомогти визначення рівня глікозильованого гемоглобіну. Терапія ДКА, у тому числі на фоні інсульту, має бути спрямована на корекцію широкого спектра метаболічних порушень. Важливо розуміти, що ДКА є наслідком взаємопоєднаного розвитку гіперглікемії, гіперкетонемії, метаболічного ацидозу, дегідратації та дисбалансу електролітів (І.П. Шлапак і співавт., 2010). Виходячи з цього, основні напрями лікувальної тактики включають: регідратацію; інсулінотерапію; парціальну корекцію метаболічного ацидозу тяжкого ступеня; призначення препаратів антикетогенної дії (глюкоза з інсуліном, Ксилат); компенсацію втрат електролітів, насамперед калію. Необхідно забезпечити постійне спостереження за станом хворого (важливого значення набуває достатня компетентність персоналу). Хворі

Продовження на стор. 18.

Таблиця 1. Симптоми й ознаки діабетичного кетоацидозу та інсульту: збіги та відмінності (A. Jovanovic et al., 2014)		
Діабетичний кетоацидоз	Інсульт	Коментарі
Надмірна спрага або звичка пити багато води	Нездатність ковтати	
Часте сечовипускання	Нетримання сечі	Часте сечовипускання і нетримання сечі важко диференціювати у хворих у стані коми
Загальна слабкість	Загальна слабкість, відчуття слабкості в одній руці/нозі	
Нудота та втрата апетиту	Нудота та блювання	Втрата апетиту при ДКА є результатом переважно катаболічного метаболізму, нудоти та порушень свідомості
Дезорієнтація, сонливість, ступор, кома	Дезорієнтація, сонливість, ступор, кома	Зміни психічного стану можна побачити від легкого до помірного ДКА; більш серйозні погіршення свідомості характерні від помірного до тяжкого ДКА
Головний біль	Головний біль	
Задишка, збільшення частоти дихання, тип Куссмауля	Збільшення або зменшення частоти дихання, аномальні види дихання, тип Чейн-Стокса	Дихальні паттерни можуть бути схожими і спостерігатись при обох захворюваннях
Суха шкіра	Шкіра може бути сухою або вологою	Зневоднення може виникнути за відсутності доступу до води або в разі інтенсивного використання осмотичних діуретиків
Сухість у роті	Часто сухість у роті	
Збільшення частоти серцевих скорочень	Збільшення частоти серцевих скорочень	
Низький артеріальний тиск	Зазвичай високий артеріальний тиск, іноді – низький	
Характерний фруктовий запах при диханні (запах ацетону)	Різні види запаху при диханні не є рідкістю	Фруктовий запах дихання іноді важко розпізнати. Крім того, запах, що з'являється після прийому різних фруктів, може імітувати характерний запах ДКА
Високий рівень глюкози в крові	Високий рівень глюкози в крові у хворих на діабет	Можлива стресова гіперглікемія у хворих на інсульт через вплив контрінсулярних гормонів
Високий рівень кетонів у сироватці крові та сечі	Помірно високий рівень кетонів у сечі у хворих на діабет, при зловживанні алкоголем, голодуванні	
Низький рН сироватки (<7,3)	рН сироватки зазвичай нормальний	
Низький рівень бікарбонатів сироватки (<15 ммоль/л)	Рівень бікарбонатів сироватки зазвичай нормальний	
Збільшений аніонний проміжок (>12)	Аніонний проміжок зазвичай <12	

Декомпенсований діабет та інсульт: деякі секрети ведення хворих із поєднаною патологією

Продовження. Початок на стор. 17.

з ознаками ДКА тяжкого ступеня потребують госпіталізації у відділення інтенсивної терапії.

Інфузійну терапію при ДКА слід розпочинати енергійно і в перші години проводити в високому темпі. Рекомендовані об'єми стартової інфузійної терапії при гіперглікемічних кризах наведено у таблиці 2.

При інсульті на фоні ЦД інфузійна терапія має певні особливості. Інфузійна підтримка має проводитись обережно і невеликими порціями, з постійним контролем артеріального тиску, гематокриту і рівня натрію. Оскільки рідинна ресусцитація має бути обмеженою, слід очікувати, що ДКА може мати тривалий клінічний перебіг, що несе значний ризик розвитку нових інсультів та ускладнень (А. Jovanovic et al., 2014).

При вирішенні питання про спосіб доступу до судинного русла слід пам'ятати, що мінімально інвазивні процедури (катетеризація периферичної вени) мають переваги перед встановленням центрального венозного катетера, оскільки він може бути фактором ризику тромбоемболії судин головного мозку (R.E. Kusminsky, 2007).

Інсулінотерапія відіграє ключову роль у лікуванні ДКА. Її розпочинають одразу після встановлення факту наявності у хворого гіперглікемії та ознак декомпенсації ЦД. Використовується інсулін короткої дії. Доведено, що інсулінотерапія в режимі малих доз більш ефективна і безпечна. Великі дози інсуліну (>20 ОД за одне введення) можуть надто різко знизити рівень глюкози крові, що може призвести до гіпоглікемії, набряку мозку та низки інших ускладнень. Крім того, різке зниження концентрації глюкози супроводжується не менш різким падінням концентрації калію в сироватці, тому в разі використання великих доз інсуліну небезпека гіпокаліємії різко збільшується. Стартовий болюс інсуліну становить 0,15 ОД/кг (близько 10 ОД) внутрішньовенно. Потім потрібно налагодити постійну інфузію. Рекомендуються застосовувати пристрої для постійного дозованого введення (інфузомати). Початкова швидкість має становити 4-5 ОД/год (орієнтовний розрахунок 0,05-0,1 ОД/кг/год). Контроль глікемії слід проводити щогодини. Швидкість зниження гіперглікемії не повинна перевищувати 2-3 ммоль/л за годину. Якщо рівень глікемії за перші 3 години не знизився на 30% від початкового рівня (по 10% за годину), то швидкість збільшують удвічі. При зменшенні глікемії до 16,7 ммоль/л — швидкість

введення зменшують до 2-4 ОД/год. Після досягнення 14 ммоль/л у програму інфузійної терапії додають розчини 5% глюкози з адекватною кількістю інсуліну.

Щодо корекції метаболічного ацидозу слід пам'ятати, що діабетичний ацидоз розвивається через посилене надходження кетонових тіл унаслідок інсулінової недостатності. Тому етіологічним лікуванням цього виду ацидозу є замісна інсулінотерапія, яка в більшості випадків допомагає його усунути. Гідрокарбонат натрію посилює властиву ДКА гіпокаліємію, викликає гіпернатріємію, гіперосмолярність, посилює внутрішньоклітинний ацидоз та ацидоз спинномозкової рідини, особливо в нейронах головного мозку за рахунок швидкого надходження CO₂ в спинномозкову рідину та всередину клітини, що може призводити до набряку мозку. Нині рекомендації щодо використання бікарбонату натрію при ДКА обмежені необхідністю парціальної корекції метаболічного ацидозу тяжкого ступеня (рН крові <7,1). Якщо немає можливості визначити показники кислотно-лужного стану, за наявності гіперлінею можливе використання бікарбонату натрію в дозі 1 ммоль/кг маси тіла одноразово.

Важливу роль у лікуванні пацієнтів з ДКА відіграють препарати антикетогенної дії, зокрема ксилітол — п'ятиатомний спирт, який при парентеральному введенні швидко включається в загальний метаболізм. Вважається, що ксилітолу властива найбільша антикетогенна дія серед усіх відомих речовин. Вона реалізується через кілька механізмів:

- включення в пентозофосфатний цикл як джерело гліцерофосфату, що зменшує кількість вільних жирних кислот, здатних окиснюватися до ацетил-КоА;
- підвищення інтенсивності гліколізу з посиленням утворення піровиноградної кислоти, яка сприяє окисненню ацетил-КоА в циклі Кребса;
- посилення глікогенотворення в печінці, що зменшує мобілізацію жиру на периферії;
- стимуляцію секреції інсуліну (Е.П. Коновалов и соавт., 2005).

На українському ринку представлено препарат Ксилат, основним компонентом якого є ксилітол.

Таблиця 3. Дозування калію хлориду (1 ммоль KCl = 1 мл 7,5% KCl)	
Каліємія, ммоль/л	KCl 7,5%, що додається на флакон 500 мл
<3	20
3-5	10
>5	Не додавати
Примітка: якщо рівень каліємії невідомий, до кожного флакона додають по 10 ммоль K ⁺ .	

Компенсація втрат калію є ще одним важливим компонентом ведення хворих з ДКА. Вихідний рівень калію в сироватці хворих з ДКА частіше перевищує норму, але через 3-5 годин швидко виникає гіпокаліємія внаслідок інтенсивного повернення калію у внутрішньоклітинний сектор. У цей час гіпокаліємія й пов'язані з нею аритмії стають реальною загрозою. Орієнтоване дозування калію хлориду залежить від рівня каліємії (табл. 3). Дозу калію титрують для підтримання каліємії на рівні 4-5 ммоль/л (під контролем рівня калію, який проводять спочатку кожні 2 години, потім — через 4 години).

Слід обов'язково проводити моніторинг ЕКГ, однак це не може замінити визначення рівня каліємії.

Важливо пам'ятати, що терапію препаратами калію не розпочинають при олігурії (діурез <30 мл/год) і при концентрації калію в сироватці понад 5 ммоль/л.

Ефективне лікування ДКА передбачає також виявлення та лікування захворювання, яке спричинило декомпенсацію діабету. Часто такою причиною є інфекція сечових або дихальних шляхів, зазвичай прихована. З метою діагностики проводять посіви крові та середньої порції сечі, рентгенологічне дослідження грудної клітки тощо. Застосовувати антибіотики всім пацієнтам з підозрою на інфекцію в рутинній практиці не рекомендують, але іноді їх застосування виправдане в період очікування результатів бактеріологічних посівів, особливо у осіб похилого віку та пацієнтів з гіпотензією.

Дискусійним питанням є використання діуретиків у пацієнтів з ДКА. Паралельне й інтенсивне використання осмотичних розчинів (наприклад, манітолу) та петльових діуретиків (фуросеміду, торасеміду і буметаніду) може посилити наявний рівень зневоднення

і поглибити тяжкість ДКА. Одночасне застосування регідrataції та осмотичних діуретиків застосовується на практиці, але чіткі терапевтичні принципи та алгоритми такого лікування відсутні. Невідомі також оптимальна швидкість регідrataції, відповідні дози осмотичних та інших діуретиків, залишаються дискусійними й способи моніторингу обсягу навантаження, включаючи вимірювання центрального венозного тиску.

Оцінка ефективності терапії хворих з ДКА має включати регулярний контроль неврологічного статусу. Вважається, що корекція гіперглікемії та кетозу зумовлює його покращення. Якщо виявляється погіршення неврологічного стану в процесі терапії, слід виключити можливі його причини: набряк мозку (до 10% випадків), інсульт, інфекцію ЦНС, черепно-мозкову травму. У зв'язку з клінічним припущенням наявності цих станів слід виконати відповідні діагностичні процедури і корекцію терапії.

Гіперосмолярний синдром

ГОС — ще одна загрозна для життя хворих на ЦД патологія, що потребує невідкладної допомоги. Для неї характерні висока гіперглікемія та гіперосмолярність за незначного кетозу або його відсутності.

ДКА зазвичай розвивається при декомпенсації ЦД 1 типу, а ГОС — при ЦД 2 типу. Пов'язане це з тим, що при ЦД 2 типу збережена певною мірою секреція інсуліну, який спрямовує глюкозу на поєднання з ацетил-КоА, що не переходить на кетогенез, а утилізується у циклі Кребса. Також при ЦД 2 типу знижена секреція гормонів-антагоністів інсуліну, зокрема глюкагону. Доведено, що підвищення секреції глюкагону сприяє ліполізу і, відповідно, кетогенезу. Нарешті, гіперосмолярність пригнічує ліполіз і поєднані з ним кетогенез із кетоацидозом. Так виникає гіперглікемія без кетоацидозу.

Смертність від гіперосмолярної коми коливається від 10 до 60%. Це значно вищий показник, ніж при ДКА, за якого летальність становить від 1,2 до 9%.

В клінічній картині ГОС переважають ознаки вираженої дегідrataції: зниження тургору шкіри (що буває важко встановити у похилих людей), сухість слизової оболонки, холодні кінцівки, слабкий пульс. Часто спостерігається артеріальна гіпотензія різного ступеня тяжкості, у тому числі шоківий синдром.

Таблиця 2. Рекомендовані об'єми стартової інфузійної терапії при гіперглікемічних кризах (N. Chaitongdi, 2011)	
Години	Об'єм інфузії
1-ша година	1000-2000 мл
2-га година	1000 мл
3-5-та години	500-1000 мл/год
6-12-та години	250-500 мл/год

Таблиця 4. Диференційна діагностика гіперглікемічних станів		
Ознака	Кетонемічна кома	Гіперосмолярна кома
Вік	Будь-який	Частіше похилий
Тип ЦД	Частіше ЦД 1 типу	Частіше ЦД 2 типу
Етіологічні фактори	Недіагностований цукровий діабет, припинення введення інсуліну, інфекція, гострі захворювання, травми, вагітність	Інфекція, гостре транзиторне порушення мозкового кровообігу, травми, отруєння, блювота, пронос, тривале лікування діуретиками, гормонами
Особливості прекоматозного стану	Поступова втрата свідомості	Млявість, довго зберігається свідомість, наявні ознаки вогнищового ураження НС (геміпарез, параліч, симптом Бабінського, афазія)
Дихання	Типу Куссмауля	Часто поверхневе
Артеріальний тиск	Знижений	Різко знижений, колапс
Температура тіла	Нормальна	Часто підвищена
Глікемія, ммоль/л	>13,9	>33,3
рН крові	<7,3	>7,3
Кетонів тіла сечі	Позитивні	Сліди або негативні
Натрій крові	Норма або знижений	Підвищений
Осмолярність, мОсм/л	Різна	>320

Клінічну картину ГОС підтверджує комплекс клініко-лабораторних ознак, зокрема:

- гіперглікемія (від 30 до 55,5 ммоль/л і більше);
- гіперосмолярність плазми крові (від 320 мОсм/л і більше);
- підвищений гематокрит (часто перевищує 55%);
- лейкоцитоз;
- азотемія (досить часто);
- кетонемія та кетонурія зазвичай відсутні.

Отже, для діагностики цього патологічного стану обов'язково необхідно визначити осмолярність сироватки або її осмотичний тиск методом реєстрації пониження точки її замерзання. У нормі цей показник становить 285-293 мОсм/кг води. Осмолярність або осмолярність сироватки можна визначити і розрахунковим способом. До формули обчислення осмолярності, рекомендованої Американською діабетичною асоціацією, входять лише натрій та глюкоза:

$$\text{Осмолярність} = (2 \times \text{натрій [ммоль/л]}) + \text{глюкоза [ммоль/л]}.$$

Інсульт може провокувати розвиток ГОС у хворого на ЦД, а ГОС, в свою чергу, може значно погіршувати перебіг цереброваскулярного захворювання. Встановлено, що вже при підвищенні осмолярності крові >300 мОсм/л виникають ознаки неврологічних порушень, зумовлені дегідратацією головного мозку (А.П. Зільбер, 1995). Було показано, що гостра та тяжка гіперглікемія сприяють апоптозу нейронів і редукції росту нейритів (Н. Нонма, 2003). Неврологічні порушення можуть виникати навіть у відтермінований період ГОС. Так, повідомлялося про розвиток тетраплегії на 5-й день після

госпіталізації пацієнтки до стаціонару (А. Allione, 2004).

ДКА та ГОС потребують дещо різних підходів до інтенсивної терапії, тому важливо вміти розрізнати ці стани. Диференційну діагностику цих гіперглікемічних невідкладних станів наведено у таблиці 4.

Ураховуючи тяжкість клінічного стану пацієнтів, їх преморбідний статус і належність до старшої вікової групи, рекомендується госпіталізація до відділення інтенсивної терапії, де необхідно:

- катетеризувати центральну вену, виміряти центральний венозний тиск, налагодити інфузійну терапію;
- катетеризувати сечовий міхур для годинного оцінювання водного балансу;
- поставити зонд у шлунок;
- за необхідності провести інтубацію трахеї.

Регідратація — найважливіший компонент лікування ГОС. До зниження осмолярності плазми <330 мОсм/л можна вводити гіпотонічний 0,45% розчин NaCl, надалі — тільки ізотонічні розчини. Вважається, що використання гіпотонічних розчинів має більший ризик виникнення набряку мозку, а також розвитку дифузної демієлінізації. Однак при гіперосмолярності плазми з гіпернатріємією >150 ммоль/л є рекомендовано використовувати 0,45% розчин натрію хлориду. Осмолярність сироватки слід знижувати поступово — у межах 3 мОсм/л за годину. Для попередження розвитку ускладнень інфузійну терапію сольовими розчинами слід доповнювати введенням колоїдних розчинів, які здатні утримуватися в судинному руслі та підтримувати онкотичний тиск і рН крові. Слід уникати переливання гіперосмолярних розчинів.

Проведення інсулінотерапії при ГОС також має певні особливості. Найважливіше, що треба пам'ятати: інсулінотерапію

необхідно розпочинати тільки після адекватної регідратації — приблизно через 2 години. Якщо інсулін вводити до початку регідратації, вода надходить всередину клітин, що потенційно може спричинити наростання гіпотензії, колапсу та призвести до смерті. Слід пам'ятати, що при ГОС рівень глюкози в крові знижується паралельно з регідратацією, тобто інфузійна терапія сприяє поступовому зниженню глікемії. Тому при ГОС потрібна невелика доза інсуліну. Зазвичай вводять болюс 10 ОД внутрішньовенно з подальшою інфузією 4 ОД/год. Глікемію в жодному разі не слід знижувати швидше, ніж на 3 ммоль/год. Більш швидке зниження рівня гіперглікемії може призвести до створення зворотного осмотичного градієнта між внутрішньо- та позаклітинним простором, масивного накопичення рідини в тканинах із прогресуючим набряком легень та набряком і набуханням головного мозку.

Як і при ДКА, важливою є корекція електролітного дисбалансу. Дефіцит калію часто залишається нерозпізнаним при ГОС через те, що нестача інсуліну викликає переміщення калію в позаклітинний простір, тому початковий рівень цього мікроелемента може бути нормальним чи перевищувати норму. З початком введення рідини та інсуліну рівень калію може різко знижуватися, бо інсулін «заганяє» його у клітини. Після відновлення достатнього діурезу (>30 мл/год) треба розпочати ліквідацію дефіциту калію. Гіпокаліємія при ГОС розвивається ще швидше, ніж при ДКА, а значна гіперкаліємія, навпаки, зустрічається вкрай рідко. Тому введення хлориду калію зі швидкістю 1,5 г/год має починатися ще до того, як стане відомим результат визначення концентрації калію в крові. Після виведення з гострої декомпенсації препарати калію слід призначити на 5-7 днів перорально. Необхідно регулярно контролювати

рівень електролітів (на початку кожні 1-2 години), а також серцевий ритм.

Усіх пацієнтів із ГОС незалежно від стартової концентрації натрію (від низького рівня до високого) госпіталізують у стані гіпертонічної дегідратації. Вірогідно, це пов'язано з переміщенням води з клітин, через що концентрація натрію в сироватці знижується приблизно на 1,6 ммоль/л на кожні 5,5 ммоль/л понад 5,5 ммоль/л глюкози крові (R. Venkatraman, 2006). Отже,

$$\text{«виправлений» Na} = \text{Na} + 1,6 \times (\text{глікемія} - 5,5)/5,5.$$

Гіперхлоремічний ацидоз часто виникає при переливанні великої кількості рідини, що містить еквівалентні дози натрію та хлору (великі дози ізотонічного розчину NaCl). Для попередження цього стану варто застосовувати фізіологічні мультиелектролітні розчини.

Гіпомагніємія може проявлятися аритміями, м'язовою слабкістю, судомами, ступором чи психомоторним збудженням. Гіпомагніємія зустрічається приблизно у 90% хворих з некомпенсованим ЦД. За винятком пацієнтів із нирковою недостатністю терапія препаратами магнію безпечна і фізіологічно виправдана.

Слід приділити належну увагу діагностиці та терапії захворювань, що спровокували розвиток ГОС. Це можуть бути гострі супутні захворювання, інфекції, неадекватна цукрознижувальна терапія, синдром діабетичної стопи тощо. За необхідності призначають антибіотики. Хворим старшого віку в разі глибокої коми, вираженої гіперосмолярності доцільно проводити профілактику тромбозу малими дозами гепарину.

Підготувала **Наталія Міщенко**

3

Здоров'я України®

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх
номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні
номери



Архів з 2003 року

В.І. Боцюрко, д.м.н., професор, кафедра ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету

Мелатонін — «гормон ночі» і не тільки...

Останніми роками увага науковців світу прикута до гормону мелатоніну. Він був відкритий 1958 року А.Б. Лернером, а вперше застосований у клінічній практиці 1993 року. В історичному ракурсі можна вважати, що вивчення його фізіологічної дії почалося значно пізніше порівняно з іншими гормонами. Мелатонін — основний гормон епіфіза (шишкоподібне тіло мозку). Він утворюється з амінокислоти триптофану, яка бере участь у синтезі нейромедіатора серотоніну, а останній, у свою чергу, під дією фермента N-ацетилтрансферази перетворюється на мелатонін. У дорослої людини за добу синтезується близько 30 мкг мелатоніну. Гормон секретується епіфізом у кров та спинномозкову рідину, пройшовши через яку, накопичується в гіпоталамусі. У подальшому він транспортується альбуміном сироватки, після відщеплення від якого зв'язується зі специфічними рецепторами на мембрані клітин-мішеней, проникає в ядро і там реалізує свою дію. Мелатонін швидко гідролізується в печінці й екскретується із сечею. Основним метаболітом цього гормона є 6-гідроксимелатонін сульфат, за концентрацією якого можна судити про продукцію мелатоніну епіфізом. Реакція перетворення серотоніну на мелатонін в епіфізі контролюється насамперед циклом «світло-темрява» за участі в цьому процесі периферичної нервової системи.

Сприймання світлового сигналу у вигляді квантів світла здійснюється, як відомо, специфічними клітинами (паличками та колбочками), що містяться в сітківці ока. Проходження світлового сигналу у вигляді нервового імпульсу забезпечується зоровими нервами, звідки він направляється до супрахіазмального ядра (СХЯ) гіпоталамуса, яке цілком заслужено вважають пейсмейкером (водієм ритму) в організмі. Перетворення нервового імпульсу, індукованого світлом, на гормональний стимул на кінцевому етапі відбувається в епіфізі, де в нейроендокринних клітинах — пінеалоцитах — залежно від світлового режиму синтезується мелатонін. Сьогодні більшість дослідників підтримують думку про те, що СХЯ відіграє вирішальну роль у циркадній системі людини, становлячи важливу частину фотоперіодичного механізму. При цьому СХЯ не тільки організовує єдину циркадну систему, але активно підпорядковує своєму ритму інші системи організму, які не можуть самостійно індукувати ритмічні коливання. Сигнали, що виходять із СХЯ, змінюють динаміку гормональної секреції ендокринних залоз не лише шляхом прямої дії на ендокринний відділ самого гіпоталамуса, а й унаслідок впливу на активність епіфіза. Циркадну активність

периферичних органів можна вивести з-під контролю СХЯ, порушуючи режим харчування, а саме приймаючи їжу вночі.

Однією з основних функцій мелатоніну є регуляція сну — не дарма його називають «гормоном ночі». Він бере участь у формуванні циркадного ритму. Циркадні біоритми мають тривалість від 20 до 28 год і синхронізовані з обертанням Землі навколо своєї осі, зміною дня і ночі. Насамперед це ритми «сон-бадьорість», а також добові коливання різних фізіологічних параметрів, які є найбільш стійкими і зберігаються протягом усього життя. Епіфіз не тільки має яскраво виражений добовий ритм гормональної активності, а й контролює циркадні ритми інших органів та систем (включаючи ендокринну), забезпечуючи таким чином високий рівень працездатності вдень і повноцінний відпочинок вночі. Після видалення шишкоподібного тіла зникають циркадні ритми основних фізіологічних функцій організму.

Циркадні ритми — це не просто пасивна реакція організму на зміни навколишнього середовища. Циркадна система забезпечує функціонування механізму попередньої адаптації до передбачуваних змін довкілля. Наприклад, внутрішня температура тіла підвищується у другій половині ночі, імовірно, підготовлюючи таким чином індивідуума до активності при ранковому пробудженні. Епіфіз забезпечує координацію різних біологічних ритмів. У разі змін факторів навколишнього середовища робота цієї ендокринної залози дозволяє адаптувати біоритми організму до нових умов. Дефекти в роботі епіфіза призводять до десинхронізації біоритмів організму. Роль епіфіза й епіфізарного мелатоніну в добовій і сезонній ритмічності та режимі «сон-бадьорість» на сьогодні є незаперечною. У людини секреція мелатоніну збігається зі звичними годинами сну. Тому максимальна концентрація цього гормона у плазмі крові спостерігається близько третьої години ночі і досягає 100–300 пг/мл, а вдень зменшується майже у 100 разів — до 1–3 пг/мл.

Це дає підстави називати мелатонін «хімічним індикатором темряви». А загалом на нічні години припадає до 70% добової продукції цього гормона. Доведено, що мелатонін бере участь у механізмах формування сну та посилює вплив снодійних засобів. У більшості досліджуваних пацієнтів прийом фізіологічних доз мелатоніну викликав лише седативний ефект і знижував реактивність на звичайні навколишні стимули. Існує припущення, що гормон відіграє роль у відкритті так званих «воріт сну», а не в прямій дії на сомногенні структури головного мозку.

З віком активність епіфіза знижується, відповідно, кількість мелатоніну зменшується. Ймовірно, цим пояснюється той факт, що сон у осіб похилого віку стає поверхневим і тривожним, можливе безсоння. Додаткове введення мелатоніну у таких людей сприяє зникненню безсоння, попереджає порушення добового режиму організму, його біоритму. Недосипання поступає місцем здоровому та глибокому сну, який усуває втому і дратівливість. Під час спокійного й глибокого сну нормалізується робота всіх внутрішніх органів і систем, розслабляються м'язи, мозок встигає обробити всю накопичену за день інформацію. Останніми десятиліттями проводилися численні дослідження, під час яких виявлено порушення секреції епіфізарного мелатоніну при депресії. У більшості з цих досліджень було встановлено зниження вмісту гормона в плазмі крові в нічні часи з відповідним зниженням екскреції його метаболітів. У результаті інтенсивного вивчення секреції мелатоніну було розроблено концепцію «синдрому низького рівня мелатоніну». Згідно з нею низька секреція цього гормона може бути біологічним маркером схильності до депресії. У численних дослідженнях встановлено, що мелатонін впливає не лише на нервову, а й на ендокринну систему. Чітко доведено його здатність викликати гальмівний ефект на секрецію гонадотропінів. У жінок взимку, в умовах короткого світлового дня, кількість менструальних циклів, які не закінчуються овуляцією, в середньому більша, ніж влітку. Це дозволяє стверджувати, що мелатонін пригнічує репродуктивну функцію у жінок. Крім того, знижується, хоча й дещо меншою мірою, секреція інших тропних гормонів передньої долі гіпофіза — кортикотропіну, тиротропіну, соматотропіну.

Мелатонін називають не тільки «гормоном ночі», а й «гормоном всюдисущої дії» завдяки значній різноманітності його фізіологічних ефектів. Зокрема, останнім часом у низці досліджень встановлено, що мелатонін нейтралізує руйнівні наслідки окислювальних процесів, які є основною причиною старіння (насамперед шкіри, зміни в якій є ранніми ознаками старості); у цьому випадку проявляється антиоксидантна дія цього гормона. Механізм антиоксидантної дії полягає у здатності мелатоніну зв'язувати вільні радикали, у тому числі ті, що утворюються під час перекисного окислення ліпідів, а також ендогенні канцерогени. Він активує глутатіонпероксидазу — один з основних факторів захисту організму від вільнорадикального пошкодження. Мелатонін — один



В.І. Боцюрко

із найпотужніших ендогенних поглиначів вільних радикалів, відомих на сьогодні, завдяки чому гормон має і протипухлинний ефект. Це пояснюється тим, що мелатонін гальмує проліферацію клітин, при цьому за силою своєї дії він не поступається багатьом цитотоксичним препаратам. Метаболіт мелатоніну достовірно позитивно корелює з маркером проліферативної активності пухлин — ядерним антигеном проліферуючих клітин. Цей показник відображає ступінь прогресування пухлини, тобто метаболіти мелатоніну можуть слугувати діагностичною ознакою.

Не менш важливу роль мелатонін відіграє і в нормалізації імунологічних показників. Він стимулює імунну систему, оскільки бере участь у регуляції функцій тимуса і щитоподібної залози, підвищує активність Т-лімфоцитів і фагоцитів, що також попереджає розвиток канцерогенезу.

Завдяки своїй дії на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему мелатонін забезпечує антистресовий ефект. Як і гормони кори надниркових залоз, мелатонін є складовою захисної системи організму від несприятливих впливів. Він здатний знижувати тривожний стан, усувати негативні емоції, спровоковані різними стресорами. З огляду на широкий діапазон впливу мелатоніну на процеси проліферації, цитопротекції, а також біоритмологічні, антиоксидантні й імуномодуючі ефекти фармацевтична промисловість створила відповідні препарати для клінічного застосування, зокрема при розладах сну, за наявності депресії, функціональної диспепсії, а також для усунення порушень циркадного ритму при швидкому переміщенні між часовими поясами Землі та інших розладів, що мають сезонний характер.

Ефект мелатоніну варіює залежно від часу його прийому. Крім того, при тривалому застосуванні він як гормонально активна речовина може негативно впливати на ендокринну систему. Тому значний інтерес викликає використання не самого мелатоніну, а його агоністів, над чим зараз працюють фармацевтичні компанії.

39

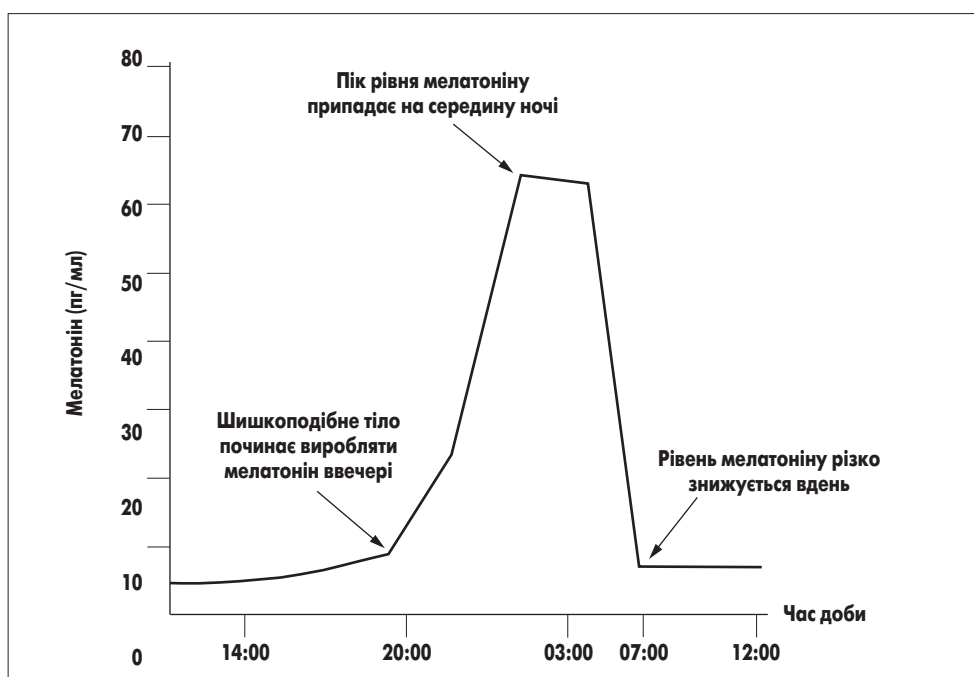


Рис. 1. Добова секреція мелатоніну

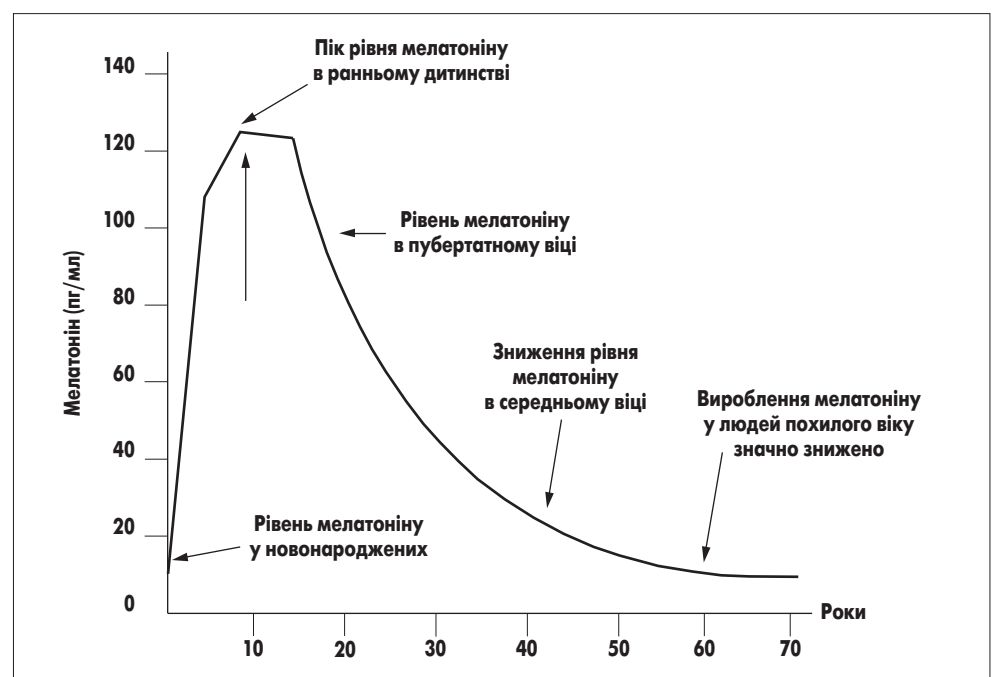


Рис. 2. Вікові коливання мелатоніну

Развитие цереброваскулярной патологии патогенетически взаимосвязано с сахарным диабетом (СД), поэтому она значительно чаще развивается у больных с нарушениями углеводного обмена по сравнению с общей популяцией. У данного контингента пациентов наблюдается быстрое прогрессирование коронарного и церебрального атеросклероза, что повышает риск развития инсульта в 2-5 раз, особенно при сочетании с артериальной гипертензией. По данным И.Г. Григорян и А.В. Густова (2012), больные СД 2 типа составляют 21% от всех умерших от мозгового инсульта. Летальность среди пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и СД 2 типа составляет 65%. Исходя из вышеизложенного, пациенты с ОНМК и СД требуют пристального внимания со стороны врачей и особых подходов к терапии с учетом всех механизмов развития патологического процесса (А.Н. Стоянов, А.С. Сон, Е.Б. Прокопенко, 2012).

Прежде всего следует отметить, что ишемия головного мозга является только пусковым фактором развития целого каскада патофизиологических реакций, приводящих к повреждению и гибели нейронов головного мозга. Поэтому лечение любых нарушений мозгового кровообращения должно быть комплексным и направленным не только на восстановление нормального кровотока в пораженном участке, но и на ослабление ишемического каскада.

Одним из важнейших механизмов реализации патологического воздействия ишемического каскада на центральную нервную систему (ЦНС) является свободнорадикальное окисление. Как известно, в условиях тканевого дефицита кислорода отмечаются нарушения энергообразующих реакций. При этом наблюдается неполное восстановление кислорода, происходит образование высокорективных и потому токсичных свободных радикалов или продуктов, которые их генерируют. Свободные радикалы оказывают повреждающее действие на мембраны клеток, нарушая их проницаемость и, соответственно, жизнедеятельность клеток. Также чрезвычайно опасны они для митохондрий клеток, особенно митохондриальной ДНК.

Окислительный стресс в головном мозге характеризуется особой агрессивностью. Во-первых, одним из его основных механизмов является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). Интенсивность ПОЛ особенно высока в головном мозге, что определяется высоким содержанием в нем субстратов процессов ПОЛ — ненасыщенных жирных кислот, а также ионов металлов с переменной валентностью, необходимых для функционирования мембранно-связанных ферментов, работы дофаминовых и других рецепторов. Кроме того, для головного мозга характерно низкое содержание основных компонентов антиоксидантной защиты, что объясняет его особую чувствительность к продукции свободнорадикальных соединений.

Также важно понимать, что и СД является патологическим состоянием, ассоциированным с окислительным стрессом. Поэтому сегодня не вызывает сомнений необходимость направленного фармакологического воздействия на процессы образования свободных радикалов при нарушениях мозгового кровообращения у пациентов с СД. Для этого используют антиоксидантные препараты.

Одним из наиболее универсальных и перспективных нейропротекторов-антиоксидантов следует считать α -липовую кислоту. Она предотвращает токсическое

влияние свободных радикалов на эндотелий сосудов и тем самым замедляет развитие микроангиопатии vasa nervorum. Также важными свойствами α -липовой кислоты являются уменьшение инсулинорезистентности, положительное влияние на углеводный и липидный обмен, гепатопротекторное действие. Таким образом, она воздействует сразу на несколько звеньев патогенеза различных диабетических осложнений.

Чаще всего врачи используют α -липовую кислоту для лечения диабетической периферической нейропатии. Однако этот препарат интересен и как центральный нейропротектор. Прежде всего следует отметить, что α -липовая кислота способна проникать через гематоэнцефалический барьер. Ее нейропротекторные свойства в отношении центральной нервной системы подтверждены в ряде экспериментальных исследований на различных моделях повреждения головного мозга, в том числе на модели ишемии-реперфузии (L. Packer, H. Eric, 1995; L. Packer et al., 1997). Результаты нескольких экспериментальных работ подтвердили способность этого антиоксиданта уменьшать объем зоны инфаркта и улучшать неврологическое функционирование у мышей, подвергнутых транзиторной фокальной ишемии в бассейне средней мозговой артерии (M. Wayne et al., 2001; J. Marilyn, 2003). Согласно данным Y.J. Cho и соавт. (2010) α -липовая кислота повышает содержание в мозге нейротрофических факторов и каталазы.

Перечисленные свойства α -липовой кислоты привлекли внимание ученых и клиницистов к этому препарату как потенциальному эффективному средству лечения больных ОНМК на фоне СД (J.L. Evans, I.D. Goldfine, 2000; G.J. Biessels, S. Smale, S.E. Duis et al., 2001; Е.А. Статина, Е.Б. Прокопенко, 2012; Р.С. Вастьянов, 2013; А.Н. Стоянов, А.Г. Алексюк-Нехамес, 2013).

Целью нашей работы была оценка эффективности препарата α -липовой кислоты (Тиогамма®) в комплексном лечении больных ишемическим повреждением мозга на фоне СД.

Материалы и методы

Обследованы 35 пациентов, госпитализированных с ОНМК, впоследствии диагноз ишемического инсульта установлен у 34,3%, диагноз транзиторной ишемической атаки (ТИА) — у 5,7%, в остальных случаях состояние классифицировалось как декомпенсация диабетической энцефалопатии с гипертоническим кризом.

Использованы методы нейровизуализации (МРТ или КТ головного мозга), ультразвуковая доплерография магистральных сосудов головы, все пациенты проконсультированы эндокринологом, терапевтом, окулистом, при необходимости — другими специалистами. Были определены уровень гликозилированного гемоглобина, содержание сахара в моче; холестерина и α -липопротеинов крови. Использованы шкалы MMSE и объективизации состояния при инсульте.

В комплексной терапии (сахароснижающие, антигипертензивные препараты, нейропротекторы, антиагреганты) использована α -липовая кислота (Тиогамма® Турбо 10 дней; после чего пероральный

прием таблетированной формы по 600 мг дважды в сутки с рекомендацией дальнейшего применения не менее 2 мес).

Результаты и обсуждение

Длительность СД 2 типа колебалась от 1 до 10 лет. Уровень гликемии превышал 8 ммоль/л, концентрация гликозилированного гемоглобина превышала норму (>7 до 10,8%). У 57,1% пациентов уровень холестерина превышал 5 ммоль/л.

В процессе терапии зарегистрировано постепенное снижение и стабилизация систолического и диастолического артериального давления. Уровень гликозилированного гемоглобина снижался <7%, общего холестерина — $3,9 \pm 0,8$ ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности — менее 2,5 ммоль/л. После курса лечения у всех больных отмечалось субъективное улучшение самочувствия, улучшение показателей гликемического профиля, стабилизация артериального давления.

Наблюдалось в разной степени уменьшение неврологического дефицита. Лучший клинический эффект был достигнут у больных с ишемическим инсультом и преходящим нарушением мозгового кровообращения. После лечения у всех пациентов по шкале объективизации состояния при инсульте отмечалось улучшение общего состояния на 1-2 балла. Оценка когнитивной сферы по шкале MMSE у 48,6% больных

составила 19-27 баллов. После курса лечения показатели шкалы повысились от 25 до 30 баллов, что свидетельствует об улучшении когнитивных функций.

Инфузионная терапия Тиогаммой и дальнейшее использование таблетированной формы больными переносились хорошо. Побочных эффектов и аллергических реакций не наблюдалось.

Выводы

Тиогамма® — эффективный и хорошо переносимый препарат, воздействующий на основные звенья обменных повреждений нейронов в условиях ишемии и гипергликемии. Зарегистрированы снижение уровня общего холестерина и атерогенного превалирования липидного спектра, антигипертензивный эффект, снижение скорости гликозилирования белков с соответствующим уменьшением содержания гликозилированного гемоглобина. Полученные результаты позволяют утверждать, что α -липовая кислота помогает оптимизировать комплексную терапию ишемического повреждения ЦНС. Таким образом, α -липовая кислота является специфическим средством для лечения церебральных осложнений СД.

3

ЗДОРОВ'Я КОЖНОЇ КЛІТИНИ

ТІОГАМА®

меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти

- Оптиміальна добова доза 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти у флаконі та таблетці^{1,2}
- Входить у стандарти лікування діабетичної полінейропатії³
- Зменшує оксидантний стрес^{1,2}

Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® таблетки.
Ресстраційне посвідчення № UA1523/02/01 від 02.09.2013
Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Діюча речовина:** α -ліповая кислота; 1 таблетка містить α -ліпової кислоти 600 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** α -ліпова кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бокового ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тиогамм® з сироватки крові становить 10-20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають внутрішньо цілими, запиваючи достатньою кількістю води. Добова доза — 1 таблетка Тиогамм® (що відповідає 600 мг α -ліпової кислоти), яку потрібно приймати по 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування — 1-4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування банально розпочинати з парентерального введення Тиогамм® Турбо для інфузії. Надалі слід продовжити прийом Тиогамм® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одноразовий прийом їжі можна перенести на раніше, щоб уникнути дискомфорту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α -ліпової кислоти або до інших компонентів препарату; спадкова непереносимість галактози; дефіцит лактази; при мальабсорбції, тобто порушення всмоктування глюкози та галактози. **Побічні реакції.** З боку травного тракту: збільшення частоти дефекації, з боку травного тракту: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. Метаболічні порушення: зникнення рівня цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпотонічних станів, а саме — запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку імунної системи: алергічні реакції. У тому числі шкірні висипання, кропив'янка (урткарія висипання), свербіж, утруднене дихання. Інші: екзема. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо
Ресстраційне посвідчення № UA1555/01/01 від 29.07.2014
Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Діюча речовина:** α -ліповая кислота; 50 мл розчину містить 1,2 г меглюмінової солі α -ліпової кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α -ліпової кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузії. **Фармакологічні властивості.** α -ліпова кислота заздалеку змінює при первинному проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α -ліпової кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бокового ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тиогамм® Турбо із сироватки крові становить 10-20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинення) у вигляді внутрішньовенної крапельної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язку з тим, що α -ліпова кислота чутлива до дії світла, флакон слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тиогамм® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2-4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів (тобто таблетки α -ліпової кислоти у дозі 600 мг на добу). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α -ліпової кислоти або до інших компонентів препарату; серцева та дихальна недостатність; гостра фаза інфаркту міокарда; гостре порушення мозкового кровообігу; дегідратація; хронічний алкоголізм та інші стани, які можуть призводити до лактоацидозу. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. Шаповалова О.А. Токсична кислота: антиоксидантний терапевтичний нейропротектор. РМЖ. Ендокринологія. 2014.
2. Гайдаш О.В. Спосіб лікування діабетичної полінейропатії. РМЖ. 2005.
3. Міщенко Т.С., Романова І.П. Основні принципи лікування діабетичної полінейропатії. Здоров'я України. 2010.

Інформація про лікарський засіб.
Інформація для використання у професійній діяльності медичних і фармацевтичних працівників.
Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.
Представництво компанії «Ворваг Фарма ГмбХ І Ко. КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62, e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

ВОРВАГ PHARMA

Лечение сахарного диабета и его осложнений: что на горизонте?

Сахарный диабет (СД) по-прежнему остается не только неизлечимым, но и сложно контролируемым заболеванием. По данным эпидемиологических исследований, в среднем половина пациентов с СД не могут достичь или длительно удерживать компенсацию углеводного обмена. Если при этом учесть высочайшую распространенность данного заболевания и связанные с ним расходы, не вызывает удивления тот факт, что диабетология является одним из наиболее активных направлений научно-исследовательской деятельности в медицине. Что же достигнуто в последние годы и что видно на горизонте? Рассказать об инновациях в области диабетологии мы попросили ведущего эксперта нашей страны, главного внештатного специалиста МЗ Украины по эндокринологии, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика, члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.



Б.Н. Маньковский

Фармакотерапия СД 2 типа: арсенал расширяется

За последние годы арсенал эндокринологов пополнился рядом новых препаратов для лечения СД 2 типа.

Прежде всего, следует отметить появление на фармацевтическом рынке совершенно нового класса сахароснижающих средств — ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа (SGLT2). Это пероральные препараты, основной механизм действия которых заключается в подавлении реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах нефронов и, соответственно, усилении выведения глюкозы с мочой. Результаты проведенных исследований показали, что ингибиторы SGLT2 снижают уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на 0,5-1% по сравнению с плацебо. Благодаря инсулиннезависимому механизму действия они могут применяться на любой стадии СД 2 типа, в том числе при значительном снижении секреции инсулина, и, возможно, в будущем при СД 1 типа. Дополнительные потенциальные преимущества ингибиторов SGLT2 включают умеренное снижение массы тела и артериального давления. Среди побочных эффектов ингибиторов SGLT2 следует в первую очередь отметить повышение частоты урогенитальных инфекций, которые вполне предсказуемы исходя из механизма действия этих препаратов. Некоторые опасения вызывает также повышение риска переломов.

Регуляторными органами США и ЕС уже одобрены три представителя класса ингибиторов SGLT2 — канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин и их фиксированные комбинации с метформином, а также комбинация эмпаглифлозин/линаглиптин. Ингибиторы SGLT2 уже включены в международные клинические рекомендации, но следует понимать, что они еще будут активно изучаться в рамках больших и продолжительных клинических исследований. Прежде всего, необходимо будет уточнить их долгосрочную безопасность и влияние на жесткие конечные точки, особенно частоту сердечно-сосудистых осложнений. Следует отметить, что такие исследования уже стартовали: DECLARE-TIMI58 с дапаглифлозином (результаты ожидаются в 2019 г.), CANVAS с канаглифлозином (2018) и EMPA-REG OUTCOME с эмпаглифлозином (2015).

Продолжает расширяться перечень и двух других относительно новых классов сахароснижающих средств — ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) и агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). При разработке новых препаратов этих классов основной акцент был сделан на повышении удобства терапии и приверженности пациентов к лечению, в частности за счет сокращения кратности приема. Например, новые

ИДПП-4 омариглиптин и трелаглиптин, которые находятся сейчас на этапе клинических испытаний, эффективны при применении всего один раз в неделю. Уже получили одобрение FDA и EMA и вышли на фармацевтический рынок новые аГПП-1 для применения один раз в неделю — дулаглутид, албиглутид и новая лекарственная форма экзенатида замедленного высвобождения (Бидуреон).

Существенные изменения на рынке аГПП-1 может принести новая пероральная форма аГПП-1 семаглутида (OG217SC), поскольку парентеральный путь введения имеющихся сегодня аГПП-1 является серьезным барьером на пути к более широкому клиническому применению. По предварительным данным, пероральный семаглутид демонстрирует достаточно хорошую эффективность и безопасность в исследовании II фазы.

Еще одна перспективная разработка для повышения удобства лечения аГПП-1 — подкожная мини-помпа для введения экзенатида (ITCA 650). Этот имплант размером со спичку вводится всего один или два раза в год и может существенно повысить compliance.

Другие разработчики сделали акцент на эффективности. Известно, что представленные сегодня на фармацевтическом рынке ИДПП-4 характеризуются умеренной сахароснижающей активностью, обеспечивая уменьшение уровня HbA1c в среднем только на 0,6-0,8%. Новый ИДПП-4 ARI-2243 на животной модели рефрактерного диабета продемонстрировал снижение уровня HbA1c на 2,2% при отсутствии значимых изменений этого показателя в группе плацебо.

В современные рекомендации по лечению СД 2 типа, в частности в консенсус ADA/EASD, вошли еще три относительно новых класса сахароснижающих препаратов — амилиновые миметики (прамлинтид), секвестранты желчных кислот (колесевалам) и агонисты дофамина-2 (бромкриптин). Однако в связи с относительно невысокой сахароснижающей активностью они могут применяться только в дополнение к основной терапии СД и, как правило, при наличии другой патологии, в лечении которой они эффективны: прамлинтид — при ожирении, колесевалам — при дислипидемии, бромкриптин — при гиперпролактинемии и акромегалии. В качестве монотерапии они сегодня не применяются. Но поскольку перечисленные выше патологические состояния часто сопутствуют диабету или же сопровождаются им, сахароснижающий эффект упомянутых препаратов, с одной стороны, может быть полезен, а с другой — обязательно должен учитываться врачом при назначении других сахароснижающих препаратов, чтобы минимизировать риск гипогликемии.

Следует также отметить, что ожирение играет важнейшую роль в патогенезе СД 2 типа, а нормализация массы тела может улучшать гликемический контроль. Поэтому внимание клиницистов привлекают и другие новые препараты для лечения ожирения — лоркасерин, фентермин/топирамат, налтрексон/бупропион. Все они показали в клинических исследованиях способность умеренно снижать уровень HbA1c. Но препараты еще не доступны в нашей стране и к тому же требуют дальнейшего изучения для уточнения долгосрочных эффектов.

Еще одна относительно новая группа сахароснижающих средств — глитазары, которые являются двойными агонистами PPAR α и PPAR γ (рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом). Цель их разработки — объединить преимущества агонистов PPAR α , регулирующих липидный обмен (фибратов), с сахароснижающими свойствами агонистов PPAR γ , таких как тиазолидиндионы. Некоторое время назад препараты этого класса (мураглитазар, тесаглитазар, алеглитазар) были отозваны с рынка производителями в связи с повышением риска сердечно-сосудистых и почечных неблагоприятных явлений. Однако недавно появился новый представитель класса — сароглитазар. Этот препарат, по заверениям производителя, не имеет недостатков предшественников, но пока одобрен только в Индии.

Новые перспективные направления в фармакотерапии СД 2 типа

Регуляция углеводного обмена — сложный физиологический механизм, в который вовлечены многочисленные гормоны, ферменты, рецепторы, транспортные молекулы и т.д. Поэтому у разработчиков имеется достаточно большой перечень потенциальных мишеней для терапевтического воздействия при СД 2 типа.

Одним из объектов повышенного интереса является глюкагон — контринсулярный гормон, обеспечивающий активацию гликолиза и глюконеогенеза и, соответственно, повышающий уровень глюкозы в крови. Разработаны и находятся на разных этапах исследований несколько антагонистов рецепторов глюкагона.

Не исчерпан и потенциал инкретинов. Продолжается изучение возможности использования для лечения СД 2 типа аналогов окситомодулина, пептида YY и ряда других кишечных гормонов.

Еще одним перспективным классом лекарственных средств являются активаторы глюкокиназы — фермента, представленного преимущественно в гепатоцитах и β -клетках поджелудочной железы и катализирующего фосфорилирование глюкозы и других шестиатомных сахаров. В печени фосфорилирование глюкозы глюкокиназой способствует синтезу гликогена, а в β -клетках — секреции

инсулина. Способность ряда активаторов глюкокиназы снижать уровень глюкозы в крови была показана в нескольких экспериментальных исследованиях на животных моделях, однако в клинических исследованиях II фазы были обнаружены серьезные побочные эффекты, в частности достаточное быстрое (в течение нескольких месяцев) снижение эффективности, высокий риск гипогликемии и дислипидемии. Дальнейшее изучение роли глюкокиназы, возможно, позволит усовершенствовать ее активаторы и получить новый, эффективный класс сахароснижающих средств.

Важную роль в развитии ожирения и СД 2 типа играет гормон жировой ткани лептин. Известно, что его дефицит приводит к развитию такого заболевания как липодистрофия, а та, в свою очередь, нередко сопровождается СД 2 типа. Вероятно, это связано с тем, что лептин повышает чувствительность клеток печени и мышечной ткани к действию инсулина. Один из синтетических аналогов этого гормона — метрелептин — уже одобрен в Японии и США для лечения липодистрофии и исследуется для лечения у этих пациентов СД и гипертриглицеридемии. Однако у большинства пациентов с ожирением и СД 2 типа имеет место не дефицит гормона, а гиперлептинемия, обусловленная лептинорезистентностью. Последняя усиливает инсулинорезистентность, поэтому изучается возможность использования антагонистов рецепторов лептина у пациентов с СД 2 типа и ожирением.

В последние годы активно исследуется роль рецепторов, связанных с G-белками (GPR), известных также как семиспиральные рецепторы или серпентины. Это большое семейство трансмембранных рецепторов, которые выполняют функцию активаторов внутриклеточных путей передачи сигнала. Одной из перспективных мишеней при СД 2 типа являются рецепторы GPR119, активация которых увеличивает внутриклеточное накопление цАМФ, что приводит к глюкозозависимому повышению секреции инсулина β -клетками, ГПП-1, гастроинтестинального пептида (ГИП) и пептида YY. Разработан и находится на этапе изучения пероральный агонист GPR119 (MBX-2982), который, по предварительным данным, эффективно снижает уровень глюкозы в крови без риска гипогликемии, замедляет прогрессирование СД, уменьшает потребление пищи и массу тела.

Интересны и рецепторы GPR40 (они же — рецепторы свободных жирных кислот 1, FFAR1), которые в высокой концентрации экспрессируются в панкреатических β -клетках, активируются средне- и длинноцепочечными жирными кислотами и обеспечивают усиление глюкозостимулированной секреции инсулина как напрямую, так и косвенно, через регуляцию секреции ГПП-1

и ГИП. Было обнаружено, что у человека мутации гена GPR40 ассоциируются с нарушением секреции инсулина. Агонист рецепторов GPR40 фазиглифам проходил третью фазу клинического исследования, однако компания прекратила его изучение из-за обнаруженной гепатотоксичности. Предполагается, что цитотоксичность этого вещества может быть связана с его липофильностью, поэтому разработаны и в настоящее время исследуются гидрофильные агонисты рецепторов GPR40.

Объектом изучения является еще один семиспиральный рецептор – GPR120 (рецептор длинноцепочечных свободных жирных кислот), который регулирует различные физиологические процессы, включая секрецию кишечных гормонов, инсулина и контроль аппетита. Недавнее исследование обнаружило связь мутации GPR120 с ожирением и резистентностью к инсулину. Таким образом, GPR120 – еще одна потенциальная мишень для лечения ожирения и диабета.

Следует также уделить внимание так называемой антисмысловой терапии (antisense therapy) – методу лечения, основанному на выключении/остановке синтеза белка, участвующего в развитии заболевания, путем ингибирования трансляции его матричной РНК с помощью комплементарных к ней коротких нуклеотидных последовательностей (антисмысловых олигонуклеотидов). Этот метод активно исследуется и совершенствуется в процессе лечения многих хронических заболеваний. В случае СД мишенями для антисмысловых олигонуклеотидов являются, например, рецепторы глюкагона и тирозин-фосфатаза-1b, которая подавляет передачу сигнала через инсулиновый рецептор.

Исследователи не оставляют надежду и на создание инсулиносенситайзеров, более безопасных, чем тиазолидиндионы. Так, разработаны и изучаются в настоящее время модуляторы Mtot (митохондриальной цели тиазолидиндионов), которые, по предварительным данным, эффективно снижают уровень глюкозы у пациентов с СД 2 типа, но при этом значительно реже, чем тиазолидиндионы, вызывают такие побочные эффекты, как увеличение массы тела и отеки.

Еще один интересный кандидат на препарат для лечения СД 2 типа – фактор роста фибробластов-21 (FGF-21). Исходя из названия, он не имеет отношения к углеводному обмену, однако в действительности является одним из трех факторов роста, ведущих себя как гормоны, и поэтому считающихся атипичными. FGF-21 – это гормон, секретруемый печенью в периоды голодания для того, чтобы помочь организму адаптироваться к недостатку питательных веществ. Предполагается, что его положительные эффекты обусловлены повышением чувствительности клеток к инсулину и блокированием сигнального механизма, опосредуемого гормоном роста и инсулиноподобным фактором роста-1. По мнению исследователей, избыток гормона роста может способствовать развитию устойчивости к инсулину, рака и других заболеваний. Однако FGF-21 имеет короткий период полураспада в естественных условиях, что серьезно ограничивает возможность его клинического применения. С целью продления действия был создан и исследуется в настоящее время ПЭГилированный FGF-21 (модифицированная молекула с включением в ее структуру полиэтиленгликоля).

Некоторые ученые считают, что важную роль в патогенезе нарушений углеводного обмена играет микробиоценоз кишечника. Созданы и изучаются

микробиомные модуляторы, которые включают как микроорганизмы, так и факторы, способствующие формированию здорового микробиоценоза кишечника. По предварительным данным, такие препараты могут улучшать гликемический контроль и переносимость метформина.

Ранняя диагностика и лечение

СД 1 типа: успеть предотвратить потерю β-клеток

СД 1 типа, как правило, манифестирует достаточно остро, однако развивается постепенно. От начала повреждения β-клеток и снижения их функции до появления симптомов может пройти несколько месяцев или лет. К моменту манифестации СД 1 типа обычно разрушена уже большая часть β-клеток. Чтобы предотвратить их потерю, необходимо решить две задачи – диагностировать заболевание как можно раньше и применить лечение, способное остановить аутоиммунную деструкцию β-клеток.

С решением первой задачи современной медицине удается на данном этапе справиться лучше, чем со второй. Выделен целый ряд биомаркеров, которые позволяют не только идентифицировать аутоиммунный процесс в отношении β-клеток (антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, инсулину, клеткам островков Лангерганса и др.), но даже спрогнозировать развитие СД 1 типа у лиц с предрасположенностью задолго до развития патологического процесса (HLA-типы DR3, DR4 и DQ). Из новых иммунологических маркеров следует отметить антитела к транспортеру цинка ZnT8, который показал достаточно высокие показатели чувствительности (65%) и специфичности (98%). Также определенную диагностическую ценность имеют метаболические маркеры, например внутривенный глюкозотолерантный тест с последующим определением уровня инсулина в плазме крови и оценка уровня проинсулина в плазме крови натощак.

Но важно помнить, что есть немало случаев СД 1 типа с нормальным уровнем аутоантител или отсутствием генетических маркеров, как и есть много людей с повышенным уровнем одного или нескольких аутоантител или генетической предрасположенностью, так и не заболевших СД 1 типа. Поэтому результаты генетических тестов и анализов на аутоантитела являются только одними из элементов оценки суммарного риска. На сегодня наиболее информативным и надежным представляется одновременное исследование нескольких маркеров.

С решением второй задачи ситуация, к сожалению, обстоит сложнее. Предпринято немало попыток для поддержания функции β-клеток с помощью различных иммунодепрессантов и иммуномодуляторов, однако по-настоящему эффективное и достаточно безопасное средство пока не найдено. Продолжается изучение нескольких групп препаратов для лечения ранних стадий СД 1 типа.

Прежде всего, следует упомянуть такую группу препаратов, как моноклональные антитела, блокирующие различные этапы аутоиммунного процесса при СД 1 типа: анти-CD3 (теплизумаб, отеликсизумаб), анти-CD20 (ритуксимаб), анти-ИЛ-1β (гевокизумаб). Теплизумаб сперва показал неплохую эффективность и дошел до III фазы клинических исследований, но их предварительные результаты пока не очень обнадеживают. Результаты исследования III фазы по отеликсизумабу уже подтвердили его неэффективность. Ритуксимаб продемонстрировал на предварительных этапах неплохие результаты, однако его

клинические исследования еще не завершены и уже обнаружены достаточно серьезные побочные эффекты. Однако в группе анти-CD20 моноклональных антител есть еще несколько почти неизученных аналогов (окрелизумаб, офатумумаб), поэтому надежда на получение эффективного и безопасного препарата для раннего лечения СД 1 типа сохраняется.

Второе направление исследований – специальные вакцины, повышающие толерантность иммунной системы к антигенам β-клеток, что позволяет предотвратить их разрушение. Этот метод похож на алергенспецифическую иммунотерапию при аллергических заболеваниях. В настоящее время изучаются вакцины, содержащие В-цепь инсулина, ДНК-плазмиду с фрагментом гена проинсулина, дендритные клетки, обработанные антисмысловыми олигонуклеотидами, α1-антитрипсин и др.

Продолжается также изучение возможности применения при СД 1 типа других иммуномодуляторов (DiaPep277, тимоглобулин, абатацепт), цитостатиков и иммуносупрессантов (микофенолата мофетил, азатиоприн, циклоспорин), противовоспалительных средств (этанерцепт, интерферон α-2a).

Перспективным выглядит исследование иммуномодулирующих свойств бациллы Кальметта-Герена (БЦЖ), которая в сочетании с никотинамидом оказалась способной продлевать «медовый месяц» у недавно манифестировавших пациентов с СД 1 типа.

Способность в некоторой степени снижать риск развития СД 1 типа была показана для некоторых пищевых добавок (витамин D, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, никотинамид), поэтому они могут использоваться уже сегодня в качестве вспомогательных средств на ранних этапах СД 1 типа.

Трансплантация поджелудочной железы и клеточная терапия: станет ли СД 1 типа излечимым заболеванием?

Влиять на аутоиммунный процесс при клинически манифестировавшем СД 1 типа не очень эффективно, поскольку большая часть β-клеток к этому моменту уже разрушена. Наиболее перспективными направлениями в лечении таких пациентов являются трансплантация поджелудочной железы и клеточная терапия.

Следует отметить, что, несмотря на все еще экспериментальный характер, трансплантация поджелудочной железы имеет достаточно продолжительную историю изучения. Occhipinti et al. (2014) представили результаты более чем 20-летнего наблюдения за 34 пациентами с СД 1 типа, перенесшим трансплантацию поджелудочной железы. Они показали высокую выживаемость больных и независимость от экзогенного инсулина более чем у половины больных.

Основным недостатком этого метода лечения является необходимость проведения иммуносупрессии с целью предупреждения отторжения трансплантата, поэтому усилия многих исследователей сосредоточены на методе, лишенном данного недостатка, – клеточной терапии. На сегодня уже есть сообщения об успешной трансформации стволовых клеток в инсулин-продуцирующие β-клетки. Если удастся обеспечить выживаемость собственных стволовых клеток, трансформированных в β-клетки, или собственных дифференцированных типов клеток, перепрограммированных в β-клетки, СД 1 типа сможет стать излечимым заболеванием.

Эволюция инсулинотерапии: отказ от многократных инъекций и улучшение профиля действия

Инсулинотерапия пока остается единственным эффективным методом лечения СД 1 типа и поздних стадий СД 2 типа. Но поскольку этот метод не лишен недостатков, ведется активная работа по совершенствованию препаратов инсулина и средств их введения.

Одним из серьезных недостатков инсулинотерапии является парентеральный путь введения. У пациентов с СД 1 типа, которые не могут отказаться от жизнеобеспечивающего препарата, это становится причиной снижения качества жизни, а при СД 2 типа – инсулинофобии, нередко отказа от лечения и вызванной этим декомпенсации заболевания. Поэтому разработка препаратов инсулина с альтернативным путем введения является одним из наиболее активных направлений научно-исследовательской работы.

Летом 2014 года FDA одобрила новый препарат инсулина с ингаляционным путем введения для лечения СД 1 и 2 типа у взрослых (Afrezza). Ингаляционный инсулин уже выводился на фармацевтический рынок в 2006 году (препарат Exubera), 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 пока не ставилась разработчиками. В то же время сокращение количества инъекций может оказать положительное влияние на приверженность к инсулинотерапии и повысить качество жизни пациентов.

Также ряд компаний в настоящее время проводит разработку пероральных препаратов инсулина, в том числе в виде липосомальной формы.

Продолжается активная разработка и изучение так называемой биогормональной бионической искусственной поджелудочной железы – системы по типу «закрытой петли» с тремя инсулиновыми и одним глюкагоновым датчиком и устройствами введения этих двух гормонов. Показано 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 году, после завершения еще нескольких исследований.

Еще одна интересная разработка – трансдермальная ультразвуковая минипомпа для введения инсулина U-Strip, которая клеится на кожу как пластырь.

Не менее важное направление исследований – совершенствование аналогов инсулина. В данном случае основной задачей разработчиков является максимальное приближение замещающей инсулинотерапии к физиологическому паттерну инсулиновой секреции. Для этого необходимо добиться максимальной продолжительности действия, минимизировать пик действия базальных аналогов и еще больше ускорить действие короткодействующих прандиальных инсулинов. Из наиболее новых аналогов, уже внедренных в клиническую практику, следует отметить инсулин ультрадлительного действия деглюдек

Продолжение на стр. 24.

Лечение сахарного диабета и его осложнений: что на горизонте?

Продолжение. Начало на стр. 22.

(Tresiba). На этапе исследования III фазы находится инсулин аспарт ускоренного действия (NN1218). Ряд новых аналогов ультрадлительного и ультрабыстрого действия находятся на этапе исследования I-II фазы.

Команда исследователей из Гарвардского университета обнаружила совершенно новый способ поддержания уровня инсулина в крови – путем блокирования фермента, который разрушает его. Обнаруженное ими вещество заметно улучшает контроль гликемии и уменьшает ее вариабельность на животной модели диабета.

Другие исследователи сосредоточили усилия на разработке «умного» инсулина, который длительно находится в кровотоке (за счет добавления алифатического домена) и активируется только при повышении гликемии (за счет добавления химической группы, которая обратимо связывается с глюкозой и высвобождает инсулин).

Лечение осложнений СД: поиск новых методов и средств по-прежнему актуален

В связи с неудовлетворительным уровнем контроля диабета во всем мире важным направлением научно-исследовательской работы остается разработка новых методов и средств лечения хронических диабетических осложнений. Ведь именно они ответственны за снижение качества и сокращение продолжительности жизни больных СД.

За последние годы появилось много инновационных лекарственных средств для лечения диабетической ретинопатии и макулярного отека. Прежде всего, они направлены на подавление неоангиогенеза за счет угнетения сосудистого эндотелиального фактора роста (бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт). Перспективными считаются также инновационные интравитреальные лекарственные формы кортикостероидов замедленного высвобождения (Iluvien, Ozurdex и др.). Среди новых экспериментальных направлений в лечении диабетического макулярного отека следует отметить активатор Tie-2 (он же ингибитор тирозинфосфатазы β – АКВ-9778), селективный ингибитор тубулина (OC-10X) и ингибитор липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 (дарапладиб).

Из перспективных патогенетических и симптоматических средств для лечения диабетической нейропатии следует отметить ингибиторы альдозоредуктазы – ключевого фермента полиолового пути метаболизма глюкозы, который приводит к накоплению в клетках гидрофильного сорбита и фруктозы и отеку. Первая попытка внедрения ингибитора альдозоредуктазы около 20 лет назад не увенчалась успехом – при достаточно хорошей эффективности толрестат продемонстрировал выраженную гепатотоксичность. В настоящее время изучаются и демонстрируют обнадеживающие результаты в отношении замедления прогрессирования нейропатии и уменьшения выраженности ее симптомов новые ингибиторы альдозоредуктазы – эпалрестат, ранирестат, фидарестат. Также они считаются перспективным направлением лечения ранних стадий диабетической катаракты, в патогенезе которой также важную роль играет полиоловый путь метаболизма глюкозы с нарушением

осмотического баланса и развитием отека.

Еще один важный механизм патогенеза диабетической нейропатии – активация протеинкиназы C. К сожалению, ингибитор протеинкиназы C рубокситаурин, показавший эффективность в исследовании II фазы, не подтвердил ее в исследовании III фазы.

Перспективным лекарственным средством для терапии и профилактики различных диабетических осложнений является C-пептид. Этот белок отщепляется от проинсулина при его превращении в инсулин. Врачи традиционно воспринимают C-пептид как диагностический маркер, показывающий степень сохранности эндогенной секреции инсулина. Так, например, с помощью теста на C-пептид в сложных случаях можно отличить СД I и II типа. Однако оказалось, что C-пептид является не только побочным продуктом образования инсулина, но и биологически активной молекулой. С середины 1990-х годов идет активное исследование его функций и возможной терапевтической роли. Обнаружено, что C-пептид может замедлять прогрессирование диабетической нейропатии, и сегодня в рамках клинического исследования изучается эффективность длительнодействующего аналога C-пептида (CBX129801). Предполагается, что он может оказаться эффективным и в лечении других диабетических осложнений, например нефропатии.

Интересна разработка компании Araim Pharmaceuticals – ARA 290, уникальный пептид, который активирует естественную систему регенерации клеток. В доклинических исследованиях он показал способность уменьшать выраженность аллодинии при диабетической нейропатии.

Активно изучаются различные препараты для лечения нейропатической боли у больных диабетом, в том числе комбинация декстрометорфана и хинидина, антагонист H3-гистаминовых рецепторов (AZD5213), d-метадон, топический гель клонидина и др. Из перспективных немедикаментозных методов лечения тяжелой нейропатической боли следует отметить радиочастотную абляцию нервов.

Разработка препаратов для лечения синдрома диабетической стопы сфокусирована на двух основных задачах – борьбе с антибиотикорезистентной инфекцией и улучшении заживления раны. Разработаны и активно изучаются различные топические формы антибиотиков в виде гелей и имплантов с замедленным высвобождением (например, Cogenzia с гентамицином). Среди изучаемых сегодня препаратов для ускорения заживления диабетических язв следует отметить антисмысловой олигонуклеотид, регулирующий активность контактного белка коннексина-43 (Nexagon), местный лейкоцитарный препарат (CureXcell), агонист рецепторов ангиотензина (DSC127), ингибитор пролилгидроксилазы (GSK1278863), ингибитор протеинкиназы C (HO/03/03) и др.

Исследуется целый ряд инновационных препаратов для лечения диабетической нефропатии, в том числе ингибитор янус-киназ (JAK1 и JAK2) барицитиниб, ингибитор фосфодиэстеразы СТР-499, селективный антагонист эндотелиновых рецепторов типа A атрасентан и др. К сожалению, закончившееся совсем недавно исследование III фазы не подтвердило эффективности при диабетической

нефропатии тенапанора, на который возлагались достаточно большие надежды. Это ингибитор переносчика NH₃ – белка, регулирующего реабсорбцию натрия и захват альбумина в нефронах.

Неожиданные открытия

Иногда препараты, созданные для лечения других заболеваний, обнаруживают неожиданные эффекты. Есть такие примеры и в диабетологии.

Исследование A. Shalev и соавт. (2014) показало, что широко используемое антигипертензивное средство верапамил, относящееся к классу блокаторов кальциевых каналов, приводило не только к остановке прогрессирования СД I типа у лабораторных мышей, но и к 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 I типа у людей началось в 2015 году и будет продолжаться в течение года.

Еще один сердечно-сосудистый препарат с неожиданным открытием – ранолазин. Это самый новый антиангинальный и антиишемический препарат, который одобрен FDA в 2006 году. В масштабных контролируемых рандомизированных клинических исследованиях, посвященных изучению эффективности ранолазина у пациентов со стабильной стенокардией, была не только показана высокая антиангинальная эффективность препарата в подгруппе больных СД, но и получены интересные результаты относительно его влияния на углеводный обмен. Так, в исследовании CARISA ранолазин 750 мг и 1000 мг обеспечил снижение уровня гликозилированного гемоглобина 0,48 и 0,7% соответственно по сравнению с плацебо. Это была случайная находка, а позже в рамках исследования MERLIN была выполнена проспективная оценка влияния ранолазина на уровень гликемии. В общей когорте ранолазин по сравнению с плацебо достоверно снизил уровень HbA1c через 4 мес лечения (5,9% vs 6,2%, $p < 0,001$). У больных с СД, получавших ранолазин, HbA1c снизился с 7,5 до 6,9% ($p < 0,001$). Вероятность достижения целевого уровня HbA1c ($< 7\%$) у больных СД была достоверно выше в группе ранолазина по сравнению с плацебо (59% vs 49%; $p = 0,001$). У пациентов с СД и HbA1c 8-10% при рандомизации ($n = 171$) абсолютное снижение уровня HbA1c в группе ранолазина составило 1,2% (95% ДИ от 1,4 до 1,0), относительно по сравнению с плацебо – 0,59% (95% ДИ от 0,99 до 0,20, $p = 0,001$). При этом важно отметить, что применение ранолазина не ассоциировалось с повышением частоты тяжелых гипогликемических эпизодов по сравнению с плацебо. Точный механизм положительного влияния ранолазина на углеводный обмен еще не установлен. Есть предположение, что эффективное лечение стенокардии может повышать толерантность к нагрузкам и физическую активность и за счет этого улучшать контроль гликемии. Однако возможность столь значительного увеличения физической нагрузки, необходимого для такого снижения HbA1c, у пожилых пациентов со стенокардией вызывает сомнения. Более вероятной является гипотеза о повышении глюкозозависимой секреции инсулина в β -клетках под действием ранолазина. Данные в ее

пользу получены в экспериментальных работах, но еще требуют дальнейшего подтверждения.

Поиск более безопасной альтернативы статинам для лечения дислипидемии привел к созданию ингибиторов кишечного транспортера желчных кислот (IBAT), повышающих их фекальную экскрецию. Но хотя доклинические данные были обнадеживающими (значительное снижение уровня ЛПНП у хомяков), результаты клинических исследований разочаровали разработчиков – было получено очень незначительное снижение уровня ЛПНП при наличии практически у всех пациентов диареи на фоне приема терапевтических доз. В связи с этим про данный класс забыли более чем на 10 лет, однако недавно исследователи GlaxoSmithKline показали на модели диабета у крыс, что ингибитор IBAT 264W94 способствует выработке ГПП-1, повышению насыщения и улучшению уровня HbA1c. Таким образом, ингибиторы IBAT вновь вызвали интерес ученых, но уже в качестве средства лечения СД II типа. Сейчас компания изучает в клиническом исследовании новый, более перспективный ингибитор IBAT – GSK2330672.

Выше уже был упомянут ингибитор липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 дарапладиб. Он разрабатывался как препарат для лечения атеросклероза, но не показал достаточной эффективности в снижении риска сердечно-сосудистых событий, тем не менее неожиданно обнаружил способность улучшать зрительную функцию и уменьшать макулярный отек. Ситуация чем-то похожа на препарат для лечения дислипидемии фенофибрат, ретинопротекторные свойства которого также были обнаружены случайно.

В предварительных исследованиях получены обнадеживающие результаты применения низких доз даназола в лечении диабетической ретинопатии. Даназол – это антигонадотропное средство, являющееся синтетическим андрогеном и подавляющее продукцию гипоталамическими гонадотропными гормонами у мужчин и женщин. Применяется он для лечения эндометриоза (с сопутствующим бесплодием), доброкачественных новообразований молочной железы (фиброзно-кистозной мастопатии), первичной меноррагии, первичного преждевременного полового созревания, гинекомастии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. В то же время исследователи обнаружили, что низкие дозы даназола уменьшают отек макулы у пациентов с диабетической ретинопатией. Поэтому была создана специальная низкодозовая лекарственная форма даназола Optina. На основании результатов экспериментальных исследований предполагается, что даназол улучшает барьерную функцию эндотелия, тем самым снижая проницаемость сосудов, и уменьшает пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов, угнетая неоангиогенез. В отличие от других препаратов для лечения макулярного отека Optina применяется перорально и при этом характеризуется высоким профилем безопасности.

В заключение следует отметить, что эта достаточно объемная статья охватывает лишь небольшую часть разрабатываемых и изучаемых сегодня новых средств и методов лечения СД и его осложнений. Это дает надежду врачам и пациентам на то, что рано или поздно диабет станет излечимым или как минимум легко контролируемым заболеванием, мало нарушающим качество жизни пациентов.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Новітні технології та нові підходи до діагностики й лікування патології щитоподібної залози

Більшість випадків патології щитоподібної залози на сьогодні успішно діагностують і лікують, але, як і в інших галузях медицини, у тиреоїдології ще залишаються деякі білі плями, що потребують поглибленого вивчення й розроблення нових методів діагностики та лікування. Що це за білі плями та якими успіхами може похвалитися тиреоїдологія за останні роки? З цими запитаннями ми звернулися до провідного вітчизняного фахівця у галузі ендокринології, заступника директора з наукової роботи Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантативної ендокринних органів і тканин МОЗ України, доктора медичних наук, професора Сергія Макаровича Черенька.



С.М. Черенько

– Найбільш актуальною проблемою сучасної тиреоїдології можна вважати пухлиноподібні утворення (вузли) та рак щитоподібної залози. Оскільки щитоподібна залоза розташована поверхнево, вона є добре доступною для візуалізації за допомогою ультразвукового дослідження. Сучасна апаратура дає змогу розпізнавати вузли розміром усього 1-2 мм і виконувати біопсію для виключення раку. Проте постає інше запитання: чи слід це робити взагалі?

Виявилося, що агресивна діагностична тактика, спрямована на виявлення вузлів у щитоподібній залозі за допомогою скринінгового ультразвукового сканування ший, приводить до виявлення величезної кількості вогнищевих утворень, більшість із яких не становлять жодної загрози для життя та здоров'я пацієнта. Зокрема, під час аутопсійного дослідження у 10% хворих, що померли від будь-яких причин, виявляють прихований диференційований рак щитоподібної залози, але клінічно значущий рак розвивається тільки в одному випадку з 500-1000 мікрокарцином. Загалом серйозний ризик для життя існує не більш ніж у 10% пацієнтів зі встановленим діагнозом раку щитоподібної залози. Однак, не маючи змоги спрогнозувати поведінку пухлини в подальшому, лікарі застосовують до більшості таких пацієнтів радикальне й доволі травматичне хірургічне лікування – тиреоїдектомію. Більш того, трапляються випадки, коли тиреоїдектомію виконують помилково за відсутності малігнізації вузла, про що стає відомо лише під час гістологічного дослідження операційного матеріалу. Склалися парадоксальна ситуація, коли велику кількість пацієнтів ми наражаємо на більший ризик ускладнень лікування, аніж сама хвороба. Отже, коли йдеться про про вогнищеву патологію щитоподібної залози, можна з упевненістю стверджувати, що розвиток візуалізуючих діагностичних технологій значно випереджує потребу в цьому. Крім запобігання шкоди пацієнту, застосування агресивної діагностичної та лікувальної тактики вогнищевих утворень щитоподібної залози призводить до істотного збільшення витрат державного бюджету на систему охорони здоров'я. Прогнозується, що до 2019 р. щорічні витрати на спостереження та лікування раку щитоподібної залози в США зростуть із нинішніх 3,5 до 20 млрд доларів. Це надзвичайно великі випадки, урахувавши, що смертність від цієї патології становить у середньому 3-5 випадків на 1 мільйон населення.

Беручи до уваги низьку ймовірність швидкого прогресування раку щитоподібної залози, японські вчені ще 2010 р. переглянули традиційні підходи до лікування цієї патології. Поштовхом до впровадження змін у тактику лікування стали результати тривалих спостережень (понад 10 років), які продемонстрували, що лише у 5-6% пацієнтів за такий великий період часу фіксуються ознаки прогресії раку щитоподібної залози, і вони потребують хірургічного лікування. При цьому частота рецидивів після операції серед пацієнтів, яким виконали хірургічне лікування через 3-5 років після встановлення діагнозу раку щитоподібної залози, виявилася незначною. Таким чином, під час

застосування очікувальної тактики у 94% випадків оперативне втручання не потрібне, а в разі необхідності його виконання прогноз виживаності пацієнтів майже не погіршувався. У результаті в Японії було затверджено національні клінічні рекомендації, що передбачають можливість спостереження за пацієнтами з високодиференційованими мікрокарциномами, які не мають ознак агресивного росту і метастазів у лімфовузлах ший. Це стосується хворих віком понад 60 років із розмірами пухлини до 1 см.

Отже, на сьогодні візуалізація вузлів щитоподібної залози не є проблемою. Більш актуальним завданням є диференціювання безпечних вузлів щитоподібної залози від ракових пухлин, а в разі підтвердження діагнозу онкологічного захворювання – розрізнити безпечно, повільно зростаюче новоутворення й агресивне із загрозою для життя. Вирішити ці завдання дозволяє генетичне дослідження цитологічного матеріалу. Нещодавно на ринку розвинених країн з'явилися набори для молекулярно-біологічних і генетичних досліджень утворень щитоподібної залози – панель найбільш частих мутацій, що призводять до раку щитоподібної залози (Mutational analysis panel) і класифікатор експресії генів (Gene expression classifier). Перший набір містить комплекс реагентів для виявлення в пункційному матеріалі вузла щитоподібної залози 7 найбільш поширених онкогенних мутацій: KRAS, BRAF, HRAS, NRAS, RET/PTC1, RET/PTC3 та PAX8/PPARγ. Другий передбачає визначення експресії 142 найбільш відповідальних за тиреоїдний канцерогенез генів із розрахунком специфічного генетичного профілю шляхом застосування також стандартизованого набору. Якщо спостерігаються дві та більше мутацій, то ризик розвитку агресивного раку вважають високим, що потребує застосування активної лікувальної тактики. Виявлення найбільш частих мутацій на практиці дозволяє зменшити вдвічі кількість невинуватих оперативних втручань на щитоподібній залозі. У разі поєднання обох методів точність діагностики зростає. Через високу вартість ці дослідження поки що є малодоступними, але, безсумнівно, за ними майбутнє. Сьогодні їх починають активно впроваджувати у країнах із розвинутою страховою медициною (США, країни Європи).

Ще кілька років тому у світі широко використовували порівняно новий метод дослідження – еластографію вузлів щитоподібної залози – як доповнення до ультрафонографії з метою визначення ступеня злоякісності невеликих вузлів на основі аналізу їх щільності. Та згодом стало зрозуміло, що діагностичні можливості цього методу не дають змоги замінити ним цитологічне дослідження. Виявилося, що немає сенсу проводити еластографію, якщо потім усе одно доведеться виконувати пункцію вузла з цитологічним дослідженням отриманого матеріалу. Після того як захоплення еластографією в економічно розвинених країнах вичерпалося, її почали впроваджувати в країнах, що розвиваються, зокрема в Україні. У кількох вітчизняних медичних центрах, у тому числі державних, з'явилося доволі дороге обладнання для проведення

еластографії вузлів щитоподібної залози, що недоцільно в умовах скорочення фінансування системи охорони здоров'я.

Слід також зазначити, що в нашій країні рівень розвитку радіологічних методів дослідження значно відстає від світових темпів. Зараз у світі спостерігається ренесанс сцинтиграфії із застосуванням різних ізотопів, тропних до певних видів злоякісних новоутворень. Зокрема, це сцинтиграфія із використанням радіофармапрепаратів, високоспецифічних до соматостатинових рецепторів. Під час застосування такого дослідження добре виявляється медулярний рак щитоподібної залози та пухлини прищитовидних залоз. За допомогою сцинтиграфії з ізотопами до рецепторів соматостатину можна діагностувати злоякісні пухлини щитоподібної залози, які погано накопичують радіоактивний йод. На жаль, в Україні це дослідження майже не представлено. Водночас у передових клініках світу успішно застосовують комбінацію двох методів – сцинтиграфію та позитронно-емісійну томографію, що поєднуються в одне зображення. Це дає змогу чітко локалізувати пухлину з метастазами та визначити її розміщення відносно інших органів і структур. Застосування таких методик може бути ефективним у ранній діагностиці рецидиву раку щитоподібної залози.

Останнім часом деякі зміни сталися й у лабораторній діагностиці. Основним критерієм моніторингу раку щитоподібної залози є визначення вмісту тиреоглобуліну в крові, рівень якого рекомендовано досліджувати не рідше одного разу на рік. Через низьку чутливість наявних діагностиків визначення концентрації тиреоглобуліну необхідно було виконувати за умови стимулювання високим рівнем тиреотропного гормону. Це досягається або відміною тироксину на 3-4 тижні, або призначенням синтетичного тиреотропного гормону. Тривала відміна тироксину важко переноситься пацієнтами, а вартість синтетичного тиреотропного гормону є занадто високою (близько 1,5 тис. доларів США). На сьогодні з'явилося нове (четверте) покоління технології вимірювання тиреоглобуліну. Якщо раніше межа визначення становила 0,5, 0,3 та 0,2 нг/мл, то зараз цей показник наближається до 0,01 нг/мл. Завдяки цьому можна контролювати динаміку рівня тиреоглобуліну без відміни тироксину або введення рекомбінантного тиреотропіну. Це суттєво полегшує моніторинг хворих на диференційований рак щитоподібної залози. Такі методики визначення тиреоглобуліну вже наявні в Україні, зокрема в нашому центрі. Визначення рівнів кальцитоніну та ракового ембріонального антигена залишаються основними методами діагностики та моніторингу медулярного раку щитоподібної залози, а рівень антитілу до рецепторів тиреотропного гормону – основою діагностики хвороби Грейвса (дифузного токсичного зобу).

Деякі зміни відбулися й у лікувальному процесі. Зокрема, вдосконалення хірургічного лікування пухлин щитоподібної залози спрямоване на підвищення безпеки оперативного втручання та покращення його

косметичних наслідків. Щодо безпеки оперативного втручання на щитоподібній залозі, перш за все, слід звернути увагу на профілактику пошкоджень гортанних нервів. Раніше під час виконання оперативного втручання гортанні нерви ідентифікували за допомогою спеціального зонду, від якого сигнал при контакті з нервом передавався на звуковий пристрій. Зараз для нейромоніторингу застосовують апарати нового покоління. Вони сприймають сигнал від п. vagus через під'єднаний електрод, що передає з нерва електричний імпульс, який перетворюється на звуковий сигнал, і хірург постійно чує звук «здорового» гортанного нерва, котрий є гілкою блукаючого нерва. Якщо під час мобілізації щитоподібної залози звук обривається або змінює тональність, то це свідчить про перерозтягнення гортанного нерва та загрозу його ушкодження. У такому разі залозу необхідно відпустити. Це дасть змогу уникнути не тільки пересічення нерва, а і його ушкодження внаслідок натягу.

Для своєчасного виявлення та подальшої профілактики післяопераційного гіпаратиреозу існує можливість здійснювати експрес-аналіз із метою визначення рівня паратгормона в крові. Якщо рівень паратгормона перебуває в межах норми за умови достатнього рівня кальцію, можна зробити висновок, що в подальшому розвиток гіпокальціємії хворому не загрожує. У такому разі пацієнт уже наступного дня може бути виписаний зі стаціонара та отримувати подальше лікування в амбулаторних умовах. Найближчим часом ми плануємо започаткувати експрес-визначення рівня паратгормона і в нашому центрі. Це дасть змогу значно скоротити тривалість стаціонарного лікування та заощадити бюджетні кошти.

Ще одним напрямом нових технологій хірургічного лікування є покращення косметичних наслідків операції завдяки застосуванню ендоскопічних технік. Проте таке лікування є високоартісним і недоступним для широкого кола пацієнтів. Сьогодні ми намагаємося покращити естетичні результати звичайного втручання за рахунок використання сучасних шовних матеріалів і техніки («косметичного шва»).

Останнім часом поступово змінюються підходи до лікування дифузного токсичного зобу. Зазвичай для лікування цієї патології застосовують антитиреоїдні препарати, радіоактивний йод або хірургічне лікування. Проте сьогодні зусилля науковців спрямовані на пошук методів впливу на першопричину захворювання – синтез антитиреоїдних антитіл В-лімфоцитами. Існують повідомлення про можливість лікування тиреотоксикозу за допомогою моноклональних антитіл до CD20 антигена, розташованого на поверхні В-лімфоцитів (ритуксимаб). Зазвичай цей препарат застосовують для лікування лімфом, але описано випадки його успішного використання у пацієнтів із хворобою Грейвса. Зараз триває розроблення подібних препаратів із більш селективного дією на В-лімфоцити.

Підготував В'ячеслав Килимчук



Современные подходы к антигипергликемической терапии при сахарном диабете 2 типа

Сахарный диабет (СД) является самым распространенным эндокринным заболеванием и основной частью работы эндокринологов. Поэтому неудивительно, что проблеме СД уделяется наибольшее внимание на эндокринологических форумах любого уровня. Не стала исключением и 59-я научно-практическая конференция с международным участием «Украинская школа эндокринологии», проходившая 4-5 июня в г. Харькове, в рамках которой прозвучало большое количество докладов, посвященных диабету. Основные принципы диагностики и лечения СД 2 типа участникам конференции напомнила доцент кафедры диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Ирина Николаевна Кондрацкая.

Докладчик отметила, что в настоящее время во всем мире отмечается неинфекционная эпидемия СД. В Украине зарегистрировано примерно 1,3 млн больных СД, однако этот показатель, по-видимому, существенно ниже реальной распространенности в связи с гиподиагностикой заболевания.

Поскольку СД 2 типа может длительное время протекать бессимптомно, проблема его несвоевременной диагностики актуальна во всем мире, в том числе в экономически развитых странах. Согласно оценкам экспертов в европейских странах заболевание еще не диагностировано у 38% лиц с диабетом, на Среднем Востоке — у 53%, в Северной Америке — у 29%, в мире в целом — у 50%. Есть основания полагать, что в Украине ситуация еще сложнее, поскольку согласно официальным данным СД в нашей стране болеет около 3% населения, а среднемировой показатель достигает 8%.

В связи с длительно бессимптомным течением СД 2 типа для его своевременной диагностики необходимо проводить

активный скрининг в группах риска. Факторами риска являются: семейный анамнез (родственники первого звена с СД 2 типа), ожирение (андроидный тип), артериальная гипертензия или макрососудистые заболевания, дислипидемия, малоподвижный образ жизни, рождение ребенка с массой тела более 4 кг при рождении или с аномалиями развития и др.

Диагноз СД 2 типа может быть поставлен при наличии как минимум одного из нижеперечисленных критериев:

- гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) >6,5% или
- уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак ≥ 7 ммоль/л или
- уровень глюкозы в плазме венозной крови $\geq 11,1$ ммоль/л спустя 2 ч после нагрузки глюкозой при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы или
- случайно выявленная концентрация глюкозы в крови $\geq 11,1$ ммоль/л при наличии классических клинических симптомов СД.

Поскольку доказана высокая эффективность мероприятий по модификации образа жизни в профилактике СД 2 типа у лиц с предиабетом, важно своевременно выявлять и это состояние. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA) нарушение толерантности к глюкозе (предиабет) диагностируют при уровне глюкозы в плазме венозной крови натощак $>5,5$ ммоль/л и <7 ммоль/л, или $>7,8$ ммоль/л и $<11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой при проведении ПГТТ с 75 г глюкозы.

Современные подходы к лечению СД 2 типа основаны на представлениях о механизмах его развития. Известно, что это заболевание с многофакторным патогенезом, ключевыми звеньями которого являются инсулинорезистентность, нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и инкретиновый дефект. В начале заболевания преобладает инсулинорезистентность, сопровождаемая компенсаторной гиперинсулинемией. На этом этапе достаточно эффективными являются мероприятия по модификации образа жизни и использование препаратов, уменьшающих инсулинорезистентность, в первую очередь — метформина. Со временем под влиянием глюкозо- и липотоксичности наблюдается прогрессирующее снижение функции β -клеток и возникает необходимость в назначении препаратов, стимулирующих секрецию инсулина, а позже — и заместительной инсулинотерапии. Однако важно подчеркнуть, что инсулинорезистентность сохраняет свою роль основополагающего патофизиологического нарушения на всех этапах развития заболевания, соответственно, сохраняется целесообразность ее коррекции с помощью метформина.

Согласно большинству международных и национальных рекомендаций метформин является базовым препаратом в лечении СД 2 типа. Именно с него (при отсутствии противопоказаний) начинают лечение, по мере необходимости добавляя другие препараты. Назначение метформина целесообразно на любой стадии заболевания, если по какой-либо иной причине помимо наличия противопоказаний он не применялся ранее. Это касается и пациентов, получающих инсулин, поскольку метформин улучшает чувствительность как к эндогенному, так и экзогенному гормону и позволяет уменьшить его дозу.

Сахароснижающее действие метформина реализуется посредством нескольких механизмов: снижения продукции глюкозы клетками печени за счет угнетения глюконеогенеза и гликогенолиза, улучшения чувствительности к инсулину периферических тканей, замедления всасывания глюкозы в кишечнике посредством активации анаэробного гликолиза.

Метформин наряду с производными сульфонилмочевины является одним из наиболее мощных сахароснижающих средств. Так, при монотерапии метформином уровень гликемии натощак и после еды снижается в среднем на 2-3 ммоль/л, а уровень HbA_{1c} — на 1,5-2%.

Помимо высокой сахароснижающей активности метформин имеет ряд дополнительных клинически значимых преимуществ. Так, его применение помогает многим пациентам стабилизировать массу тела, а ведь, как известно, проблема ожирения крайне актуальна для больных СД 2 типа. Обусловлен этот эффект тем, что метформин обладает мягким анорексигенным эффектом, позволяющим соблюдать диету.

Особого внимания заслуживают кардио- и вазопротекторные свойства метформина. Известно, что метформин оказывает положительное влияние на функцию эндотелия и способен корректировать имеющуюся у больных СД 2 типа эндотелиальную дисфункцию. Метформин позитивно действует на соотношение воспалительных и противовоспалительных факторов в плазме крови, а также на ряд показателей системы гемостаза, в частности, уменьшает содержание тканевого ингибитора активатора плазминогена 1, что ведет к уменьшению протромботического потенциала крови.

Метформин является не только высокоэффективным, но и безопасным препаратом. Прежде всего, следует отметить, что на фоне приема метформина не происходит дополнительного выброса эндогенного инсулина, а только улучшается его действие, поэтому прием данного препарата ассоциируется с низким риском гипогликемии.

Лактацидоз, которого еще недавно опасались врачи, назначая метформин, в действительности крайне редко развивается при применении данного препарата. Его частота составляет примерно 1 случай на 100 тыс. пролеченных пациентов и стремится к нулю при использовании метформина с учетом противопоказаний:

- тяжелое нарушение функции почек (уровень креатинина >150 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м²);
- тяжелое нарушение функции печени (повышение уровня печеночных ферментов в 2,5-3 раза и выше);
- сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка $<40\%$);
- алкоголизм;
- состояния, сопровождающиеся дегидратацией и гипоксией (кетацидоз, инфаркт миокарда и т.д.);
- проведение радиойодконтрастных исследований.

Для минимизации гастроинтестинальных побочных эффектов, которые могут наблюдаться у части больных, важно постепенно титровать дозу метформина. Рекомендуется начинать лечение с приема 500 мг препарата 1-2 раза в сутки во время еды. Через 5-7 дней при отсутствии желудочно-кишечных

[illegible]

О.А. Будрейко, д.м.н., ст. наук. співроб. ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

Формування ускладненого перебігу ожиріння в дитячому віці

Останніми роками ожиріння стає одним із найпоширеніших неінфекційних захворювань у світі: за даними ВООЗ, на початку ХХІ сторіччя зазначене захворювання охоплювало до 30% населення планети. Особливо небезпечним є тісний зв'язок цієї патології з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та серцево-судинними захворюваннями, з якими пов'язані високі показники втрати працездатності та передчасної смертності. Майже у 60% дорослих ожиріння, яке почалося у дитячому віці, продовжує прогресувати і призводить до розвитку ускладнень, тобто характеризується тяжким перебігом, збільшеною частотою супутніх захворювань, ніж ожиріння, яке дебютувало в дорослому віці.

Зростає поширеність ожиріння і серед дитячого населення: за даними різних авторів, від 3,8 до 20% дітей страждають від надмірної маси тіла. В Україні щороку ожиріння фіксується у 18-20 тис. хворих віком 0-17 років (рис. 1, 2). Захворюваність на ожиріння та його поширеність серед дитячого населення постійно зростають, а серед підлітків за останні 7 років ці показники збільшилися майже вдвічі (Н.Б. Зелінська та співавт., 2012, 2013).

В умовах пубертату перебудова центрів нейровегетативної, ендокринної регуляції та лабільність процесів обміну можуть призвести до порушень механізмів адаптації та розвитку прогресуючого ожиріння з формуванням комплексу ускладнень. За цієї хвороби збільшується ризик розвитку патології з боку серцево-судинної, ендокринної систем, органів дихання, травлення, а також психологічних розладів. Висока медико-соціальна значущість захворювань, пов'язаних з ожирінням, що почалося у дитячому віці, зумовлює актуальність досліджень у цьому напрямі.

Наявність ожиріння вже в дитячому віці часто супроводжується інсулінорезистентністю (ІР) та компенсаторною гіперінсулінемією. Резистентність до інсуліну — стан, за якого порушено інсулін-опосередкований захват і метаболізм глюкози клітинами, що зумовлює каскад метаболічних, нейрогуморальних, гемодинамічних розладів, які саме і стають підґрунтям для формування серцево-судинних захворювань (гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця — ІХС), ЦД 2 типу.

За даними наукових досліджень у хворих на ожиріння порушується ліпідний обмін із формуванням дисліпідемії (ДЛП), які характеризуються гіпертригліцеридемією, гіперхолестеринемією, підвищеним рівнем холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ).

У механізмах формування ДЛП при ожирінні важлива роль належить ІР, порушенню продукції кортизолу, статевих і тиреоїдних гормонів, катехоламінів.

На розвиток порушень вуглеводного обміну впливає резистентність жирової тканини до дії інсуліну. Нездатність інсуліну пригнічувати окислення ліпідів призводить до вивільнення великої кількості вільних жирних кислот (ВЖК). У печінці під впливом ВЖК погіршується зв'язок інсуліну з рецепторами гепатоцитів, що призводить до гіперінсулінемії. Підвищений вміст ВЖК також активує процеси глюконеогенезу і спричиняє підвищення рівнів ХС ЛПНЩ, тригліцеридів (ТГ), що супроводжується зниженням вмісту ХС ЛПВЩ. При вивченні взаємозв'язків між окремими ліпідними співвідношеннями і проявами синдрому ІР встановлено, що абсолютні значення рівнів ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ часто не мають значення у прогностичному плані, а вивчення співвідношень ТГ/ХС ЛПНЩ, ТГ/загальний холестерин (ЗХС), ТГ/ХС ЛПВЩ дають змогу прогнозувати розвиток метаболічного синдрому (МС).

Визнано, що причини ожиріння мають комплексний і багатofакторний характер та включають метаболічні, гормональні, генетичні та психосоціологічні фактори. Докази свідчать, що численні нейроендокринні пептиди і цитокіни, які секретуються переважно в жировій тканині, відіграють роль і в короточасному, і в довготривалому енергетичному балансі, метаболізмі та запальній відповіді в людей.

Жирова тканина є ендокринним органом, який продукує ВЖК, гормони, фактори росту, адипокіни з широкою біологічною активністю.

Найважливішими з цих медіаторів є інтерлейкін 6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлин альфа (TNF α), С-реактивний білок (СРБ) та адипонектин. У пацієнтів з ожирінням збільшення рівнів ІЛ-6, СРБ, TNF α та зменшення вмісту адипонектину індукують прозапальні відповіді, які

призводять до ІР і порушення обміну ліпідів, а також до ендотеліальної дисфункції.

Адипонектин є основним адипокіном жирової тканини та єдиним адипокіном, який протидіє розвитку ожиріння. Він має інсулін-сенсibiliзуючий вплив через кілька механізмів, зокрема інгібує глюконеогенез у печінці, підвищує поглинання глюкози в адипоцитах і м'язових клітинах та має захисні серцево-судинні ефекти. Високі рівні адипонектину зворотно корельовані з ожирінням та індексом маси тіла (ІМТ); ІР; ризиком розвитку ЦД 2 типу, серцево-судинних захворювань як у дорослих, так і в дітей.

ІЛ-6 — циркулюючий багатofункціональний цитокін, який продукується багатьма типами клітин, зокрема імуніцитами, фібробластами, клітинами ендотелію та жирової тканини. Адипоцити вносять 15-30% циркулюючого рівня ІЛ-6 за відсутності гострого запалення. Виробництво ІЛ-6 жировою тканиною при ожирінні значно підвищене, його негативний вплив опосередковує ІР і збільшення ризику серцево-судинних ускладнень. ІЛ-6 інгібує трансдукцію сигналу рецептора інсуліну в гепатоцитах, збільшує рівень циркулюючих ВЖК і зменшує секрецію адипонектину, що має негативний вплив на чутливість до інсуліну. Крім того, ІЛ-6 індукує продукцію СРБ, який є незалежним головним фактором ризику серцево-судинних ускладнень.

Одним із механізмів формування ІР у дорослих є розвиток окислювального стресу (ОС), в основі якого лежить надмірне утворення активних форм кисню, азоту або недостатність антиоксидантних механізмів захисту, що обмежують їх утворення. Порушення процесів вільнорадикального окислення (ВРО) ліпідів і білків у хворих на ожиріння за одночасного пригнічення антиоксидантного захисту (АОЗ) може відігравати істотну роль у розвитку його ускладнень,



О.А. Будрейко

особливо гіпертензії, атеросклерозу, серцевої недостатності, ЦД 2 типу.

Дослідження в дорослих показали, що ОС асоціюється з ІР в пацієнтів із ризиком розвитку ЦД 2 типу ще до дебюту захворювання. Між тим, дані щодо стану про- та антиоксидантної системи в дітей, хворих на ожиріння, малочисельні й переважно стосуються досліджень процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та окремих антиоксидантів за наявності певних компонентів МС. Дослідження стану антиоксидантної системи при дитячому ожирінні свідчать переважно про пригнічення АОЗ у дітей із ожирінням за рахунок зниження як ферментних, так і неферментних компонентів, що супроводжувалося активацією ПОЛ.

Нечисленні літературні дані свідчать про збільшення протеїнового окислення у хворих на ожиріння, а вивченню цього питання в дітей присвячено поодинокі дослідження. Так, було доведено підвищення вмісту продуктів окислення білка в дітей пубертатного віку з надмірною масою тіла порівняно зі здоровими однолітками. Збільшення продуктів білкового окислення розглядається як надійний маркер окислювального ушкодження протеїнів. Карбонізовані білки (КБ) можуть сприяти дисфункції мембранозв'язаних рецепторів та ферментів і таким чином опосередковувати пошкодження і некроз клітин. В експериментальних дослідженнях було встановлено, що ожиріння супроводжується збільшенням карбонілування багатьох регулювальних білків саме жирової тканини, зокрема протеїну, який зв'язує жирні кислоти й залучений до регуляції чутливості інсуліну.

Слід відзначити, що ожиріння в дитячому та підлітковому віці істотно впливає на стан ендокринної системи.

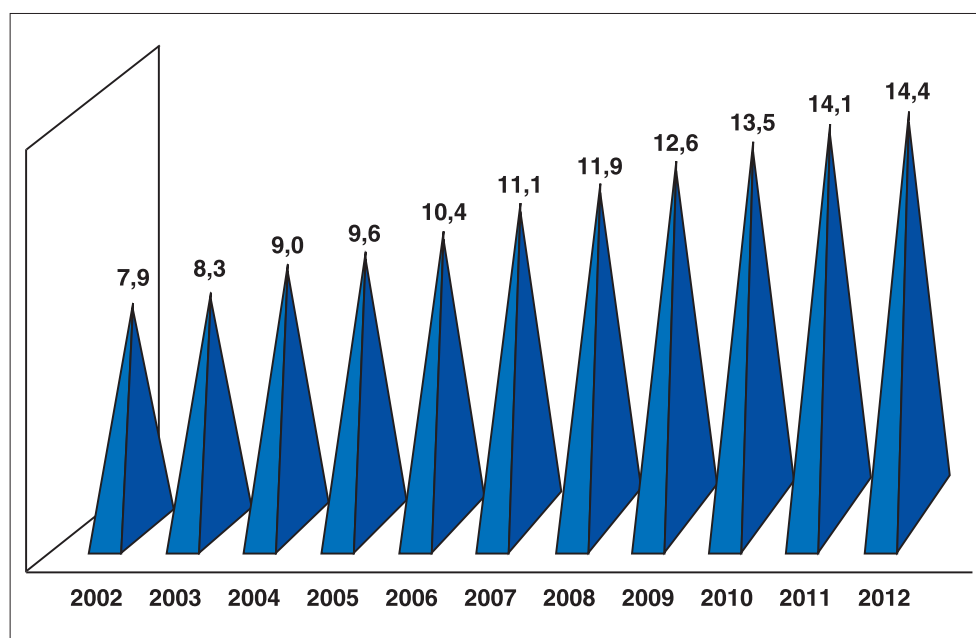


Рис. 1. Поширеність ожиріння серед дитячого населення України

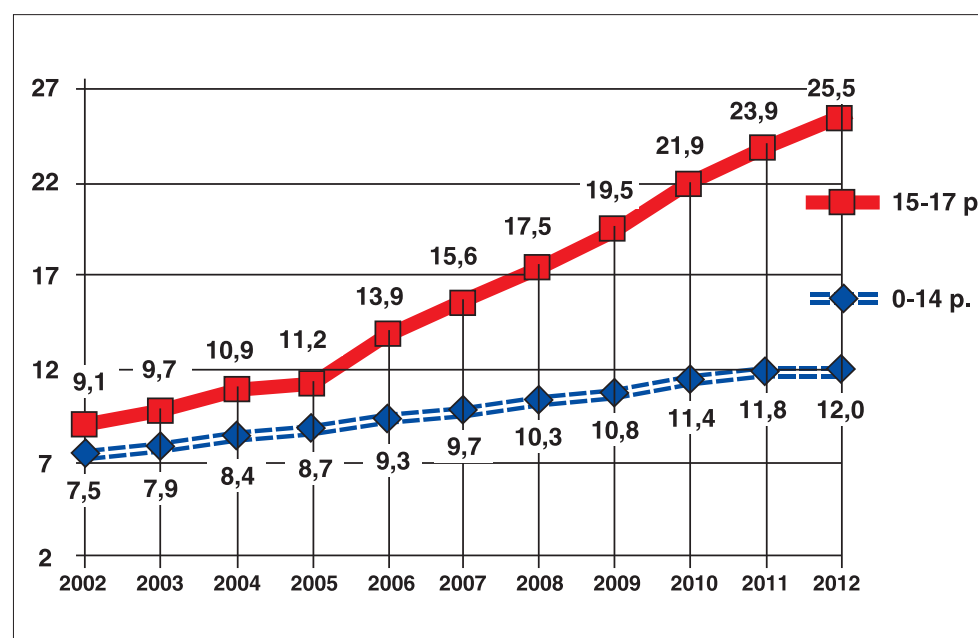


Рис. 2. Динаміка поширеності ожиріння в дітей різного віку в Україні

Початок пубертатної перебудови є закономірним процесом і починається з досягнення дитиною певного стану біологічної зрілості. Її перебіг залежить від ендогенних і екзогенних факторів, серед яких неабияку роль відіграють характер харчування, фізична активність, несприятливі фактори оточення.

Встановлено, що ожиріння є однією з причин прискорення росту у дітей. Так, у дівчат це захворювання супроводжується раннім початком статевого дозрівання. Вплив ожиріння на статеве дозрівання хлопців може бути різноспрямованим, воно може призвести як до раннього початку пубертату, так і до його затримки. Доведено існування тісного зв'язку між масою тіла та характером статевого розвитку, але це стосується переважно дівчат. Відомо, що ожиріння або, навпаки, значна втрата маси тіла справляють негативний вплив на їх репродуктивне здоров'я. Щодо хлопців існують дані, що пубертатне збільшення яєчок відбувається з досягненням певних антропометричних показників — росту 141,8 см та маси тіла 33,2 кг (В.К. Поляков, 2008).

Як дефіцит маси тіла, так і її надлишок впливають на строки пубертату і вік менархе, але ця залежність є нелінійною (И.И. Дедов и соавт., 2007; Ю.П. Богослав, 2008; С.М. BurtSolorzano, 2010). Зокрема, встановлено таку залежність співвідношення ІМТ і віку менархе: зниження віку менархе відбувається при збільшенні ІМТ у межах надмірної маси тіла та легкого ступеня ожиріння. Однак подальше зростання ІМТ, що відповідає значному ожирінню, асоційоване зі збільшенням віку менархе та високою поширеністю олігоменореї.

Під час визначення патогенетичних механізмів формування ускладненого перебігу ожиріння встановлено, що важливу роль у цьому процесі належить гіперінсулінемії, ІР та пов'язаним із нею гормональним і метаболічним порушенням. Вивченню взаємовідносин між контрінсулярними гормонами (кортизол, соматотропний гормон — СТГ, тиреоїдні гормони) та ІР присвячено багато досліджень. Науковці сформулювали гіпотезу про механізми розвитку андройдного ожиріння та синдрому ІР. Однією з причин абдомінального ожиріння є підвищення активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи зі зниженням чутливості адренокортикотропного гормону до дії кортизолу, що призводить до хронічного надлишку останнього. Встановлено, що у 66,1% підлітків із гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду має місце порушення добового ритму продукції кортизолу.

В основі гіперпродукції кортизолу певну роль відіграє генетичний фактор. Кортизол стимулює кортизонзалежну ліпопротеїнову ліпазу на капілярах жирових клітин, у результаті чого збільшується відкладення жиру, розвивається гіпертрофія жирових клітин. Кортизон, який бере участь у формуванні абдомінального ожиріння, істотно зменшує чутливість тканин до дії інсуліну. Відомі дані про дію кортизолу на пригнічення інсулінозумовленого транспорту глюкози в клітини та вплив на пострецепторну утилізацію глюкози. Гіперінсулінемія внаслідок механізму зворотного зв'язку зменшує кількість інсулінових рецепторів на мембранах клітин і посилює ІР.

Обговорюється роль інсуліну в зниженні активності 11β гідроксистероїддегідрогенази 1 типу (11β ГСД-1),

зокрема встановлено, що дефіцит 11β ГСД-1 відіграє первинну роль у патогенезі ІР і центрального ожиріння та супроводжується підвищенням рівня кортизолу в юнаків з ожирінням. При вивченні вмісту кортизолу в дорослих встановлено, що при МС не відзначено підвищення середніх показників цього гормону, однак виявлено порушення в добовій секреції кортизолу (низька амплітуда в денний час і зростання його рівня ввечері). Підвищення концентрації кортизолу у вечірні часи призводило до підсилення гормональних ефектів за відсутності підвищення середнього рівня гормону.

При визначенні зв'язку ІР з іншими контрінсулярними гормонами в дорослих, хворих на ожиріння і МС, відзначено відносну недостатність гормону росту — СТГ. Очевидно, що СТГ сприяє збільшенню м'язової маси та зменшенню маси жирової тканини за рахунок пригнічення активності ліпопротеїдліпази та стимуляції активності м'язової ліпази. Незважаючи на гіперглікемічний ефект СТГ, його недостатність характеризується вісцеральним ожирінням, ІР, дисліпопротеїдемією та раннім розвитком атеросклерозу. Причиною зниження СТГ при ожирінні може бути підвищення рівня ВЖК, які зменшують вивільнення СТГ з гіпофіза. Зниження СТГ при ожирінні сприяє підвищенню дії глюкокортикоїдів завдяки тому, що інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) пригнічує активність 11β ГСД-1 в адипоцитах. У підлітків з ожирінням доведено роль ІР і ростових факторів (СТГ та ІФР-1) у підвищенні екскреції вільного кортизолу з сечею. Таким чином, порушення співвідношення рівнів гормонів гіпофіза та наднирників сприяє перерозподілу енергетичних джерел і знижує швидкість метаболізму, що призводить до формування ожиріння та його ускладнень.

Дані про взаємозв'язок гіперінсулінемії та ІР з тиреоїдною регуляцією свідчать про те, що тиреоїдні гормони у фізіологічних концентраціях є необхідними факторами для реалізації дії інсуліну. Зокрема, при гіпотиреозі відзначається зниження реакції жирової тканини на інсулінстимульоване вживання глюкози.

Аналіз клінічних даних свідчить про підвищення частоти тиреопатій серед пацієнтів з ожирінням порівняно з відповідними показниками в загальній популяції, а функціональний стан щитовидної залози хворих характеризується певними порушеннями, серед яких найчастіше виявляється підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) та вільного трийодтироніну (ft_3). В окремих дослідженнях обговорюються зв'язки рівня тиреоїдних гормонів з ІМТ, ІР та показників деяких гормонів і адипокінів (кортизол, пролактин, статеві стероїди, лептин, адипонектин та ін.), однак дані подібних досліджень досить суперечливі, а серед хворих дитячого віку — взагалі поки що відсутні. Зокрема, серед хворих дитячого віку — взагалі поки що відсутні. Зокрема, серед хворих дитячого віку — взагалі поки що відсутні.

Питання впливу ожиріння на розвиток патології серцево-судинної системи, жирового ураження печінки, розвитку психічних порушень широко обговорюються в науковій літературі, але більшість досліджень присвячена дорослим хворим.

Дослідження, проведені в педіатрії, показали, що у 11% дітей та підлітків

з **артеріальною гіпертензією** (АГ) та ожирінням відзначається гіперінсулінемія; у 25% — порушення толерантності до глюкози; у 33% — ДЛП. У підлітків та осіб молодого віку з надмірною масою тіла та ожирінням АГ виявляється значно частіше, ніж у осіб із нормальною вагою. У цих пацієнтів у 80-85% випадків реєструється ізольована систолічна гіпертензія. При збільшенні ІМТ збільшуються середні значення систолічного та діастолічного артеріального тиску.

Встановлено також, що зі збільшенням ступеня ожиріння в дітей відзначається прогресування порушень функціонального стану серцево-судинної системи, що пов'язується з ДЛП та ІР.

За даними окремих кардіологічних досліджень, майже 60% дітей з ожирінням віком від 5 до 10 років мають один із факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Так, ІР, поєднана з гіперінсулінемією, істотно впливає на формування кардіологічних порушень при ожирінні. Відзначається також, що при збільшенні ІМТ, підвищенні рівня ліпідів і сечової кислоти в підлітків розвивається серцеве та судинне ремоделювання у вигляді збільшення товщини інтима-медіа загальних сонних артерій та розвитку гіпертрофії лівого шлуночка.

Останніми роками за допомогою низки перехресних досліджень встановлено зв'язок між резистентністю до інсуліну та субклінічною або клінічною ІХС. Натепер ідентифіковано ряд механізмів, через які погіршена чутливість до інсуліну може впливати на розвиток атеросклеротичних змін. На сьогодні існує достатньо доказів того, що гіперінсулінемія може підвищувати ризик розвитку ІХС через активацію розладів системи гемостазу. Встановлено зв'язок між ІР та одним з основних показників фібринолізу — інгібітором тканинного активатора плазміногену (ІТАП-1). Гіперінсулінемія зумовлює підвищення синтезу ІТАП-1 у гепатоцитах, адипоцитах та ендотелії судин. З іншого боку, ІР призводить до порушення фібринолізу та посилює тромбоутворення. Гіпофібриноліз підвищує ризик розвитку ІХС. При вивченні впливу оксидантного навантаження інтими на ендотеліальний транспорт ліпопротеїдів у суб-ендотелій встановлено, що збільшене сумарне окислювальне навантаження інтими відображає динамічний баланс між утворенням різних ВР, з одного боку, та ефективністю АОЗ — з іншого. ВР інтими артеріальної стінки розглядаються як продукт ендотеліальних і гладком'язових клітин. За наявності ІР знижується утворення оксиду азоту (NO), що може сприяти розвитку серцево-судинних ускладнень, опосередкованих зниженням його нормального інгібіторного впливу на проліферацію гладком'язових клітин судинного русла, адгезію тромбоцитів, вазоконстрикцію.

Зміни у стінці судини дорослої людини, як правило, є незворотними. У дітей більшість змін у серцево-судинній системі має переважно зворотний характер. ОС, який виникає в дітей з ожирінням, безпосередньо впливає на функцію ендотелію, сприяє ендотеліальній дисфункції та підтримує протизапальні, протромботичні, проліферативні та вазоконстрикторні процеси, що призводять до атеротромбозу. Відомо, що однією з причин дисфункції ендотелію є порушення біодоступності NO. Це може бути

пов'язано з продукцією супероксид-аніону, який інактивує NO.

Сьогодні не викликає сумнівів те, що ожиріння супроводжується ураженням не тільки великих судин, проявом якого є АГ, але і розвитком мікроциркуляторних порушень (МП), навіть за відсутності клінічних ознак судинної патології. За наявності гіперінсулінемії та ІР ступінь МП погіршується, але за умов оптимізації способу життя, застосування комплексу терапевтичних заходів і зниження маси тіла відзначено позитивну динаміку стану мікроциркуляції.

У дослідженнях попередніх років було встановлено наявність тісної взаємодії між лейкоцитами й ендотеліальними клітинами у процесі активації ВРО, розгортання низькоінтенсивного запалення і розвитку ендотеліальної дисфункції, що є підставою формування МП.

Не заперечуючи роль NO у підтриманні ендотеліальної вазодилатації, у наукових дослідженнях відзначається, що порушення цих процесів при ожирінні та ЦД 2 типу мають значення переважно для порушення тонусу судин великого або середнього калібру і, відповідно, розвитку АГ, тоді як у патогенезі мікроциркуляторних розладів можуть брати участь інші фактори, зокрема ендотеліальний фактор гіперполяризації (EDHF — Endothelium derived hyperpolarizing factor), що також пов'язаний із гіперінсулінемією та абдомінальним ожирінням.

Викликає занепокоєння виявлення у частини хворих дитячого та підліткового віку з ожирінням розладів **психологічного стану** та нейровегетативної системи. Встановлено, що в дітей із МС відзначаються більш високі рівні тривоги, депресії, порушень емоційно-вольової сфери та комунікативно-міжособистісних відносин, акцентуація окремих рис характеру. При вивченні нейровегетативних порушень у дітей з ожирінням встановлено, що в період статевого дозрівання у 51% таких дітей відзначається підвищення вегетативного тонусу і активності підкоркових нервових центрів; у 48% — підвищення симпатичного тонусу вегетативної нервової системи.

В інших дослідженнях у пацієнтів підліткового віку з ожирінням підтверджено перевагу у вегетативному тонусі симпатичної складової, ступінь проявів якої збільшувався при зростанні ІМТ. Доведено, що у 20% дітей з ожирінням до початку пубертату та у 38% — у пубертаті відзначається істотне напруження адаптаційних механізмів, яке проявляється у підвищенні активності підкоркових нервових центрів і надлишкової вегетативній реактивності.

На думку окремих дослідників, діти та підлітки з ожирінням та АГ відрізняються від здорових однолітків наявністю психоподібних розладів особистості, що супроводжується зниженням адаптаційних можливостей, тенденцією знижувати відкритий прояв почуттів, емоційною лабільністю, депресивністю. У підлітків із гіпоталамічним синдромом найбільш виражені інтроверсія та загальмованість поведінкових реакцій. За даними електроенцефалографії, у дітей і підлітків з ожирінням відзначаються дисоційовані зміни біоелектричної активності кори великих півкуль головного мозку, активація регуляторних механізмів уваги, що відзначається підвищенням рівня контролю та захисною поведінкою. Підвищення

Продовження на стор. 30.

О.А. Будрейко, д.м.н., ст. наук, співроб. ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

Формування ускладненого перебігу ожиріння в дитячому віці

Продовження. Початок на стор. 28.

активності лобної та тім'яної доли кори великих півкуль свідчить про активацію таких когнітивних процесів, як пам'ять і увага, а також супроводжується накопиченням негативного емоційного компонента.

Дослідники відзначають, що ожиріння в дитячому віці тягне за собою низку психологічних і соціальних ускладнень, до яких насамперед відносять формування психологічного стресу, низьку самооцінку, невдоволення тілом, депресію, появу суїцидальних думок, втрату контролю над харчуванням, нездорову та екстремальну поведінку щодо контролю маси тіла, порушення соціальних зв'язків, стигми ожиріння та зниження якості життя, пов'язаної зі здоров'ям.

У роботі французьких дослідників психопатологія була виявлена у 40,6% обстежених, переважно спостерігалися тривожні розлади. Показано, що ступінь ожиріння в дітей та їх батьків не мав кореляції з частотою психічних порушень. Встановлено, що психологічні порушення були більш вираженими в тих дітей, батьки яких також були тривожними. Відзначалися також низькі показники фізичної самооцінки в дітей з ожирінням, що корелювали з рівнем показника депресії; результати не виявили співвідношення між самооцінкою та віком або ІМТ обстежених. Подібних висновків щодо ролі незадоволення тілом у формуванні психопатології дійшли й інші (корейські) дослідники. Вони встановили, що діти з ожирінням виявляли більшу незадоволеність тілом і нижчу самооцінку, ніж їх однолітки з нормальною або надмірною масою тіла. Ті діти з ожирінням, які були незадоволені тілом, мали гіршу самооцінку та більш високий рівень депресивних симптомів, ніж діти з ожирінням, які позитивно ставилися до свого тіла. Отже, незадоволення тілом опосередковує зв'язок між ожирінням і самооцінкою.

Показано також тісний зв'язок між ожирінням і синдромом гіперактивності з дефіцитом уваги в дітей та підлітків. Встановлено, що серед дітей з ожирінням прояви синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги реєструвалися вірогідно частіше (7,0%), ніж серед дітей із нормальною (3,5%) або надмірною масою тіла (4,9%).

При вивченні зв'язків МС із психологічними характеристиками встановлено, що депресія, гнів і ворожість прогнозують ризик МС, а шкідливі звички та гіпоталамічна дисрегуляція можуть становити шляхи реалізації цих зв'язків. Обмеженість даних не дозволяє зробити остаточні висновки, тому проблема потребує подальшого розроблення.

Важливим соціально-психологічним аспектом надмірної маси тіла та ожиріння в дітей та підлітків виступає ризик віктимізації хворих. Віктимізацією називають процес перетворення людини на жертву агресивних дій. Феноменологія віктимізації може набувати як відкритих форм агресивного ставлення (фізична та вербальна агресія), так і прихованих, непрямих проявів (реляційна агресія), коли жертви стають об'єктом пліток, вилучаються зі спілкування,

позбавляються уваги та дружби. Надмірна вага та ожиріння, пов'язані з помітними відмінностями в зовнішньому вигляді, можуть провокувати віктимізацію у вигляді різних форм переслідувань, знущань, проявів зневаги, адже для однолітків такі діти виглядають як неспроможні та небажані.

Останніми десятиліттями все більше дослідників звертають увагу на зростання **патології печінки** при ожирінні в дорослих. Доведено, що ожиріння, ЦД 2 типу, ДЛП, гіпертензія, ІР асоційовані з жировою дистрофією печінки.

На сьогодні відомо, що ураження печінки при ожирінні відбувається головним чином за типом неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), за якої більше 5% маси органа становить жир, який накопичується в гепатоцитах у вигляді ТГ. На сучасному етапі проблема цього стану стає дедалі актуальнішою, що зумовлено зростанням захворюваності на ожиріння серед дорослих і дітей, відсутністю чітких рекомендацій з діагностики, лікування та визначення чинників ризику початку та прогресування НАЖХП. Поширеність цієї патології в різних країнах Європи становить 10-24% в загальній популяції населення і 57-74% — серед людей з ожирінням. У підлітків НАЖХП більш поширена серед юнаків з ожирінням, ніж у дівчат з цією ж хворобою (44% і 7% відповідно). Є повідомлення про випадки НАЖХП, що виявляються в молодому віці — у 10-20 років. Так, у країнах Європи ця патологія виявляється у 2,6% дітей загальної популяції, тоді як серед дітей із надмірною масою тіла — у 22,5-52,8%.

При ожирінні виділяють послідовні етапи ураження печінки (стеатоз, стеатогепатит, стеатоз, стеатоз, стеатоз, стеатоз), які проявляються у формі НАЖХП. Одним із вагомих механізмів, що сприяють розвитку НАЖХП, є ОС. Накопичення жирів у печінці внаслідок надлишкового надходження ВЖК достатньо для того, щоб стати тригером каскаду ВРО. Продукти ВРО здатні пошкоджувати мембрани гепатоцитів, активізовувати зірчасті клітини печінки з подальшим розвитком запалення та фіброзу.

Для постановки діагнозу стеатозу та фіброзу печінки потрібна біопсія, яка є інвазивною процедурою та не дає можливості простежити за процесом фіброзування в динаміці. Жоден із сучасних лабораторних методів дослідження не дозволяє виділити групу ризику щодо прогресування стеатозу та фіброзу печінки. Розроблення нових методів діагностики стеатозу печінки дозволило б контролювати прогресування захворювання та ефективність лікування. Саме тому останнім часом увагу дослідників привернуто до вирішення цієї проблеми, активно ведеться пошук нових і вдосконалення неінвазивних методів діагностики стеатозу та фіброзу печінки, що вже існують.

Серед них найбільш вивченими маркерами є компоненти екстрацелюлярного матриксу, колаген різних типів, матриксні металопротеїнази та їх тканинний інгібітор, трансформуючий фактор росту β . Під час розвитку стеатозу в печінці накопичується різний колаген (тип I, III, IV, V, VI), і продукти їх розпаду з'являються

в сироватці крові. Діагностичну перевагу має колаген IV типу, що є компонентом базальної мембрани, тому що підвищення його рівня пов'язане зі зростанням фіброзних депозитів у базальній мембрані. Також він відображає активність хвороби, відіграє важливу роль у регенерації лобулярної структури. Це робить колаген IV типу чутливим діагностичним маркером початкових стадій стеатозу печінки. У зарубіжних і вітчизняних джерелах зустрічаються відомості про фібрoneктин як показник проліферативних процесів і фіброзотворення. Фібрoneктин виконує функцію інтегрування: служить загальною адгезивною молекулою, стимулює проліферацію, бере участь у запальних і репаративних процесах, регулює фагоцитарну активність. Тобто фібрoneктин також може використовуватися для діагностики стеатозу печінки на початкових етапах його розвитку.

Таким чином, численні метаболічні порушення в умовах надлишку жирової тканини зумовлюють неминучість і різноспрямованість ураження органів і систем у хворих на ожиріння, навіть у молодих осіб. Тому вивчення частоти та характеру порушення органів і систем при ожирінні в дітей та підлітків є актуальною проблемою. Особливу увагу дослідників привертає проблема формування МС у дитячому віці.

МС визначається як кластер клініко-метаболічних порушень і включає підвищений артеріальний тиск — АГ, атерогенну ДЛП (підвищення рівня ТГ і зниження вмісту ХС ЛПВЩ), високий рівень глюкози натще (або інші порушення толерантності до глюкози) та абдомінальне ожиріння. Хоча проблема МС у дітей стає все більш актуальною, зважаючи на поширеність ожиріння, досі немає «золотого» стандарту його визначення в педіатричній популяції.

У Консенсусі IDF щодо діагностики і лікування МС у дитячому віці (2006) зроблено спробу об'єднати критерії МС для дітей та підлітків, між тим це стосується тільки дітей, старших 10 років. Проте багато дослідників відзначають труднощі в дотриманні цих рекомендацій, тому що такий підхід обмежує діагностику МС у дітей з ожирінням у віці до 10 років, тимчасом як у молодшій віковій групі також можуть спостерігатися ускладнення ожиріння. Крім того, на думку науковців, порогові значення тригліцеридемії, запропоновані IDF ($>1,7$ ммоль/л), зустрічаються досить рідко. Між тим, нагальним завданням є раннє виявлення дітей з ожирінням з підвищеним ризиком розвитку МС і пов'язаних із ним ускладнень через

необхідність попередження їх прогресування в дорослому віці.

Багаторічні епідеміологічні дослідження стану здоров'я школярів показали вищу патологічну ураженість дітей з ожирінням порівняно з особами відповідного віку з нормальною масою тіла (рис. 3).

За результатами комплексного обстеження 240 хворих 7-18 років з ожирінням в умовах відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» було виявлено значну поширеність мікроциркуляторних розладів (74,1%) і АГ (36,4%) з помітною перевагою у хлопців (45,7% проти 20,8% у дівчат), цереброваскулярних і психопатологічних порушень (від 25,8 до 52,5% у різних групах хворих), диспепсії та гепатопатії (у 60,2% та 43,8% відповідно). У дітей з ожирінням виявлено порушення соматостатевого розвитку у вигляді збільшення частоти прискореного росту (12,3%) та інвертованого пубертату (у 11,9%) незалежно від статі, доведено значущість високорослості (як маркера зниженої чутливості до інсуліну), особливо в ранньому пубертатному віці (Г.В. Косовцова, 2013).

З метою вдосконалення профілактики ускладненого перебігу ожиріння в дітей та підлітків шляхом уточнення соціально-психологічних, гормонально-метаболічних та імунологічних факторів ризику було проведено аналіз біохімічних, гормональних та імунологічних показників і доведено, що ожиріння вже в дитячому віці супроводжується їх патологічними змінами, тісно пов'язаними з ІР, яка й зумовлює значною мірою формування судинних розладів, ураження ЦНС і гепатобіліарної системи.

У хворих на ожиріння дитячого віку встановлено зниження інсуліночутливості протягом пубертату та гіперфункції β -клітин (за даними комп'ютерної моделі НОМА Calculator v2.2.), яка за наявності ІР значно перевищує контрольні показники незалежно від ступеня статевої зрілості. Усе це сприяє виснаженню інсуліносекреції в дітей і підлітків з ожирінням та створює передумови для формування значущих порушень вуглеводного обміну в подальшому.

Встановлено, що у 59,0% хворих на ожиріння виявляються патологічні відхилення показників ліпідного спектра крові, частота яких не залежить від ступеня ожиріння та статі, але підвищується в період раннього пубертату (до 73%) та зростає зі збільшенням тривалості ожиріння (від 47 до 76%). У структурі ДЛП у дітей з ожирінням домінують зниження рівня ХС ЛПВЩ (91%, більшою мірою

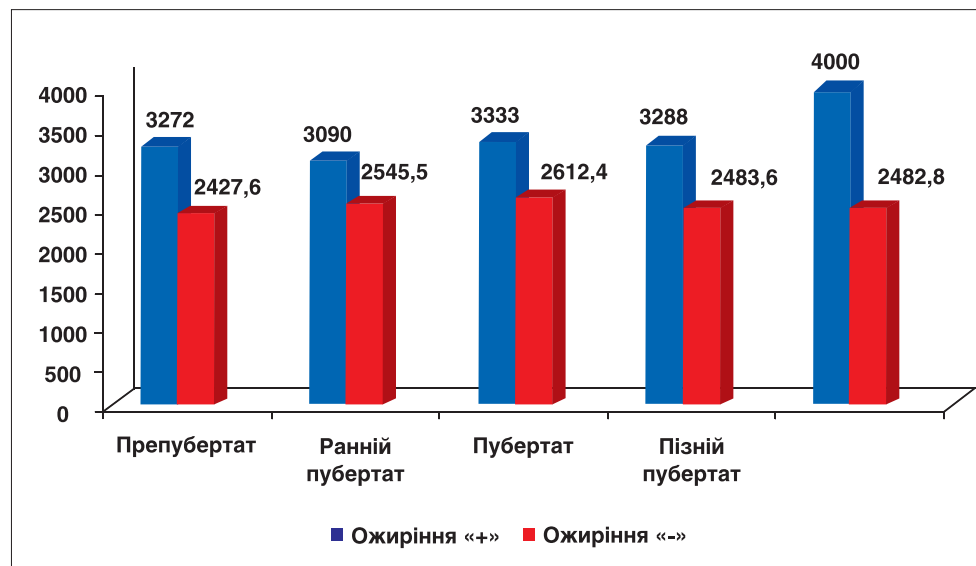


Рис. 3. Патологічна ураженість школярів залежно від стадії пубертату та наявності ожиріння (Г.М. Даниленко та співавт., 2010-2013, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків)

у хлопців, ніж у дівчат), підвищення вмісту ЗХС (36,6%), ХС ЛПНЩ (44,8%) та підвищення так званого холестерину не-ЛПВЩ (25,5%), а гіпертригліцеридемія виявлялася значно рідше (11,5%) і здебільшого була характерна для хлопців.

Доведено, що ожиріння в дітей і підлітків супроводжується ОС, характерним проявом якого було накопичення в крові хворих первинних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів (ДК). Виявлено особливості ВРО у хворих на ожиріння дитячого та підліткового віку – підвищення співвідношення рівнів ДК та ТБК-реактивних речовин разом зі зменшенням співвідношення рівня шифових основ і ТБК-реактивних речовин, а також зниження вмісту КБ, що може відображати посилення катаболізму карбонільних продуктів ВРО ліпідів і протеїнів у цій віковій групі хворих.

У дітей та підлітків з ожирінням доведено порушення в системі АОЗ у вигляді зниження потужності ферментативної системи його першої ланки, у першу чергу супероксиддисмутази (СОД), а при збільшенні ступеня ожиріння та глутатіонпероксидази (ГПО) – на фоні збереження загальної АОЗ. За наявності ІР виявлено активацію АОЗ переважно за рахунок підвищення вмісту СОД і мелатоніну. Рівень добової екскреції мелатоніну (як одного з факторів АОЗ у хворих на ожиріння) достовірно перевищував контрольні значення з деякими відмінностями залежно від статі: продукція мелатоніну збільшувалася (переважно у хлопців) протягом усього періоду статевого дозрівання, але вірогідно зменшувалася у пізньому пубертаті за наявності ІР та ознак гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду; у дівчат з ожирінням гіперпродукція мелатоніну спостерігалася лише при зниженні чутливості до інсуліну та в пізньому пубертатному віці.

Встановлено, що в дітей і підлітків з ожирінням найбільш суттєві імунітетні порушення представлені зниженням кількості CD3+, CD4+ лімфоцитів, дисбалансом у складі імунорегуляторних субпопуляцій, підвищенням кількості HLA-DR+ клітин, інтенсивності апоптозу, зниженням функціональної активності клітин, що фагоцитують на фоні активації кисень-залежних процесів фагоцитозу. При цьому на відміну від дітей без ожиріння, для яких характерним є порушення однієї ланки імунітету, у дітей, хворих на ожиріння, спостерігалися одночасні зміни кількох ланок. Виявлені зміни імунореактивності можуть розглядатись як підґрунтя для виникнення та підтримання низькоінтенсивного системного запалення, тісно пов'язаного з порушеннями вуглеводно-жирового обміну.

За результатами аналізу продукції цитокінів, у 81,3% дітей відзначалося збільшення вмісту СРБ, у тому числі у 31,2% його рівень перевищував 3 мг/л. Встановлено підвищення показників й інших цитокінів із прозапальною дією – IL-6, TNFα, IL-1β, IL-2, фактора росту ендотелію судин (VEGF). Крім того, встановлено зниження рівня адипонектину та IL-4 поряд із різноспрямованими змінами концентрацій IL-10 та трансформуючого фактора росту β1 (TGFβ1). У 16,9% дітей спостерігалися 3 маркери кардіометаболічного ризику – високі рівні IL-6, СРБ і знижений адипонектин. Отримані дані свідчать

про наявність істотного запального навантаження та певного дисбалансу цитокінів Th1/Th2 разом із високим ризиком формування ІР та розвитком кардіометаболічних порушень у дітей із надмірною масою тіла, що, у свою чергу, може сприяти формуванню ускладнень, пов'язаних з ожирінням.

Доведено, що порушення мікроциркуляції в дітей із зазначеною патологією формуються на фоні суттєвого дисбалансу маркерів запалення, найбільш значущими негативними предикторами їх розвитку є чоловіча стать, підлітковий вік, а також підвищення вмісту СРБ, TNFα, IL-2, VEGF, зниження рівнів TGF β1, ХС ЛПВЩ, адипонектину. Поряд з цим погіршення мікроциркуляції супроводжувалося зниженням АОЗ, насамперед за рахунок СОД і меншою мірою – ГПО.

Встановлено тісний зв'язок формування тривожно-депресивних розладів з активацією симпатоадреналової системи (за рахунок підвищення продукції норадреналіну, дофаміну та ДОФА), а також зі зниженням активності АОЗ у вигляді зменшення показників загальної антиоксидантної активності (ЗАОА) і СОД у хворих із субдепресією та клінічно вираженою депресією, значний рівень якої супроводжувався підвищенням вмісту ГПО з одночасним зниженням показників ЗАОА, що може відображати поступове виснаження системи АОЗ при прогресуванні психопатології.

На основі загальноклінічного обстеження та вивчення неінвазивних маркерів фіброгенезу печінки ранні ознаки стеатогепатозу було виявлено у 46,4%, початкові етапи формування фіброзу печінки – у 34,6% дітей і підлітків з ожирінням. У осіб з ІР фіброз печінки виявлявся вдвічі частіше (68,8%), ніж у хворих без ІР (31,1%, $p < 0,001$), що підтверджує патогенетичну роль ІР у прогресуванні жирової хвороби печінки. Отримані результати свідчать, що процес ремоделювання печінкової тканини має місце при ожирінні будь-якого ступеня, а його вираженість може бути пов'язана з наявністю ІР, імовірно, через формування пов'язаних із нею ДЛП атерогенної спрямованості, які більшою мірою проявлялися у хворих на ожиріння з гепатопатією на фоні ІР.

Аналіз проявів МС серед обстежених з ожирінням (Н.В. Шляхова та співавт., 2014) показав, що у третини хворих дитячого віку виявляють ознаки МС, однак частота виявлення його окремих критеріїв залежить як від віку, так і від статі

дитини. Показано, що для діагностики МС у дітей і підлітків слід використовувати такі із запропонованих IDF його критеріїв діагностики, як абдомінальне ожиріння, АГ та атерогенну ДЛП (з діагностикою їх відхилень від норми відповідно віку та статі), проте як порушення вуглеводного обміну доцільно враховувати наявність ІР, а не порушення толерантності до глюкози, як стану, що в дитячому віці виявляється досить рідко.

За допомогою методу логістичної регресії встановлено, що найбільш вірогідними факторами тяжкого перебігу ожиріння в дітей і підлітків із формуванням більш ніж одного ускладнення є ІР та низька маса тіла (<2700 г) при народженні.

Факторами ризику АГ як найбільш небезпечного ускладнення ожиріння виявились ІР та високий ступінь статевої зрілості, а також чоловіча стать. Факторами ризику серцево-судинних ускладнень в цілому серед хворих на ожиріння стали гіпоталамічне ожиріння та наявність атерогенно спрямованих ДЛП.

Факторами ризику формування ураження печінки (початкові прояви стеатогепатозу за даними УЗД, неінвазивних маркерів фіброзу) у дітей і підлітків з ожирінням є рання поява надмірної маси тіла, значний ступінь ожиріння та значні порушення ліпідного обміну, а саме гіпертригліцеридемія та зниження рівня ХС ЛПВЩ, що є станами, тісно пов'язаними зі зниженням чутливості до інсуліну.

Для формування психічних розладів, а саме депресивних і тривожних станів, найважливішими факторами ризику виявились жіноча стать, дефінітивні стадії пубертату та значний ступінь ожиріння, а найменший ризик цього ускладнення мали хворі препубертатного та раннього пубертатного віку.

Таким чином, найбільш значущими факторами ризику ускладненого перебігу ожиріння в дітей і підлітків є пізній пубертатний вік, наявність ІР і ДЛП, а також низька маса тіла при народженні та рання поява ожиріння, що зумовлює більшу тривалість відповідних метаболічних порушень.

Хворі, що мають такі несприятливі фактори, повинні перебувати під ретельним наглядом лікаря та проходити комплексне обстеження у спеціалізованих медичних закладах не рідше, ніж 1 раз на 6 міс, із метою своєчасного призначення необхідної патогенетичної терапії.

Література

1. Аверьянов А.П. Ожирение у детей и подростков: Клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.П. Аверьянов. – Саратов, 2009. – 39 с.
2. Білоусов Ю.В. Гепатобіліарна патологія при ожирінні у дітей [Текст] / Ю.В. Білоусов, О.Ю. Білоусова // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2009. – Т. 71. – № 4. – С. 13-15.
3. Болотова Н.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с ожирением [Текст] / Н.В. Болотова // Педіатрія. – 2006. – № 4. – С. 11-15.
4. Будрейко О.А. Вікові та статеві особливості виявів метаболічного синдрому в дітей та підлітків / О.А. Будрейко, Н.В. Шляхова // Український журнал дитячої ендокринології. – 2014. – № 2 (10). – С. 14-20.
5. Великанова Л.И. Особенности стероидогенеза и метаболизма кортизола у юношей с ожирением [Текст] / Л.И. Великанова [и др.] // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – № 2 (20). – С. 17-21.
6. Довідник дитячої ендокринології за 2012 р. [Текст] / Під ред. Н.Б. Зелінської. – К.: Центр медичної статистики МОЗ України, 2013. – 102 с. – С. 2.
7. Оуд Е.А. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения [Текст] / Е.А. Оуд, О.В. Бородин, А.В. Тимофеев // Фарматека. – 2006. – № 8 (71). – С. 10-11.
8. Павлов Ч.С. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста [Текст] / Ч.С. Павлов, М.М. Котович // Клин. мед. – 2007. – № 9. – С. 72-77.
9. Петрова Е.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у подростков и лиц молодого возраста с ожирением и другими метаболическими факторами риска [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Петрова. – М., 2008. – 152 с.
10. Строев Ю.И. Ожирение у подростков [Текст] / Ю.И. Строев [и др.]. – СПб: ЭЛБИС-СПб, 2003. – 216 с. – С. 11.
11. Чуелов С.Б. Сыровоточные маркеры фиброза печени у детей: диагностическое и прогностическое значение [Текст] / С.Б. Чуелов, А.Л. Россина, Т.В. Чердынченко // Педіатрія. – 2008. – № 6. – С. 67-73.
12. Ambrosi B. Relationship of thyroid function with body mass index and insulin-resistance in euthyroid obese subjects / B. Ambrosi [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2010. – № 33 (9). – P. 640-643.
13. Bastemir M. Impact of insulin sensitivity in relationship with prolactin and thyroid stimulating hormone / M. Bastemir, F. Akin, R. Emral, E. Alkis. // Exp Clin Endocrinol. Diabetes. – 2007. – № 115 (4). – P. 257-260.
14. Burt Solorzano C.M. Obesity and the pubertal transition in girls and boys [Text] / C.M. BurtSolorzano, C.R. McCartney // Reproduction. – 2010. – Vol. 140, № 3. – P. 339-410.
15. Cortese S. Depressive symptoms and low self-esteem in obese children and adolescents [Text] / S. Cortese [et al.] // Minerva Pediatrica. – 2005. – Vol. 57, N2. – P. 65-72.
16. Czernichow S. Microvascular dysfunction in healthy insulin-sensitive overweight individuals [Text] / S. Czernichow [et al.] // J. Hypertens. – 2010. – Vol. 28. – № 2. – P. 325-332.
17. Das S.K. Genesis of hepatic fibrosis and its biochemical markers [Text] / S.K. Das, D.M. Vasudevan // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2008. – № 4 (68). – P. 260-269.
18. De Pergola G. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women / De Pergola G. [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). – 2007. – № 67 (2). – P. 265-269.
19. Dimitrion T. Adrenocortical activity in healthy children is associated with fat mass [Text] / T. Dimitrion, C. Maser-Gluth, T. Remer // Am. J. Clin Nutr. – 2003. – Vol. 77. – P. 731-736.
20. Erhart M. Examining the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and overweight in children and adolescents obesity [Text] / M. Erhart [et al.] // Eur Child Adolesc Psychiatry. – 2012. – Vol. 21 (1). – P. 39-49.
21. Garnerone L. Thyroid function and obesity [Text] / L. Garnerone, L. Iorio, R. Zelaschi [et al.] // Minerva Med. – 2010. – Vol. 101 (5), № 10. – P. 363-370.
22. Jeffery A.N. Adiponectin in childhood [Text] / A.N. Jeffery [et al.] // Int J Pediatr. – 2008. – № 3. – P. 130-140.
23. Matsuzawa Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. Best Practice and Research [Text] / Y. Matsuzawa // Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2005. – № 19. – P. 637-647.
24. Mohn A. Increased oxidative stress in prepubertal severely obese children: effect of a dietary restriction-Weight loss program [Text] / A. Mohn // J. Clin Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, № 5. – P. 2653-2658.
25. Oliver S.R. Increased oxidative stress and altered substrate metabolism in obese children [Text] / S.R. Oliver // J. Pediatr. – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. 436-444.
26. Panagopoulou P. Adiponectin and insulin resistance in childhood obesity [Text] / P. Panagopoulou // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2008. – № 47. – P. 356-362.
27. Phillips B.A. Psychosocial Functioning in Children and Adolescents with Extreme Obesity [Text] / B.A. Phillips [et al.] // J Clin Psychol Med Settings. – 2012. – Vol. 55. – P. 1290-1298.
28. Reinehr T. Obesity and thyroid function [Text] / T. Reinehr // Mol. Cell. Endocrinol. – 2010. – Vol. 316 (2), № 25. – P. 165-171.

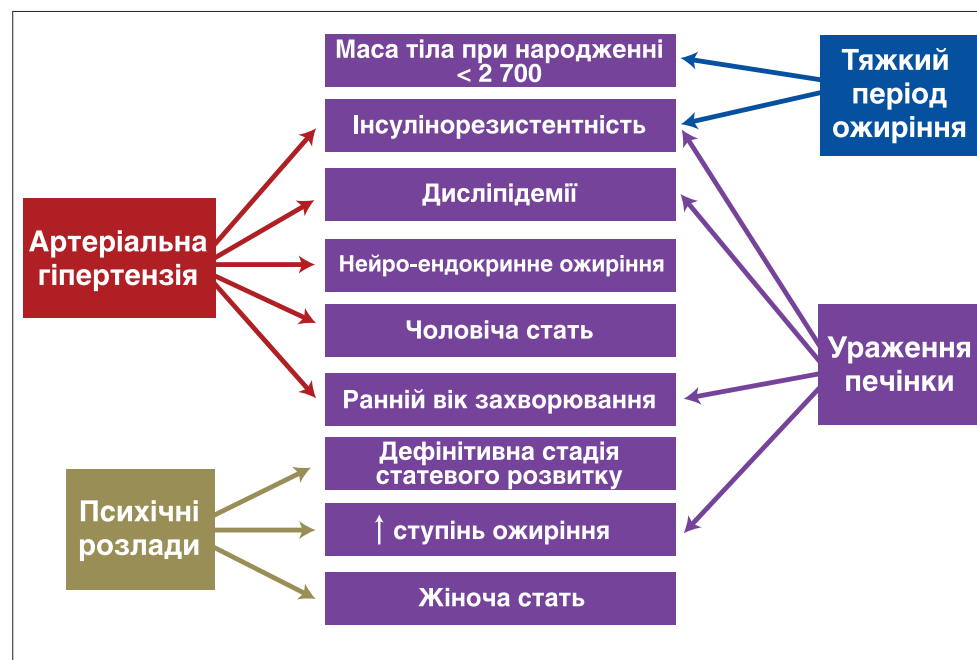


Рис. 4. Фактори ризику формування ускладненого перебігу ожиріння в дітей



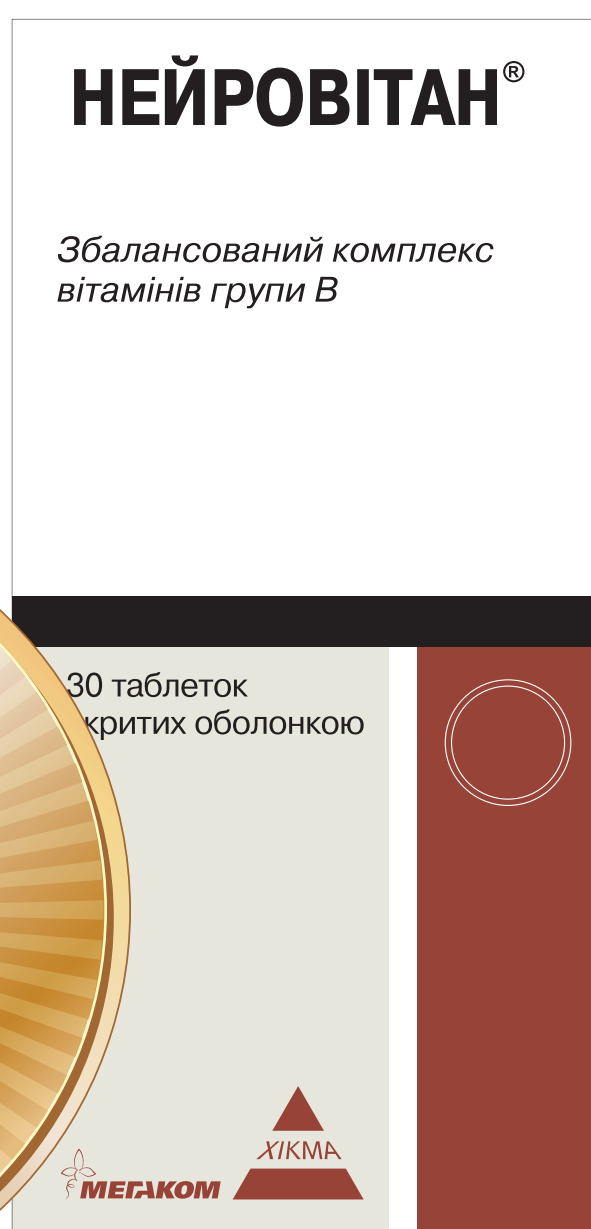
НЕЙРОВІТАН

посів перше місце в рейтингу 2014 року
в номінації

«Вітаміни для нервів»

з переможним статусом

«Абсолютний Фаворит Успіху»



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Нейровітан.

Склад: 1 таблетка містить октотіаміну 25 мг, рибофлавіну 2,5 мг, піридоксину гідро хлориду 40 мг, ціанокобаламіну 0,25 мг. Фармакотерапевтична група. Комплекси вітамінів групи В без добавок. Код АТС А11Е А. Показання для застосування. Лікування захворювань нервової системи: неврити, поліневрити, діабетичні неврити, невралгія, ішіалгія, міжреберна невралгія, невралгія трійчастого нерва, парестезія, периферичні нейропаралічі, параліч лицьового нерва, люмбаго, артралгія та міалгія. Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років. Дорослим та дітям старше 14 років призначають від 1 до 4 таблеток на добу. Дітям віком 3 - 7 років призначають 1 таблетку на добу, віком 8 - 14 років - від 1 до 3 таблеток на добу. Вагітним призначають 1 таблетку на добу. В післяпологовий період, період годування груддю - від 1 до 2 таблеток на добу. Курс лікування - 2 - 4 тижні. Побічна дія. Можливі диспепсичні розлади, алергічні реакції у вигляді дерматиту при підвищеній чутливості до вітамінів групи В. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Дитячий вік до 3 років.

Р.п.: №UA/7433/01/01.



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, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Роль витаминов группы В в лечении диабетической нейропатии

Одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета (СД) является диабетическая нейропатия (ДН), которая, по данным эпидемиологических исследований, отмечается у 15-80% больных. ДН может приводить к развитию синдрома диабетической стопы, появлению выраженного болевого синдрома, резкому снижению качества жизни пациентов и сокращению ее продолжительности. Поэтому эффективная профилактика и лечение ДН являются одним из наиболее актуальных вопросов современной диабетологии.

Основные направления лечения ДН

В лечении ДН можно выделить три основных направления: этиотропное, патогенетическое и симптоматическое.

Этиотропная терапия подразумевает воздействие на основную пусковую фактор развития всех диабетических осложнений — гипергликемию, а также на другие модифицируемые факторы риска, усугубляющие негативное влияние повышенного уровня глюкозы крови на органы-мишени (дислипидемия, артериальная гипертензия, курение и т.д.). Эффективность сахароснижающей терапии в отношении снижения риска развития и прогрессирования нейропатии была убедительно показана в ряде масштабных исследований (DCCT, UKPDS и др.), однако оказалось, что даже очень строгий контроль гликемии и других факторов риска не может полностью нивелировать этот риск. Вероятно, это связано с феноменом метаболической памяти, которая может сохраняться на протяжении нескольких лет. Кроме того, в рутинной клинической практике длительная устойчивая компенсация углеводного обмена достигается у относительно небольшого числа пациентов.

Именно поэтому важное место в лечении ДН занимают патогенетические средства, позволяющие затормозить патофизиологические процессы, ранее запущенные гипергликемией.

Симптоматическая терапия направлена, прежде всего, на купирование хронической нейропатической боли.

Патогенез и патогенетическая терапия ДН

Для адекватного выбора патогенетической терапии каждый врач должен иметь представление о механизмах развития этого диабетического осложнения. Напомним, что в основе развития ДН лежит хроническая гипергликемия, которая запускает целый каскад метаболических нарушений, повреждающих как сами нейроны, так и эндоневральные кровеносные сосуды с развитием микроангиопатии *vasa nervorum*.

Прежде всего, вследствие накопления глюкозы внутри клетки запускаются альтернативные пути ее метаболизма, особенно полиолового. Это сопровождается значительным повышением синтеза сорбитола под действием альдозоредуктазы и накоплением образующейся из него фруктозы, не способных преодолеть клеточную мембрану. В результате происходит повреждение клеток за счет внутриклеточной гиперосмолярности и связанной с ней гипергидратации. Ситуация усугубляется тем, что у больных СД не эффективен резервный пентозофосфатный путь утилизации глюкозы из-за функциональной неполноценности транскетолазы.

Важную роль в патогенезе ДН играет также оксидантный стресс. Обычно в организме окислительные и антиоксидантные процессы сбалансированы, поэтому постоянно образующиеся свободные радикалы нейтрализуются. У больных СД

это равновесие сдвигается в сторону избыточной продукции свободных радикалов при ослабленной функции антиоксидантных защитных механизмов. Из-за реакций с ненасыщенными соединениями свободные радикалы нарушают структуру ферментных белков, липидов клеточных мембран и ДНК.

Еще одним важным механизмом в развитии ДН является неферментное гликирование. Новейшие исследования выявили накопление конечных продуктов избыточного гликирования и нарушение их взаимодействия с рецепторами на поверхности клетки уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе.

В качестве еще одного из механизмов развития ДН рассматривается дефицит эндогенных факторов роста нервной ткани.

Дискутабельно патогенетическое значение иммунологических процессов в формировании ДН, однако у пациентов с СД нередко выявляют специфические нейротропные антитела.

Из имеющихся сегодня средств патогенетической терапии нейропатии наиболее обоснованными и имеющими доказательную базу являются α -липоевая кислота (мощный антиоксидант) и витамины группы В, роль которых в лечении ДН рассмотрим ниже.

Роль витаминов группы В

Витамины группы В являются важным компонентом патогенетической и симптоматической терапии ДН. Хорошо известны физиологические функции этих витаминов в нервной ткани, в то же время установлено значительное повышение распространенности их дефицита у больных СД.

Так, витамин В₁ (тиамин) принимает активное участие во многих этапах метаболизма нервной ткани, прежде всего в пентозофосфатном пути окисления глюкозы. При поступлении тиамин в клетку активность транскетолазы, ослабленная при СД, возрастает в несколько раз, что обеспечивает утилизацию промежуточных продуктов гликолиза в пентозофосфатном цикле. Кроме того, фосфоэфир тиамин и сам тиамин модулируют медиаторную функцию ацетилхолина. Тиаминпирозин фосфат включается в натриевые нейрональные каналы нервных стволов и предположительно принимает участие в контроле скорости проведения возбуждения по нервному волокну. Установлена способность высоких концентраций тиамин блокировать гликирование белка. Также тиамин вмешивается в ноцицептивные процессы в спинном мозге и уменьшает болевые ощущения, на чем основано его анальгетическое действие.

Витамин В₂ (рибофлавин) входит в состав многочисленных окислительно-восстановительных ферментов. Он принимает участие в тканевом дыхании, синтезе аденозинтрифосфата и других процессах энергообеспечения клетки, проявляет антиоксидантные свойства.

Витамин В₆ (пиридоксин) является кофактором более чем для 100 ферментов, влияет на структуру и функцию нервной ткани, в первую очередь благодаря способности регулировать метаболизм аминокислот, обеспечивая таким образом нормализацию белкового обмена и препятствуя накоплению избыточного количества нейротоксичного аммиака. Витамин В₆ также принимает участие в синтезе нейромедиаторов — катехоламинов, гистамина и γ -аминомасляной кислоты.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) выполняет анаболическую функцию, улучшая трофику периферических нервов и способствуя восстановлению структуры миелиновой оболочки.

Витамины группы В в течение многих лет широко применяются в неврологии, однако активно изучать их эффективность в лечении ДН в рамках контролируемых клинических исследований начали не так давно. В одном из таких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний приняли участие 75 пациентов с СД 2 типа, которых разделили на три группы для приема витаминов и микроэлементов в разных схемах или плацебо в течение 4 мес:

- группа MV: цинк (20 мг), магний (250 мг), витамины С (200 мг) и Е (100 мг);
- группа MVB: вышеперечисленные витамины и микроэлементы плюс витамин В₁ (10 мг), В₂ (10 мг), В₆ (10 мг), биотин (200 мкг), В₁₂ (10 мг) и фолиевая кислота (1 мг);
- группа Р: плацебо.

Завершили исследование 67 пациентов. Выраженность симптомов нейропатии, которую оценивали с помощью скринингового теста нейропатии Мичиганского университета (Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI), через 4 мес уменьшилась с 3,45 до 0,64 балла ($p=0,001$) в группе MVB; с 3,96 до 1,0 балла ($p=0,001$) — в группе MV; с 2,54 до 1,95 — в группе плацебо. Таким образом, это исследование показало, что применение микроэлементов и витаминов может способствовать уменьшению выраженности симптомов ДН (M.S. Farvid et al., 2011).

Q. Xu и соавт. (2013) провели метаанализ, целью которого было изучить эффективность применения одной из форм витамина В₁₂ — метилкобаламина — в монотерапии и в сочетании с α -липоевой кислотой у пациентов с диабетической периферической нейропатией. Объединенный анализ 17 исследований показал, что комбинированная терапия метилкобаламином и α -липоевой кислотой превосходит по эффективности монотерапию (ОР=1,47; 95% ДИ 1,37-1,58), в том числе по таким показателям, как скорость нервной проводимости по двигательным и сенсорным волокнам. Не было зафиксировано ни одного случая серьезных побочных эффектов, связанных с лечением. Таким образом, результаты этого мета-анализа подтвердили высокую эффективность и безопасность

комбинированной терапии диабетической периферической нейропатии с применением метилкобаламина и α -липоевой кислоты.

А. Tafaei и соавт. (2009) при сравнении эффективности парентерального введения витамина В₁₂ и нортриптилина в двух группах по 50 больных с болевой диабетической полинейропатией установили, что витамин В₁₂ эффективнее уменьшает жгучую и стреляющую боль, парестезии и ощущение холода.

Исходя из различных функций, нейротропные витамины желателно использовать не по отдельности, а в комплексе, что обеспечивает более выраженный эффект. Наилучшие результаты можно получить при комбинации витаминов группы В с α -липоевой кислотой. Фиксированная комбинация удобна в применении, сокращает расходы на лечение и повышает приверженность терапии.

Одним из наиболее широко применяемых комплексов витаминов группы В в Украине является Нейровитан. Он содержит все основные нейротропные витамины (В₁, В₂, В₆ и В₁₂) в высоких терапевтических дозах, что позволяет эффективно использовать его не только для профилактики, но и для лечения ДН. Благодаря уникальной форме Нейровитана (витамины находятся в микрогранулах) его компоненты не взаимодействуют между собой и хорошо всасываются.

Витамин В₁ в составе препарата Нейровитан находится в виде октотиамин — вещества, полученного путем соединения тиамин и α -липоевой кислоты и обладающего их свойствами. Октотиамин — жирорастворимая форма тиамин, которая обладает пролонгированным действием, более высокой кислотоустойчивостью, всасываемостью и эффективностью по сравнению с тиамин гидрохлоридом. Согласно результатам экспериментального исследования Т. Abe, K. Hoshina (1963) у здоровых лиц уровень абсорбции и экскреции с мочой тиамин В₁ через 1, 3, 5 и 24 ч после перорального применения октотиамин (в дозе 10 мг и 100 мг однократно утром натощак) повышался пропорционально принятым дозам, в отличие от тиамин гидрохлорида в эквивалентных количествах. Отмечены более продолжительное поддержание уровня тиамин В₁ в крови участников, принявших октотиамин в дозе 10 мг, и тенденция к замедлению его экскреции с мочой по сравнению с таковыми в группе принявших тиамин гидрохлорид.

Высокая эффективность и безопасность применения препарата Нейровитан в комплексном лечении диабетической полинейропатии была показана в ряде отечественных клинических исследований (Н.В. Лукаш, О.Н. Крючкова, 2002; Н.А. Кравчун и соавт., 2004; В.В. Черникова, А.О. Соловьев, 2011).

Длительность курса лечения витаминами группы В должна составлять не менее 2 мес. По возможности следует повторять подобные курсы терапии несколько раз в год.

В заключение следует еще раз отметить, что витамины группы В в комплексной терапии ДН позволяют решать сразу две задачи: патогенетическую (нейропротекторную) и симптоматическую (обезболивающую). Они, наряду с α -липоевой кислотой, включены в отечественный протокол оказания медицинской помощи пациентам с ДН (приказ МЗ Украины от 21.12.2012 г. № 1118).

Подготовил Вячеслав Килимчук



В.І. Русин, д.м.н., професор, В.В. Корсак, д.м.н., професор, О.А. Носенко, кафедра хірургічних захворювань Ужгородського національного університету

Вакуум-терапія в комплексному лікуванні нейроішемічної форми синдрому діабетичної стопи

Цукровий діабет (ЦД) є основною причиною нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок.

Зростає кількість пацієнтів із синдромом діабетичної стопи (СДС), які перенесли операції на стопі зі збереженням опорної функції, малі ампутації, обширні некректомії. Значна кількість подібних втручань призводить до утворення дефектів великої площі, які в умовах порушення ранового процесу часто перетворюються на хронічні рани та виразки [1]. Численні дослідження останніх років присвячено розробленню методів лікування ран у хворих на діабет, спрямованих на запобігання високим ампутаціям, збереження опорної функції та подальшу реабілітацію пацієнтів. Такі хворі для досягнення загоєння ран потребують мультидисциплінарного підходу.

Одним із найновіших і перспективних методів лікування ран різної етіології є метод вакуумного впливу.

Лікування ран за допомогою негативного тиску (також відоме як вакуум-терапія), або negative pressure wound therapy (NPWT), vacuum assisted closure (VAC) в англійській літературі, є одним з видів місцевого лікування, що застосовують з метою покращення перебігу ранового процесу.

Відомо, що аборигени Австралії та Америки у XV-V тис. до н.е. під час магічного зцілення використовували методи «ви-гнання духу хвороб» за допомогою порожнього рога буйвола — прототипу сучасних медичних банок (Пономаренко Г.Н., Боголюбов В.М., 1998).

Перші спроби наукового обґрунтування лікування негативним тиском здійснювалися ще наприкінці XVI ст. Так, англійський лікар Сміт використовував герметичну камеру, у якій хворі розміщували руки або ноги.

Позитивні клінічні ефекти застосування вакууму знайшли відображення і в працях хірургів. Так, у середині XIX ст. видатний російський хірург М.І. Пирогов теоретично обґрунтував свій метод і назвав його «зовнішньою вакуум-аспірацією». Він вважав, що розріджене повітря, механічно очищуючи поверхню рани, сприяє ліквідації запального ексудату [2].

Сучасну методику вакуумного ведення рани вперше було впроваджено в СРСР у 1980-х рр. (Костюченко Б.М., Карлов В.А., Ігнатенко С.Н., 1986; Юсупов Ю.Н., Епіфанов М.В., 1987) [3, 4]. Було використано герметизовані марлеві пов'язки, до яких під'єднували госпітальну систему приліжкової аспірації 60-80 мм рт. ст., [3, 4], а на початку 1990-х рр. Fleishman застосовував комбінацію редонівського дренажу та губки [5].

Піонером розробок апаратів тривалого використання вакуум-терапії вважається фірма KCI (США). Перший апарат KCI було випущено в 1995 р. [6]. Вакуум-терапію вперше було досліджено Могуквас, Аргента і співавт. у 1997 р. Учені застосовували для вивчення впливу негативного тиску на перебіг ранового процесу модель тварин (свиней) [7]. У 2008 р. Весвітньою організацією з вивчення загоєння ран та Міжнародною групою експертів було сформульовано та опубліковано рекомендації з використання вакуум-терапії [8].

Основними цілями вакуумної терапії є:

- видалення ексудату та зменшення навколоранового набряку;
- посилення мікроциркуляції в м'яких тканинах;
- активізація формування грануляційної тканини;
- зменшення розмірів та глибини рани;
- скорочення кількості можливих ускладнень та обсягу необхідного хірургічного втручання.

У наш час уже отримано всебічне наукове обґрунтування доцільності застосування вакуум-терапії, а також визнання цього

методу спеціалістами в галузі лікування ран. Відомо, що її використання прискорює перебіг усіх фаз ранового процесу, сприяючи нормалізації репаративно-регенераторних процесів [9].

Вакуум-терапію широко та успішно застосовують у багатьох клініках для лікування ран різної етіології: гострих травматичних ран, опіків, пролежнів, гнійних ран і трофічних виразок, а також СДС, ускладнень порожнинних операцій та ендопротезування. Крім того, цей метод використовують у торакальній, реконструктивній та пластичній хірургії, а також при відкритій абдомінальній травмі, перитоніті й несформованих кишкових норицях. На сьогодні основною категорією пацієнтів, яким показано проведення вакуум-терапії, є хворі з СДС [10].

Принцип дії полягає у використанні негативного тиску в ділянці рани, під герметичною пов'язкою, з'єднаною за допомогою спеціальної трубки з контейнером для накопичення ексудату. Автори виявили максимальне формування грануляційної тканини та покращення загоєння ран при негативному тиску 125 мм рт. ст. [11].

Наукове обґрунтування отримали такі патогенетичні механізми впливу пролонгованого негативного тиску на рану:

- активне дренування рани — постійне видалення надлишкового ранового ексудату;
- ефективне підтримання вологого ранового середовища, що стимулює загоєння;
- видалення біоплівки та запобігання її утворенню на рановій поверхні;
- скорочення термінів бактеріальної де-контамінації тканин рани;
- швидке зменшення локального інтестиціального набряку тканин;
- значне посилення кровообігу в ділянці ранового ложа;
- мікро- і макродеформація тканин ранового ложа, що стимулює проліферацію тканин;
- зменшення площі та/або об'єму рани;
- стимуляція росту повноцінної грануляційної тканини за допомогою механізму ранової гіпоксії;
- збільшення інтенсивності клітинної проліферації, посилення синтезу сполучної тканини та структурних білків у рані;
- скорочення витрат;
- надійна профілактика госпітальної інфекції ранової інфекції;
- посилення ефекту системного медикаментозного лікування [8, 12].

Мета дослідження: визначити роль вакуум-терапії в комплексному лікуванні пацієнтів з нейроішемічною формою СДС.

Матеріал і методи

Дослідження проводилося з 2012 по 2013 р. у відділенні гнійної хірургії (стаціонарний етап) і амбулаторно в кабінеті діабетичної стопи Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Робота ґрунтувалася на досвіді лікування ран негативним тиском у 50 пацієнтів з діабетом та нейроішемічною формою СДС.

У дослідженні взяли участь 9 (18%) хворих із ЦД 1 типу, 41 (82%) — із ЦД 2 типу; чоловіків — 26 (52%), жінок — 24 (48%). Вік пацієнтів становив від 41 до 82 років. Тривалість захворювання ЦД — більше десяти років.

Для дослідження було відібрано та проведено аналіз результатів лікування хворих з ранами після перенесених операцій та обширних некректомій у межах стопи. Глибина ураження — II-III ст. за класифікацією Wagner. В усіх випадках унаслідок ранової інфекції та обширності ураження тканин стопи загоєння первинним натягом після оперативного лікування було утруднене. У третини пацієнтів спостерігалися ознаки хронізації ранового процесу, тобто відсутність тенденції до загоєння протягом більше 1 міс.

У 16 (32%) хворих було проведено ампутацію одного або декількох пальців стопи, в 11 (22%) — трансметатарзальну резекцію переднього відділу стопи, у 13 (26%) — розкриття тильної або підшовкової флегмони, у 10 (20%) була уражена п'ята.

Площа поверхні ран коливалася від 15,2 до 30,5 см² та в середньому становила 22,85±2,1 см². Вимірювання площі здійснювали за допомогою комп'ютерної програми.



Рис. 1. Фіксація вільного розщепленого шкірного клаптя вакуумною пов'язкою на гранулюючій рані тилу стопи



Рис. 2. Фіксація вільного розщепленого шкірного клаптя вакуумною пов'язкою на гранулюючій рані після ампутації I пальця



В.І. Русин



В.В. Корсак

Проводили бактеріологічне дослідження флори, визначали збудника та чутливість до антибіотиків. При визначенні якісного складу ранової флори виявлено, що в більшості випадків переважала змішана флора, яка найчастіше була представлена Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa та Escherichia coli. Контролювали інфекцію шляхом призначення системної антибіотикотерапії. Вакуумну терапію проводили при адекватному розвантаженні ураженої кінцівки.

До участі в дослідженні залучили пацієнтів, які перенесли оперативні втручання в межах стопи; ураження артерій нижніх кінцівок вважали гемодинамічно значущим при кісточно-плечовому індексі <0,5. Обстеження пацієнтів з СДС проводили згідно з Протоколом надання медичної допомоги хворим на синдром діабетичної стопи, затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 р. № 356.

Гемодинамічні порушення артерій нижніх кінцівок виявляли за допомогою ультразвукової доплерометрії, використовуючи датчик портативного доплера, та вимірювали кісточно-плечовий індекс.

Для визначення можливості проведення відновлювально-реконструктивних судинних операцій хворих обстежували на апараті ультразвукового дуплексного сканування.

Восьми (16%) хворим було виконано реконструктивні судинні операції. Стегнотібіальне шунтування проведено 3 хворим, 2 пацієнтам виконано ендоваскулярні операції — черезшкірну транслюмінальну баллонну ангіодилатацію зі стентуванням тібіальних і підколінних артерій. Трьом хворим проведено підколінно-тібіальне шунтування.

У 16 (32%) пацієнтів використано непрямі способи реvascularизації — пластику глибокої артерії стегна було доповнено роторною остеоперфорацією великомілових кісток.

Таблиця. Терміни повного загоєння ран вторинним натягом та після аутодермопластики

Кількість хворих	Термін загоєння		
	4-6 тижнів (реконструктивні операції)	6-8 тижнів (непряма реvascularизація)	8-14 тижнів (консервативна судинна терапія)
12 (24%) (виконано аутодермопластику)	4 (8%)	6 (12%)	2 (4%)
33 (66%) (вторинним натягом)	4 (8%)	18 (36%)	11 (22%)

В інших 26 (52%) пацієнтів діагностовано дистальний тип ураження периферійних судин, що характерно для хворих на діабет; їм призначали консервативну судинну терапію — антикоагулянти, дезагреганти та інфузійно-спазмолітичну терапію.

Критерії виключення з дослідження: виражена артеріальна недостатність (кістково-плечовий індекс <0,3); гострі, швидко прогресуючі ранові інфекції; не розкриті флегмони; абсцеси; рани з наявністю значних мас некротичних тканин, що вимагають хірургічної некректомії; гангренозні зміни гомілки.

Усім пацієнтам (50 осіб) у комплексному лікувальному процесі в якості місцевої терапії застосовували вплив негативним тиском. Курс вакуум-терапії, тобто накладання однієї пов'язки, тривав від 3 до 7 діб залежно від перебігу ранового процесу. Сильно забруднені рани та необхідність контролю вимагали більш часті заміни пов'язок. Середня тривалість використання однієї пов'язки становила 4 доби.

Пов'язку накладали за відповідною методикою із застосуванням тільки оригінальних витратних матеріалів.

Було використано досить просту в застосуванні методику накладання пов'язки, рекомендовану виробниками систем вакуумної терапії ран. Губку з відкритою пористою структурою накладали на рану, потім усю ділянку покривали та герметизували прозорою клейкою мембраною, яку перфоровали для приєднання дренажної трубки, з'єднаної з апаратом для вакуум-терапії. Апарат відкачує повітря із замкненого простору, створює негативний тиск навколо рани та працює в автоматичному режимі.

Для хворих, що перебувають на стаціонарному лікуванні, застосовували апарат вітчизняного виробництва. Перевагами цього приладу можна вважати можливість регулювання рівня негативного тиску (найчастіше використовували 80-125 мм рт. ст.), наявність багаторазової каністри для збирання екссудату, що знижує вартість процедури. Недоліками є необхідність

живлення приладу від мережі та велика маса (близько 4 кг), що не дає можливості пацієнтам вільно пересуватися.

Для амбулаторних хворих застосовували апарат, вироблений у США, який працює в автоматичному режимі, безперервно підтримуючи негативний тиск 125 мм рт. ст., живиться від акумуляторних батарей; вага апарата — близько 1 кг. Цей технічний прилад підвищує мобільність та комфорт пацієнта, зменшує тривалість його перебування у стаціонарі.

Результати та обговорення

Оцінку ефективності вакуум-терапії проводили на підставі динаміки перебігу ранового процесу, за клініко-лабораторними критеріями, термінами повного закриття ранового дефекту.

Застосування вакуум-терапії сприяло помітному очищенню ран, зменшенню їх площі та глибини, прискореному формуванню грануляцій та епітелізації країв, зменшенню витрат на засоби для догляду за ранами.

Було виявлено, що зменшення місцевих проявів запального процесу відбувалося набагато швидше та ефективніше, ніж при використанні стандартного місцевого лікування (мазеві пов'язки, сучасні ранові покриття). Це підтверджувалося позитивними змінами в локальному статусі, що ставали помітними до 14-ї доби лікування: зменшенням гіперемії, набряку тканин, а також кількості ранового екссудату та зміною його характеру з гнійного на серозний. З'являлись ознаки епітелізації країв, тканинний дефект поступово заповнювався грануляціями (приблизно 10% за тиждень).

Така терапія сприяла скороченню тривалості стаціонарного лікування у два рази (2 тижні замість 1 міс). Хворі раніше переходили на амбулаторний етап лікування завдяки зниженню необхідності частих перев'язок та скороченню тривалості парентерального введення антибіотиків і детоксикаційної інфузійної терапії. На амбулаторному етапі пацієнти рідше відвідували кабінет діабетичної стопи (1-2 рази на

тиждень), що сприяло як комфорту хворого, так і більшому розвантаженню ураженої кінцівки.

Нами виявлено значне скорочення часу на підготовку рани до аутодермопластики порівняно з традиційними методами. У разі відновлення перфузії тканин стопи цей термін становив у середньому 3 тижні.

Без відновлення перфузії термін підготовки ран до аутодермопластики становив у середньому 8 тижнів. Закриття гранулюючих ран вільним розщепленим шкірним клаптом виконано 12 хворим.

Вакуумну пов'язку використовували й після аутодермопластики клаптів для їх фіксації та утримання шкірних трансплантатів на реципієнтській ділянці, оскільки стопа є активною анатомо-функціональною зоною.

Для запобігання зміщенню або відриву клаптів при ранній перев'язці на 3-й і 7-й день застосовували сіткові атравматичні пов'язки на основі силікону під час вакуум-терапії, що дало змогу, незважаючи на високий ризик лізису та відторгнення шкірних трансплантатів в умовах недостатньої перфузії тканин, досягти 80-90% приживлення (рис. 1, 2).

Це дозволяло скоротити терміни лікування хворих до повної ліквідації ранового дефекту. Так, тривалість стаціонарного й амбулаторного етапів лікування становила 6-14 тижнів. Застосування вакуумних пов'язок у більшості випадків не викликало больових відчуттів, методика отримала численні позитивні відгуки пацієнтів.

У низці випадків було помічено негативні явища: больовий синдром, надлишкове вrostання грануляцій у губку, розвиток інфекції у рані, посилення некротичних змін у 4 пацієнтів (8%). Високу ампутацію на рівні середньої третини стегна у зв'язку з погіршенням перебігу ранового процесу та наростанням інтоксикації було виконано 5 (10%) хворим.

У 33 пацієнтів (66%) вакуум-терапія сприяла успішному загоєнню ран вторинним натягом у середньому протягом 10 тижнів, було збережено опорну функцію стопи.

У хворих, яким було виконано відновлювально-реконструктивні судинні втручання, спостерігався прискорений темп загоєння ран та не виявлено жодного ускладнення, яке б призвело до втрати кінцівки.

Серед цих пацієнтів зареєстровано різні терміни повного загоєння ран вторинним натягом та після аутодермопластики (табл.).

Таким чином, застосування безперервної вакуум-терапії при лікуванні гнійних ран у хворих з СДС забезпечило позитивний клінічний ефект, сприяло очищенню ран від мікроорганізмів і некротичних мас.

Висновки

Завдяки клінічній ефективності комплексного лікування ран при нейроішемічній формі СДС, що включає використання вакуум-терапії на різних етапах ранового процесу, вдалося досягти повного загоєння ранового дефекту у 33 пацієнтів (66%) при клінічних спостереженнях у середньому протягом 10 тижнів, у решті випадків було забезпечено готовність ранової поверхні до аутодермопластики та загоєння протягом 6 тижнів.

Для прикладу наводимо клінічні випадки. Клінічні випадки демонструються зі згоди пацієнтів.

Клінічний випадок 1

Пацієнт Ф., 55 років. ЦД 2 типу. СДС, нейроішемічна форма III-IV ст. за Wagner. Незагоєна рана після ампутації I пальця правої стопи.

Тривалість ранового процесу — 1 міс після ампутації I пальця. Під час мікробіологічного дослідження виділено збудників ранової інфекції *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli*. На підставі результатів антибіотикограми призначено кліндаміцин у капсулах по 300 мг два рази на добу протягом 30 днів.

Вакуум-терапію проводили безперервно курсами як підготовчий етап перед аутодермопластикою. Кожен курс тривав 3-4 доби. Попередньо було виконано хірургічну некректомію, видалено некротичні тканини та фрагменти сесамовидних кісток. Через 20 днів рана була вкрита яскравими грануляціями, без залишків фібрину й некрозів. Було прийнято рішення про проведення аутодермопластики вільним розщепленим клаптом товщиною 0,3 мм. Площа приживлення становила понад 90%, повна функціональна епітелізація настанала через 3 міс після початку лікування (рис. 3).

Клінічний випадок 2

Пацієнт Г., 62 роки. ЦД 2 типу. СДС, нейроішемічна форма III-IV ст. за Wagner. Гангрена переднього відділу стопи. Некротична рана п'яти з остеомієлітом п'яткової кістки. Незагоєна рана після ампутації переднього відділу правої стопи.

Під час мікробіологічного дослідження виділено збудника ранової інфекції *Staphylococcus aureus*. На підставі результатів антибіотикограми проводили тривалу системну антибіотикотерапію.

Вакуум-терапію призначали безперервно курсами після ампутації стопи за Ліс-франком. Ділянки з грануляціями закривали поетапно вільними розщепленими клаптами. Кожен курс тривав 4-5 діб.

Поетапні хірургічні некректомії проводили паралельно з резекцією кісткової тканини передплесових кісток осцилюючою пилою. Також для видалення некротичної тканини п'яти застосовували метод біологічної некректомії медичними личинками *Lucilia sericata*. Лікування тривало 4 міс (рис. 4).

Література

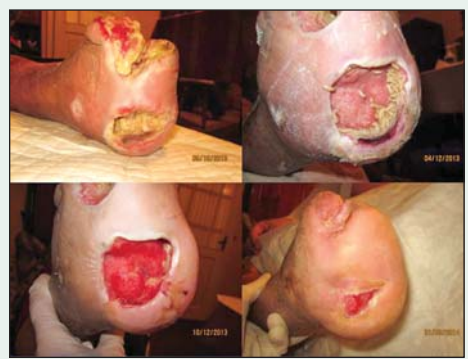
1. Удовиченко О.В., Грекова Н.М. Диабетическая стопа. — М.: Практическая медицина, 2010. — 213 с.
2. Михайличенко П.П. Основы вакуум-терапии: теория и практика. — СПб.: Сова, 2005. — С. 12-30.
3. Костюченко Б.М., Карлов В.А., Игнатенко С.Н. Вакуум-терапия в лечении гнойных ран // Вестник хирургии. — 1986. — № 137. — С. 18-21.
4. Юсупов Ю.Н., Епифанов М.В. Активное дренирование ран // Вестник хирургии. — 1987. — № 442. — 46 с.
5. Fleischmann W., Strecker W., Bombelli M., Kinz L. Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures. Unfallchirurg. 1993 Sep; № 96 (9): 488-92 p.
6. The Theory and Practice of Vacuum Therapy / Edited by C. Willy. — Germany. — 2006. — 405 p.
7. Morykwas M.J., Argenta L.C., Shelton-Brown E.I., McGuirt W. Vacuum assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. Ann Plast Surg. 1997 Jun; 38(6): 553-562 p.
8. Expert Working Group. World Union of Wound Healing Societies' Initiative. Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document. Int Wound J. 2008. — 10 p.
9. Othman D. Negative Pressure Wound Therapy Literature Review of Efficacy, Cost Effectiveness, and Impact on Patients' Quality of Life in Chronic Wound Management and Its Implementation in the United Kingdom // Plast Surg Int. 2012. — P. 374-398.
10. Andros G., Armstrong D.G., Attinger C. et al. Consensus statement on negative pressure wound therapy for the management of diabetic foot wounds // Vasc. Dis Manage. — 2006. — Suppl., July. 6-123 p.
11. Morykwas M.J., Faler B.J., Pearse D.J., Argenta L.C. Effects of varying levels of subatmospheric pressure on the rate of granulation tissue formation in experimental wounds in swine. Ann Plast Surg. 2001; 47(5): 547-551.
12. Schintler M.V. Negative pressure therapy: theory and practice // Diabetes Metab Res Rev. 2012 Feb. — Vol. 28. Suppl 1. — P. 72-77.



Рис. 3. Клінічний випадок 1



Рис. 4. Клінічний випадок 2



А.С. Свінцицький, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Ураження опорно-рухового апарату у хворих на цукровий діабет

Ендокринна система досить складно впливає на структуру та функції кістково-м'язових тканин, оскільки як недостатня, так і надмірна продукція різних гормонів призводить до розвитку патологічних змін у кістках, суглобах і м'язах. Часто у клінічній картині ендокринного захворювання симптоми ураження опорно-рухового апарату виступають на передній план. У цій ситуації важливо вчасно розпізнати вторинний характер остеопатії або артропатії, адже адекватна корекція ендокринної патології, як правило, призводить до зворотного розвитку цих змін. Найчастіше ураження кістково-суглобової системи спостерігають у хворих на ЦД, гіпо- і гіпертиреоз, гіперпаратиреоз, акромегалію, синдром Кушинга.

Порушення обміну речовин при ЦД призводить до зміни функціональної активності всіх органів і систем. Унаслідок цього суб'єктивна (скарги хворих) й об'єктивна поліологія ЦД часто зумовлена залученням до патологічного процесу внутрішніх органів і систем.

Останнім часом до групи хронічних ускладнень ЦД все частіше відносять патологічні зміни кісткової тканини. Переконливі дані свідчать про те, що при ЦД існує тенденція до зниження кісткової маси і зміни мікроархітектури кісткової тканини. Процес, який супроводжується зниженням кісткової щільності, призводить до підвищення ризику розвитку переломів. При цьому неадекватну «пікову» кісткову масу можна розглядати як важливу детермінанту остеопорозу. Наявні дані вказують на те, що у хворих на ЦД 1 типу з дитячого віку «пікова» кісткова маса значно менша, ніж у здорових осіб, отже, вони мають низьку «стартову точку», від якої починається зумовлена віковими змінами втрата кісткової речовини.

Ураховуючи те, що єдиним енергетичним субстратом для хондроцитів за виключно анаеробного характеру їх метаболізму є глюкоза, порушення синтетичних процесів у хрящовій, кістковій і сполучній тканинах при ЦД здається цілком вірогідним.

Гіперглікемія через активацію поліолового шляху метаболізму глюкози і неферментативного глікозилювання білків може визначати ураження м'язів і періартикулярних тканин. Гіперглікемія є основним чинником, який бере участь у розвитку пізніх ускладнень ЦД, тому зрозуміло, яке значення має правильне і якісне лікування ЦД, а саме забезпечення стійкої компенсації порушеного вуглеводного обміну, тобто досягнення нормоглікемії й аглюкозурії впродовж тривалого часу. Якщо під час лікування не вдається досягти цільових значень глікемії й відсутності аглюкозурії, то це призводить до хронічних ускладнень ЦД: діабетичної нейропатії, ретинопатії, нефропатії, остеоартропатії, остеопенії й остеопорозу.

ЦД і хронічні захворювання суглобів часто є проявом поліморбідності в похилому віці, яка стає однією з найбільш актуальних для сучасної медицини.

Діабетична артропатія знижує працездатність хворих, значно погіршує можливості виконання високодиференційованої роботи, часто стає причиною інвалідизації, особливо у пацієнтів працездатного віку. Зміни в кістково-суглобовій системі відносять до досить частих ускладнень ЦД, особливо 1 типу, при якому артропатію виявляють у 58% таких хворих. A. Rosenbloom виявив ураження суглобів у 24% пацієнтів із ЦД 2 типу.

За клінічними проявами діабетичні артропатії нагадують ревматологічні синдроми. Проте характерною особливістю ураження суглобів при ЦД є те, що до патологічного процесу насамперед залучається періартикулярна сполучна тканина і лише в окремих випадках розвиваються вторинні кісткові зміни. У літературі відсутні конкретні рекомендації з лікування діабетичної артропатії, не розроблено ефективних профілактичних заходів.

Причиною розвитку так званих пізніх ускладнень ЦД, до яких належать ускладнення

з боку кістково-суглобової системи, є гіперглікемія. Феномен глюкозотоксичності реалізується шляхом як прямої (неферментативне глікозилювання білків, активація поліолового шляху обміну глюкози, «окислювальний стрес»), так і опосередкованої (порушення експресії генів) пошкоджувальної дії на різні структури клітин, тканин і органів. Глікозилювання білків є одним з головних механізмів формування судинних і суглобових змін при ЦД. Взаємодія продуктів кінцевого глікозилювання з рецепторами гладких м'язів судинної стінки призводить до проліферації останніх. У результаті цих самих механізмів за участі фібробластів відбувається накопичення мезангіальних клітин і збільшення матриксу. Деякі автори вважають, що зміни в судинах шкіри і навколосуглобових тканинах сприяють ішемії й фіброзу сполучної тканини. На думку інших, ураження колагенових структур виникають самостійно, разом з мікроангіопатією і ці ускладнення є взаємно обтяжливими. У разі гіперглікемії метаболізм глюкози зрушується у бік утворення сорбітолу, який накопичується в ендотеліальних клітинах, нейронах, і як наслідок – відбувається розвиток діабетичної нейропатії. Виявлено суглобові контрактури у половини з обстежених пацієнтів із ЦД 1 типу і продемонстровано зв'язок цих змін із запізнюванням провідності серединного нерва й атрофією власне м'язів кисті.

На думку багатьох дослідників, на зміни сполучної тканини при ЦД значною мірою впливає окислювальний стрес з утворенням цілого спектра вільних радикалів. E. Yamato et al. досліджували зв'язок ЦД 1 типу і ревматоїдного артрити. Наявність органоспецифічних антитіл і антигенів головного комплексу гістосумісності HLA DR3 і HLA DR4 дала можливість припустити існування загальної імунопатогенетичної основи цих захворювань. Окремі автори відзначають, що в разі дефіциту інсуліну порушується протеїнглікановий склад кістки і хряща.

Клініка ускладнень з боку кістково-суглобової системи при ЦД різноманітна і нагадує ревматичні ураження. При цьому можна виділити такі порушення з боку кістково-м'язової системи:

- Ускладнення, характерні для ЦД:
 - синдром діабетичної кисті з обмеженням рухливості суглобів (діабетична артропатія кисті);
 - невропатична артропатія (суглоб Шарко);
 - діабетичний остеоліз;
 - діабетична аміотрофія.
- Захворювання, ризик розвитку яких на тлі перебігу ЦД зростає:
 - періартрит плеча («заморожене плече»);
 - рефлекторна симпатична дистрофія (синдром «плече-кисть»);
 - тендосиновіт згиначів;
 - контрактура Дюпюїтрена;
 - зап'ястний тунельний синдром;
 - дифузний ідіопатичний гіперостоз скелета;
 - септичний артрит/остеомієліт;
 - остеопороз.

Діабетична остеоартропатія (ДОАП) у хворих на ЦД може виникнути вже через 5-8 років після початку захворювання, якщо

до цього не проводили систематичного лікування ЦД, і частіше зустрічається за лабільного перебігу ЦД. Є вказівки на кореляцію частоти ДОАП і наявності мікро- і макроангіопатії, нейропатії.

У розвитку ДОАП першочергове значення відводять інсуліновій недостатності. Важливу роль відіграють порушення вуглеводного, білкового, мінерального обміну, гормональні розлади, ангіо- і нейропатія. Остання викликає посилення кісткового кровотоку, що є основною ланкою патогенезу ДОАП. Це поступово призводить до резорбції кісткової тканини внаслідок дисбалансу остеобластної й остеокластної активності.

Використання ультразвукової остеометрії дало змогу виявити початкові ознаки ДОАП у 66% хворих на ЦД. Частіше при цьому уражаються суглоби нижніх кінцівок, зазвичай гомілковоступневі (10% хворих), передплесно-плеснові (60%), плесно-фалангові (30%); рідше – колінні, тазостегнові. Процес, як правило, односторонній, у 20% випадків може бути двостороннім.

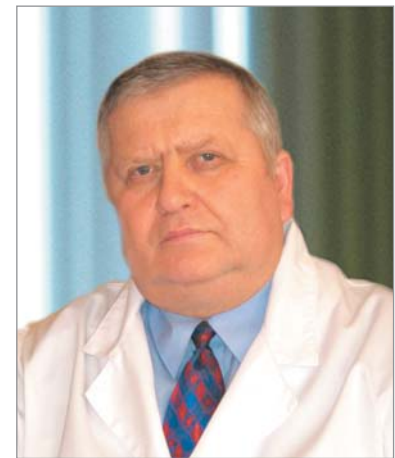
У розвитку ДОАП розрізняють такі чотири стадії:

- наявність набряку стопи, гіпертермії та гіперемії;
- виникнення деформації стопи; рентгенологічно визначаються кісткові зміни у вигляді остеопорозу, кісткової деструкції та фрагментації;
- виражена деформація стопи, наявність спонтанних переломів і вивихів;
- утворення виразкових дефектів; у разі інфікування можливий швидкий розвиток гангрені.

Клінічна картина складається з больового синдрому в ділянці уражених суглобів, їх деформації, іноді з набряком. Часто больовий синдром виражений слабо або відсутній, незважаючи на значні рентгенологічні зміни. Це пов'язано із супутньою нейропатією і розладами чутливості. Виявляються різні рентгенологічні зміни: від помірного епіфізарного остеопорозу, субхондрального склерозу із крайовими остеофітами до патологічної перебудови кісткової тканини, що нагадує перелом, розвиток остеолізу, секвестрації. Гістологічно виявляються ділянки резорбції кістки, розростання сполучної тканини, асептичні некрози. Частіше ці зміни локалізуються у плеснових кістках. Через порушення глибокої чутливості легко виникають розтягування зв'язок, нестійкість зведення стопи, що одночасно з лізісом фаланг призводить до деформації стопи та її вкорочення.

Синдром діабетичної кисті (діабетична хейрартропатія) характеризується поступовим розвитком згинальних контрактур з ураженням малих суглобів кистей. Патологічний процес починається з дистальних і проксимальних міжфалангових суглобів, поступово поширюючись у проксимальному напрямку. Такий стан спостерігається як при 1, так і при 2 типі ЦД; ризик його розвитку залежить від тривалості захворювання, концентрації глюкози в сироватці крові та ступеня ураження малих судин нірок і сітківки. Діабетична хейрартропатія виникає у 30-50% хворих із тривалим перебігом ЦД.

Під час огляду лікар виявляє симптом «людини, яка молиться» і неможливість



А.С. Свінцицький

пацієнта повністю випрямити пальці рук (рис. 1). Контрактури пальців зумовлені надмірним утворенням молекул колагену і зв'язків між ними, а також підвищеною гідратацією дерми, що, у свою чергу, призводить до індурації й потовщення шкіри навколо суглобів. Ці порушення можна прийняти за прояви системної склеродермії. Однак на відміну від системної склеродермії, при якій потовщення шкіри зумовлено гіперпродукцією колагену, діабетичний склероз пальців виникає через судинно-трофічні зміни дистальних відділів кінцівок у разі діабетичної ангіопатії, зменшення видалення колагену та можливої гіпергідратації тканин. При цій формі індурація шкіри та вісцеральні прояви відсутні. У хворих молодого, зрілого і середнього віку важливим є розпізнавання неболеючих контрактур проксимальних або дистальних міжфалангових суглобів, оскільки паралельно з ними розвиваються мікросудинні ускладнення ЦД (ретинопатія, нефропатія).

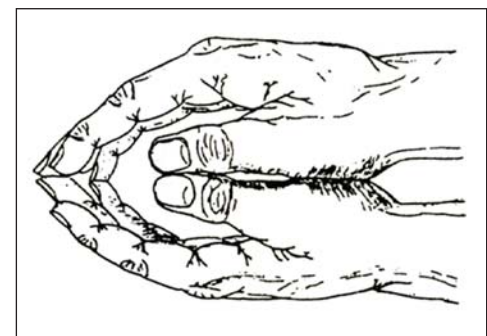


Рис. 1. Симптом «пальці людини, яка молиться»

Результати серологічних досліджень і рентгенографії кистей без особливостей. Проводять фізіотерапевтичне лікування і корекцію ЦД. Як правило, процес поволі прогресує, проте виражене обмеження рухливості суглобів спостерігають рідко.

Діабетична склередема – один з варіантів склередеми Бушке, яка відрізняється від класичної більшою поширеністю кам'янисто-щільного набряку ший, плечей, тулуба, обличчя; відсутністю атрофії, загострення обличчя та «кисетного рота» (оскільки уражаються переважно глибокі шари дерми), синдромом Рейно, склеродактилії, телеангіектазії і порушень пігментації. Дисфагія і серцеві прояви переважно віддзеркалюють діабетичну нейроангіопатію. Зустрічається нечасто, але відрізняється торпідним перебігом і резистентністю до лікування.

Синдром обмеженої рухливості суглобів (ОРС) визначають як зменшення можливості рухів у малих і, рідше, великих суглобах. Уперше синдром тугорухливості кисті описано у чотирьох хворих із тривалим перебігом інсулінзалежного ЦД. 1971 р. G. Lung et al. уперше застосували термін «діабетична рука» (main diabétique), при цьому у виникненні ревматичних розладів верхньої кінцівки вони підкреслювали значення супутньої діабетичної нейропатії. Ознаки синдрому ОРС згодом підсумували і назвали діабетичною хондропатією. Клінічно синдром тугорухливості проявляється безболісним обмеженням рухливості суглобів, частіше – проксимальних міжфалангових, п'ясно-фалангових. Можливе ураження променезап'ясткових, ліктьових, плечових, гомілковоступневих

суглобів. Серед багатьох класифікацій ОРС найбільш простою і зрозумілою є класифікація, запропонована Н. Starkman 1982 р.:

0 — відсутні зміни шкіри, об'єм рухів у суглобах збережений;

1 — ущільнена, потовщена шкіра кистей;

2 — двостороння згинальна контрактура V пальців кистей;

3 — двостороння контрактура V і будь-яких інших пальців кистей;

4 — контрактура інших суглобів.

Безболісне обмеження розгинання п'ясно-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів часто поєднується зі змінами шкіри кистей. Шкіра стає блискучою, воскоподібною. Іноді переважають зміни з боку шкіри. У цих випадках говорять про псевдосклеродермічні ураження при ЦД. Патогенез синдрому тугоухливості дискутується до цього часу. Висловлюється припущення про вплив судинної ішемії на структуру і синтез колагену. Безперечною є участь нейропатії у патогенезі цього синдрому. Враховуючи поширену імунотоксичну концепцію патогенезу діабетичних мікроангіопатій, не можна виключити вплив імунних розладів на розвиток артропатії при ЦД.

Поява синдрому ОРС у хворих на ЦД залежить від тривалості та ступеня компенсації захворювання (маніфестує зазвичай через 4-6 років за рівня глікозильованого гемоглобіну 8,1-12,2% і корелює з такими ускладненнями ЦД, як ретинопатія і нефропатія). За деякими даними, ризик розвитку проліферуючої ретинопатії у 2,8 раза, а нефропатії у 3,6 раза вищий у хворих на ЦД із синдромом ОРС, ніж без нього.

Артропатію Шарко спостерігають менш ніж в 1% хворих на ЦД, він розвивається з однаковою частотою у чоловіків і жінок. Більшість хворих (понад 66%) мають вік понад 40 років і тривалий перебіг (понад 10 років) декомпенсованого ЦД, ускладненого діабетичною периферичною нейропатією. З'являється безболісна набряклість і деформація, як правило, суглобів стопи (найчастіше передплесно-плеснових) і гомілковоступневого суглоба, до процесу також можуть залучатися колінний, кульшовий суглоби і суглоби хребта.

На початковій стадії можливим є виражений больовий синдром, який примушує проводити диференціальну діагностику з гострим подагричним артритом або гострим тромбофлебітом вен нижніх кінцівок. Для діагностики синдрому проводять рентгенологічне дослідження стоп, хоча на початковій стадії зміни на рентгенограмах можуть бути відсутніми. У цих ситуаціях використовують метод ультразвукового сканування кістки або магнітно-резонансної томографії. У міру розвитку процесу на рентгенограмах виявляють осередковий остеопороз, множинні або одиничні переломи кісток стопи, чергування ділянок остеолізу і гіперостозу, фрагментацію кісток з репаративними процесами, типову дезорганізацію суглобів стопи. Стопа набуває вигляду мішка, наповненого кістками (за описом англійських авторів). Кісткові зміни прогресують протягом декількох місяців після появи перших симптомів. Клінічно визначається сплюснення стопи, спостерігаються патологічні рухи в суглобах. Біль на пізніх стадіях відсутній у зв'язку з вираженою нейропатією. Із прогресуванням ураження у хворого деформується стопа за типом крісла-гойдалки внаслідок руйнування середньої частини передплесна (рис. 2). Виявляється виразка шкіри над кістковими виступами із приєднанням інфекції, причому це відбувається непомітно для хворого, оскільки через наявність нейропатії чутливість порушується.

На рентгенограмах часто визначаються виражені зміни, які можна описати за допомогою п'яти слів, які починаються на D:

Destruction — руйнування (руйнування) кісткової тканини;

Density — підвищена щільність (склероз);

Debris — секвестрація;

Disorganization — патологічна перебудова структури кістки;

Dislocation — зміщення.

Підвищення щільності (склероз) кісткової тканини і гострі краї кісткових секвестрів допомагають відрізнити артропатію Шарко від інфекційного ураження.

Лікування полягає у зменшенні вагового навантаження на пошкоджений суглоб, застосуванні м'яких пов'язок, носінні зручного взуття, а також активній санації та профілактиці розвитку трофічних виразок. Проте артропатія Шарко, як правило, прогресує. Хірургічні методи лікування (артродез, артропластика) неефективні, і лише в крайніх випадках вдаються до ампутації стопи. Сьогодні найчастіше причиною розвитку артропатії Шарко є ЦД, який витіснив нейросифіліс на другу позицію.

Специфічним ускладненням ЦД є **діабетичний остеоліз** — процес, який характеризується розвитком остеопорозу і різного ступеня резорбції дистальних відділів плеснових кісток і проксимальних фаланг. Тяжкість больового синдрому різна. На рентгенограмах визначаються кісткові деструкції із секвестрами, субхондральний склероз, остеопіти, внутрішньосуглобові переломи; характерним є симптом «облизаного льодяника». Патогенез цього патологічного процесу не вивчений, він може розвиватися на будь-якій стадії перебігу ЦД. Під час обстеження насамперед необхідно виключити інфекційне ураження.

Лікування консервативне: обмеження вагових навантажень на пошкоджений суглоб. Перебіг процесу може зупинитися на будь-якому етапі, трапляються випадки повного одужання.



Рис. 2. Артропатія Шарко

Діабетична аміотрофія характеризується розвитком вираженого больового синдрому і парестезій у м'язах тазового поясу. У 50% випадків ураження двобічне. Може розвиватися втрата апетиту, схуднення і хитка хода через атрофію і слабкість м'язів. Діабетична аміотрофія характерна для пацієнтів віком 50-60 років з компенсованим перебігом інсуліннезалежного ЦД середнього ступеня тяжкості. Вона з'являється через декілька років від початку захворювання, хоча цей синдром може бути першою ознакою ЦД. Зазвичай у пацієнтів при цьому немає діабетичної ретинопатії або нефропатії, проте можуть бути прояви дистальної симетричної сенсорної нейропатії. Результати лабораторних досліджень, як правило, без особливостей, окрім підвищення концентрації білка в цереброспинальній рідині. Результати електроміографії й дослідження швидкості проведення імпульсу по нервових волокнах свідчать про зміни, характерні для нейропатії, а біопсія м'язів виявляє атрофію м'язових волокон за відсутності запального інфільтрату. Етіологія цього синдрому не вивчена, можливо, аміотрофія — наслідок гострого мононевриту стегнового нерва.

Лікування включає усунення больового синдрому і застосування різних фізіотерапевтичних методів. Більше 50% хворих видужують через 3-18 міс, у деяких випадках спостерігають прогрес процесу або рецидиви.

Діабетичний периартрит плеча («заморожене» плече, адгезивний капсуліт) розвивається

у 10-33% хворих на ЦД і зустрічається у них у 5 разів частіше порівняно зі здоровими людьми. Найбільш поширений периартрит серед жінок із тривалим перебігом інсуліннезалежного ЦД. З'являється дифузна болісність і різке обмеження рухливості у плечовому суглобі. Більш ніж у 50% хворих ураження двобічне, при цьому дисфункція плеча недомінуючої руки виражена сильніше. Результати лабораторних досліджень і рентгенографії без особливостей.

Лікування полягає в застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), рідко — у внутрішньосуглобовому введенні стероїдів, також використовують фізіотерапію і лікувальну гімнастику з метою збільшення об'єму рухів у суглобі. Через незрозумілі причини цей синдром іноді спонтанно проходить через декілька тижнів або місяців.

Тендосиновіт згиначів (контрактура Дюпюїтрена) спостерігають у 5-33% хворих на ЦД (у жінок із тривалим перебігом частіше, ніж у чоловіків). Пацієнти скаржаться на біль і скутість у долонній поверхні кисті. Симптоми більш виражені уранці. Може розвиватися синдром пальця, що «замикається», через утворення запального вузлика в ділянці проксимальної кільцеподібної зв'язки в основі пальця. Найчастіше уражається великий палець домінуючої руки (75%), проте процес може охопити декілька пальців на обох кистях. Досить часто (у 33-60% випадків) контрактура Дюпюїтрена формується внаслідок інсуліннезалежного ЦД. Розвивається вузликове потовщення долонного апоневрозу з утворенням згинальних контрактур, як правило, IV і V пальців (рис. 3). Зазвичай контрактура Дюпюїтрена виникає у людей із тривалим перебігом ЦД, хоча не виявлено зв'язку із ступенем компенсації ЦД. Передбачається, що в патогенезі цього син-



масою тіла. З'являються скутість у ділянці шиї та спини, обмеження рухливості хребта. Больовий синдром не виражений. Діагностично цінними є дані рентгенографічного дослідження. На рентгенограмах визначається осифікація передньої поздовжньої зв'язки впродовж чотирьох і більше хребців, що призводить до різкого зменшення рухливості хребта у цій зоні. Периферичні симптоми і внутрішні органи інтактні, ознак запального процесу немає. Міжхребцеві простори, суглобові відростки і крижово-клубові з'єднання не змінені, що дає змогу провести диференціальну діагностику з остеоартрозом й анкілозним спондилітом.

Призначають терапію НПЗП, застосовують фізіотерапевтичні методи лікування і лікувальну гімнастику.

Синдром діабетичної стопи (СДС) — симптомокомплекс патологічних змін шкіри, м'яких тканин, кісток, суглобів стопи у хворих на ЦД, зумовлених ураженнями артеріального та мікроциркуляторного русла, нейропатією, які призводять до формування гострих і хронічних виразок, кістково-суглобових уражень і гнійно-некротичних процесів.

Основним механізмом розвитку діабетичної стопи є сенсорна, моторна і вегетативна нейропатія, ці порушення сприяють розвитку ulceration стопи. Виразковий дефект найчастіше утворюється під впливом зовнішніх факторів — надмірного тиску на певні ділянки стопи. СДС спостерігають у 10-25%, а за деякими даними, у тій або іншій формі у 30-80% хворих на ЦД. Це основна причина ампутації нижніх кінцівок, яку спостерігають у 17-45 разів частіше, ніж у людей без ЦД. Згідно з даними Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, діабетичну гангрену серед дорослого населення України 2007 р. було виявле-



Рис. 3. Контрактура Дюпюїтрена у хворого на ЦД

но у 7364 осіб, а кількість ампутацій, пов'язаних із ЦД, того самого року становила 3389 з післяопераційною летальністю 6,5%.

Найчастіше СДС розвивається на тлі тривалого (більше 15 років) ЦД переважно у людей похилого віку. Кількість ампутацій у хворих на ЦД досягає 70% від загальної кількості нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок, а смертність протягом першого року після ампутації на 30% вища, ніж в осіб без ЦД. Існує пряма залежність частоти СДС від тривалості й тяжкості основного захворювання.

Виділяють три основні форми СДС:

— нейропатична форма «стопи діабетика», до якої відносять варіант без остеоартропатії та з ДАОП (суглоб Шарко, що представляє деструктивний процес в одному або декількох суглобах стопи і гомілки);

— нейроішемічна форма СДС;

— ішемічна форма СДС.

Нейропатична остеоартропатія є результатом значних дистрофічних змін у кістково-суглобовому апараті стопи (остеопороз, остеоліз, гіперостоз). Нейропатія маскує спонтанні переломи кісток, які в деяких випадках виявляються безболісними. Деструктивні зміни кістково-зв'язкового апарату стопи можуть прогресувати впродовж багатьох місяців і призвести до вираженої кісткової деформації — формування суглоба Шарко.

Продовження на стор. 39.

Д.Л. Табидзе, В.В. Панов, В.Я. Саидов, Д.Н. Посохов, В.В. Саенко, С.Н. Мазуренко,
Херсонская городская клиническая больница им. Е.Е. Карабелеша

Нейроэндокринная опухоль червеобразного отростка

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой редко встречающиеся новообразования, интерес к которым не ослабевает с 1902 г., когда они были выделены в отдельную группу немецким патологоанатомом Обендорфером [1].

В литературе и клинической практике в качестве определения для НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) до сих пор используют несколько синонимов. Обендорфер для обозначения интестинальных опухолей с менее агрессивным, чем у аденокарцином, клиническим течением предложил название «карциноид» [1]. В 2000 г. его заменили определением «эндокринная опухоль» (ВОЗ). В настоящее время термин «карциноид» применяют только для нейроэндокринных новообразований легких. Наиболее распространенные в современной литературе термины «нейроэндокринная опухоль» и «нейроэндокринная карцинома» базируются на том факте, что у всех эндокринных (нейроэндокринных) клеток есть общие иммунофенотипические особенности [2].

По результатам проведенного в США в течение 1973–2004 гг. анализа заболеваемости у более 35 тыс. пациентов с разными НЭО, зарегистрированными в базе данных SEER по кодам ICD-0-3, выяснилось много нового. Авторы работы отметили достоверный рост заболеваемости с 1,09 на 100 тыс. населения в 1973 г. до 5,25 случая на 100 тыс. населения в 2004 г. Анализ показал статистически значимое увеличение заболеваемости за весь период для всех локализаций первичной опухоли. Возможно, это связано с постепенным улучшением качества диагностики, особенно эндоскопического обследования, что позволило более подробно документировать НЭО различной локализации.

Не было выявлено значимых различий в заболеваемости мужчин и женщин. У последних более часто отмечалась склонность к возникновению первичной НЭО в легких, желудке, аппендиксе или слепой кишке, тогда как у мужчин чаще поражались тимус, двенадцатиперстная кишка, поджелудочная железа, тощая, подвздошная или прямая кишка. Однако локализация первичной опухоли значительно отличалась в зависимости от возраста пациента [3].

К сожалению, на сегодняшний день в Украине нет статистических данных по заболеваемости НЭО, поэтому анализ результатов лечения этих больных и разработка диагностического алгоритма вызывают определенные трудности.

Клинически НЭО червеобразного отростка может быть как функционирующей, так и не функционирующей — эти опухоли составляют 15–30% случаев [4–6]. Функционирующие НЭО проявляются карциноидным синдромом.

Надо отметить, что цианоз или покраснение кожи лица и шеи часто является первым, а иногда единственным симптомом заболевания. Эту «маску» у женщин чаще всего принимают за климактерические приливы, особенно если учесть, что частота заболеваемости НЭО увеличивается после 50 лет. Также жалобы могут расцениваться как вегетативные реакции при неврозах или нейроциркуляторной дистонии, что отодвигает сроки распознавания заболевания [4–6].

Абдоминальные проявления (схваткообразные боли в животе, тошнота, рвота,

диарея) напрямую обусловлены влиянием на моторику ЖКТ серотонина, однако конкурирующими причинами могут быть ишемия кишки, раздражение брыжейки, явления непроходимости, как и в случае с нефункционирующей НЭО. Физикальное обследование на поздних стадиях заболевания может выявить наличие пальпируемой опухоли в брюшной полости, изменения периферических регионарных лимфоузлов [4–6].

Необходимо особо остановиться на сердечно-сосудистой симптоматике карциноидного синдрома, которая характеризуется тахикардией, болями в области сердца, повышением артериального давления (АД). Эти жалобы очень часто встречаются в повседневной практике терапевта и кардиолога, и на рутинном приеме достаточно трудно заподозрить у пациента карциноидную опухоль, а не более частую и известную клиницистам сердечно-сосудистую патологию.

Высокие концентрации циркулирующих биологически активных аминов и пептидных гормонов не могут не затронуть функции высшей нервной деятельности, и, действительно, у пациентов с НЭО часто фиксируются расстройства нервно-психического статуса [4–6].

Тяжелым проявлением НЭО является карциноидный криз. Он характеризуется интенсивно выраженными признаками: нарушениями ЦНС вплоть до потери сознания и комы, сердечно-сосудистыми расстройствами, включающими аритмии, артериальную гипертензию или гипотензию [4–6].

НЭО червеобразного отростка среди всех НЭО занимает особое место. Частота постановки этого диагноза составляет 0,15 случая на 100 тыс. населения в год. Болеют преимущественно женщины. Средний возраст больных — 40–50 лет. НЭО червеобразного отростка выявляются, как правило, случайно, во время аппендэктомии (каждый 3–5-й случай на 1 тыс. аппендэктомий). Пятилетняя выживаемость при местнораспространенном новообразовании составляет 85–100%, при распространенной форме — 25% [7].

Исходя из этих данных можно сделать вывод: НЭО червеобразного отростка размерами менее 1 см, без распространения в мезоаппендикулярную область, с четкими контурами, даже после простой аппендэктомии не рецидивируют, в то время как в отношении опухолей более 2 см, с инвазией в мезоаппендикулярную область, существует большой риск развития рецидивов после простой аппендэктомии — требуется проводить правостороннюю гемиколэктомию [7].

Мы приводим клинический случай больной в возрасте 65 лет с диагнозом «НЭО червеобразного отростка». В клинике выполнено хирургическое лечение данной пациентки. Больная была социально адаптирована.

Клинический случай

Пациентка Л., 65 лет, поступила в проктологическое отделение КУ «ХГКБ

им. Е.Е. Карабелеша» 19.12.2014 г. с жалобами на боли в правой подвздошной области (в проекции слепой кишки), запоры — в течение 3–4 дней, приливы с гиперемией кожи лица и шеи 2 раза в неделю.

Anamnesis morbi: В 2007 г. пациентка находилась на лечении в гастроэнтерологическом отделении; по данным эпикриза, при пальпации в правой подвздошной области выявлялась плотно-эластической консистенции слепая кишка, а по данным УЗИ органов брюшной полости (ОБП), в правой подвздошной области — гипоехогенное образование 3,3×1,3 см.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что на то время НЭО имела место и медленно развивалась.

Со слов пациентки, 2–3 раза в неделю у нее наблюдались «приливы» с гиперемией кожи лица, которые она связывала с последствием перенесенной в 1994 г. операции (надвлагалищной ампутации матки с придатками).

Пациентка не обращалась к докторам вплоть до появления у нее в 2014 г. выделений из влагалища. Гинеколог направила больную на УЗИ органов малого таза (ОМТ), где в проекции червеобразного отростка был выявлен фрагмент кишки размером 3,9×1,9 см с утолщенными стенками, частичной потерей физиологической слоистости, пузырьками воздуха в просвете. Вероятнее всего, описанное образование является мукоцеле червеобразного отростка.

После УЗИ пациентку проконсультировал хирург, который исключил острый аппендицит и направил больную на консультацию к проктологу.

На осмотре у проктолога 11.12.2014 г.: в проекции аппендикса на УЗИ ОБП выявлены патологические изменения (см. описание выше). По данным фиброколоноскопии 10.12.2014 г. — за илеоцекальным клапаном нечетко определяется локальное выпячивание стенки за счет сдавливания извне. Слизистая в области площадки устья червеобразного отростка не изменена.

В анамнезе — экстирпация матки с придатками по поводу миомы 20 лет назад и холецистэктомия. Жалобы на приливы в течение 20 лет, боли в правой подвздошной области примерно 1 год. Общий анализ крови: Нb — 130 г/л, СОЭ — 7 мм/ч. В правой подвздошной области пальпируется плотное, умеренно болезненное образование, бугристое, ограниченно подвижное, размерами 4,0×5,0 см. Можно предположить наличие патологии червеобразного отростка, включая НЭО. Показано: осмотр через 1 нед; при сохранении жалоб — оперативное лечение.

18.12.2014 г. Пациентка обратилась повторно с теми же жалобами. Показана госпитализация, оперативное лечение после дообследования с повторным УЗИ ОБП — осмотр тканей вокруг подвздошных сосудов, мочеоточника, забрюшинного пространства.

19.12.2014 г. Госпитализирована в проктологическое отделение для дообследования и оперативного лечения с диагнозом: «Объемное образование правой подвздошной области; НЭО червеобразного отростка?».

В anamnesis vitae обращает на себя внимание тот факт, что менопауза у пациентки имеет место 20 лет. Сестра и мать умерли от рака грудной железы.

При поступлении: масса тела — 59 кг, рост — 155 см. Общее состояние удовлетворительное. АД 120/80 мм рт. ст. Пульс 70 уд/мин. Кожа и видимые слизистые бледно-розового цвета, без высыпаний, чистые. Периферические лимфатические узлы не пальпируются.

Status localis: В правой подвздошной области при глубокой пальпации определяется бугристая опухоль 4×5 см малоподвижная, с нечеткими контурами, плотной консистенции.

Клинический диагноз: объемное образование правой подвздошной области; НЭО червеобразного отростка?

Лабораторно-инструментальные исследования провели по стандарту. Из особенностей нужно отметить следующие.

УЗИ ОБП совместно с лечащим врачом от 22.12.2014 г. В проекции правой подвздошной области выявлено новообразование овальной формы с неровным контуром размерами до 3,5×1,5 см низкой эхогенности и умеренной локальной болезненности, вероятно, расположенное вне просвета кишечника (детализация затруднена).

Данные клинко-инструментального обследования не позволяют произвести 100% верификацию заболевания. Показано оперативное лечение, объем которого будет определен после ревизии ОБП.

После подготовки пациентке 24.12.2014 г. выполнена операция — резекция илеоцекального угла кишечника с илеоасцендоанастомозом «конец в конец», рассечение спаек.

В брюшной полости массивный плоскостной спаечный процесс. При ревизии выявлено опухолевидное образование в илеоцекальном углу кишечника, точнее, в его брыжейке при отсутствии червеобразного отростка с деформацией купола слепой кишки в месте его основания. Опухоль бугристая, костной плотности размерами 5,0×1,5 см, интимно сращена с брыжейкой терминального отдела подвздошной кишки. Сам отросток визуально не определяется, расположен за слепой и восходящей кишкой в брыжейке. Выделить его из сращения без нарушения кровоснабжения подвздошной кишки нельзя. Состояние расценено как хронический аппендикулярный инфильтрат с оссификацией червеобразного отростка. В отношении НЭО отростка есть большие сомнения. Из-за нарушения проходимости в илеоцекальном клапане и наличия до конца неясной этиологии измененного червеобразного отростка была выполнена резекция илеоцекального угла кишечника с удалением 15 см подвздошной кишки и ее брыжейки, слепой и восходящей кишки с перевязкой подвздошно-ободочных сосудов и наложением асцендоилеоанастомоза конец в конец. Прокладимость анастомоза хорошая.

Перитонизация. Произведены туалет брюшной полости и послойное ушивание раны наглухо.

Макропрепарат (описание). 1. Илеоцекальный угол: 7 см подвздошной кишки, 6 см слепой — с червеобразным отростком. Червеобразный отросток представляет собой конгломерат, спаянный с брыжейкой толстой кишки, на разрезе с участком костной плотности, на разрезе просвет облитерирован, стенка неравномерно утолщена, с участками кальциноза. В подлежащей жировой ткани — округлое образование без границ

А.С. Свінціцький, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Ураження опорно-рухового апарату у хворих на цукровий діабет

Продовження. Початок на стор. 36.

Діагноз діабетичної стопи встановлюють за наявності факторів ризику в анамнезі, скарг пацієнта, виразки, хронічних ускладнень ЦД. Серед лабораторних досліджень обов'язковими є загальний і біохімічний аналіз крові, коагулограма, бактеріологічний посів із рани. До основних інструментальних досліджень належать доплерометрія і рентгенографія. За допомогою доплерометрії встановлюють наявність і ступінь гемодинамічних порушень (показник плече-щиколоткового індексу менше одного свідчить про оклюзію або стеноз артерій), рентгенографії — деструкцію кісток стопи. Додаткові методи дослідження включають ангиографію, доплерографію (оцінка ступеня та локалізації чи оклюзії артерій нижніх кінцівок), черезшкірну оксиметрію (оцінка життєдіяльності тканин).

Важливу інформацію для оцінки стану іннервації надають неврологічні тести. Досліджують вібраційну, больову, тактильну і температурну чутливість.

Успішне лікування діабетичної стопи можливе за дотримання таких умов:

- відновлення адекватного артеріального кровообігу;
- успішне лікування інфекцій;
- розвантаження ураженої кінцівки.

Основою лікування та профілактики розвитку діабетичної стопи є компенсація ЦД, корекція артеріальної гіпертензії та дисліпідемії, а також регулярне користування ортопедичним взуттям, догляд за стопами, видалення кератозів, навчання хворих.

Остеопороз у хворих на ЦД. Метаболічні зміни, які виникають при ЦД, призводять до порушення процесів ремоделювання кісткової тканини. В умовах інсулінової недостатності порушується остеобластна функція: знижується вироблення колагену і лужної фосфатази остеобластами. Рекомендується стимулюючий вплив інсуліну на синтез кісткового матриксу й остеобластний остеопорез. Відомо, що остеобласти мають рецептори інсуліну і прямо залежать від його регуляторного впливу. При ЦД часто виявляється зменшення кількості остеобластів і їх активності.

Наявність остеопенії при ЦД 1 типу відмічено в багатьох дослідженнях. Більшість авторів вважають, що остеопенія й остеопороз при ЦД носять дифузний характер і зустрічаються не менше ніж у половини пацієнтів. Термін «остеопенія» використовують для визначення зниження щільності рентгенологічної тіні (при стандартній рентгенографії кісток) або зниження маси кістки за допомогою методів кількісної кісткової денситометрії; остеопороз — системне захворювання скелета, яке характеризується зниженням маси кістки в одиниці об'єму і порушенням мікроархітектури кісткової тканини, що призводить до збільшення крихкості кісток і високого ризику їх переломів.

Патофізіологічні аспекти розвитку остеопорозу у хворих на ЦД до кінця не вивчені. Однак у дещо спрощеному вигляді порушення метаболізму кісткової тканини можна представити п'ятьма основними формами:

- недостатність утворення кісткової тканини;
- підвищене її руйнування;
- поєднання зменшеного утворення зі збільшенням руйнування;
- одночасне, але неоднаково підвищене утворення і руйнування кісткової тканини;

— поєднання особливо зменшеного утворення зі зменшеною резорбцією.

Основні ланки патогенезу остеопорозу при ЦД такі:

- абсолютний дефіцит інсуліну → зниження продукції остеобластами колагену і лужної фосфатази, необхідних для утворення кісткового матриксу і його мінералізації; зменшення стимуляції остеокластів, опосередкованої інсуліноподібними факторами росту (секретуються в печінці);
- прямий вплив високої концентрації глюкози внаслідок кінцевих продуктів глікозилювання → посилення резорбції кістки остеокластами;
- знижена секреція інсуліну → дефіцит активних метаболітів вітаміну D → зниження всмоктування кальцію в кишечнику, збільшення секреції й активності паратгормона → негативний баланс неорганічних елементів у організмі й посилення резорбції кісткової тканини.

У третини хворих на ЦД 1 типу виявляють остеопенію, а остеопороз — у 18-20% випадків. Зниження мінеральної щільності кісток було виявлено у 20% дітей за тривалості ЦД понад 5 років. Системне ураження кісткової тканини призводить до підвищеного ризику переломів у цих хворих. Чинниками ризику розвитку остеопенічного синдрому є маніфестація ЦД до 20 років, тривалість захворювання понад 10 років, тривала декомпенсація вуглеводного обміну.

Основними завданнями лікування остеопорозу у цієї категорії пацієнтів, окрім ретельної компенсації ЦД, що може попередити розвиток остеопенії й остеопорозу, треба вважати підтримання активного способу життя, виключення куріння, помірне споживання кави, обмежене вживання солі, оптимальний уміст у їжі кальцію і фосфору, достатнє надходження в організм вітаміну D, своєчасну діагностику і корекцію синдрому мальабсорбції. Серед антиостеопоротичних препаратів найбільше значення мають бісфосфонати, кальцитонін, комбінація кальцію з вітаміном D, гормональна терапія (ралоксифен, тамоксифен, тиболон), активні метаболіти вітаміну D (альфакальцитол).

Таким чином, у хворих на ЦД можливим є розвиток різних уражень опорно-рухового апарату. При цьому найбільш важкі порушення розвиваються при інсулінзалежному ЦД. Лікування хворих на ЦД з патологією опорно-рухового апарату мають проводити спільно ендокринолог і ревматолог. Варто підкреслити, що добра і тривала компенсація ЦД — головна умова успішної терапії таких хворих. У комплексній терапії залежно від характеру ураження опорно-рухового апарату використовують НПЗП, засоби, які поліпшують реологічні властивості крові, ангіопротектори, дезагреганти, анаболічні препарати, антирезорбенти кісткової тканини, антиоксиданти тощо.

За наявності показань, крім лікарських засобів, застосовують фізіотерапію, лікувальну фізкультуру, курортне лікування, масаж, у разі необхідності — хірургічне втручання.

Список літератури знаходиться в редакції.



Рис. 1. Макропрепарат

діаметром 1,5 см. Остальні стінки товстої кишки і тонкої кишки без особливостей + прилежання жирової клітчатка.

2. Серо-жовтий фрагмент 2х1,5 см, на разрізі середі жирової клітчаткі відзначається білосовятий фрагмент розміром 1 см в діаметрі — лимфоузел (?) (рис. 1).

Гистологическое исследование материала № 1896 от 25.12.2014 г.: Злокачественный карциноид червеобразного отростка с ростом опухоли в прилежащую жировую ткань, участки кальциноза. № 1894,4 — Контрольные полоски без признаков опухолевого роста. № 1895,2 — Лимфатический узел с метастазом злокачественного карциноида.

Для решения вопроса о тактике дальнейшего лечения пациентки произведено иммуногистохимическое исследование гистопрепаратов в ООД (маркеры хромогранин А и синаптофизин, маркер пролиферации Ki-67).

Иммуногистохимическое исследование материала № 11 от 26.01.2015 г.: Chromogranin A (SP 6) — положительная реакция, synaptophysin (SP 11) — положительная реакция, Ki-67 (SP 6) — менее 2%.

С учетом морфологической картины и результатов иммуногистохимического исследования опухолевая ткань соответствует НЭО червеобразного отростка с низким потенциалом злокачественности G1.

На 12-е сутки сняты швы. Заживление первичным натяжением. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. Больной даны рекомендации по дальнейшему наблюдению (специальное лечение не показано).

Заключение

- НЭО червеобразного отростка занимают первое место по частоте (80%) среди всех НЭО ЖКТ.
- Первичные карциноиды клинически проявляются лишь в 5-10% случаев, при метастазах в печень карциноидный синдром отмечается у 40-45% (до 95%) пациентов, в 50% случаев при поражении гонад, в 20% — при локализации в поджелудочной железе, у 20-30% больных с илеоюнальной локализацией опухоли, у 5% — с карциноидом легких.
- Предварительный диагноз НЭО может быть поставлен на основании клинической картины и обычного гистологического исследования, а окончательная верификация проводится при помощи иммуногистохимического исследования.
- При постановке диагноза, выборе алгоритма лечения нужно руководствоваться Клиническими рекомендациями ESMO по диагностике, лечению и наблюдению пациентов при нейроэндокринных гастроэнтеропанкреатических опухолях.
- В обязательном порядке нужно проводить лекции для врачей по НЭО для большей онконастороженности при данной патологии.

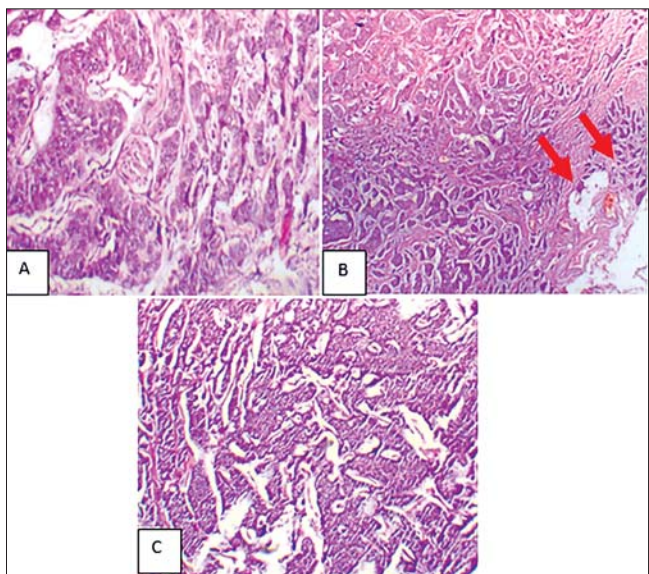


Рис. 2. Морфологическое исследование биопсийного материала

- А. Карциноид толстой кишки: гнездные скопления имеют типичный внешний вид эндокринных маленьких, округлых клеток с круглым ядром.
В. Карциноид толстой кишки: инвазии опухоли в прилежащую жировую ткань (указано стрелками).
С. Карциноид толстой кишки: тубулярные и трабекулярные участки, солидные поля.

В Украине существует много проблем, связанных с диагностикой и лечением НЭО. Прежде всего это отсутствие национального регистра по учету НЭО или хотя бы приблизительных данных о распространенности патологии. В настоящее время нейроэндокринный рак включен в общую статистику злокачественных новообразований по органной принадлежности. Другими словами, в национальном регистре злокачественных опухолей нет диагноза «нейроэндокринная опухоль». Такое положение препятствует распространению знаний о НЭО среди врачей-онкологов в регионах. Также отсутствуют образовательные программы по патоморфологической, рентгенологической диагностике и терапии НЭО. Большинство патологоанатомических и биохимических лабораторий не располагают возможностями для диагностики НЭО, поэтому об опыте лечения вообще говорить не приходится. Новые препараты, эффективность которых при НЭО была доказана в международных клинических исследованиях, длительное время проходят регистрацию в Украине, что также ограничивает возможности терапии НЭО на современном уровне.

Литература

1. Obendorf S. P. Karzinoide tumoren des Dunndarms // Frankf. Z. Pathol. 1907. Vol. 1. P. 425-429.
2. Niederle M.B., Hackl M., Kaserer K. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. Endocr Relat Cancer 2010; 17: 909-918.
3. Yao J.-C. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // J.-C. Yao, M. Hassan, A. Phan et al. // J Clin Oncol 2008. — 26. — P. 3063-3072.
4. Barakat M.T. Neuroendocrine tumors. // M.T. Barakat, K. Meeran, S.R. Bloom // Endocrin. Relat. Cancer. — 2004. — 11. — P. 1-18.
5. Jensen R.T. Carcinoid Tumors and the Carcinoid Syndrome / R.T. Jensen, J.M. Doherty // Cancer: Principles and Practice of Oncology. — 2000. — Ch. 38.6.
6. Kulke M.H. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease // M.H. Kulke // Cancer Treat. Rev. — 2003. — Vol. 29. — P. 363-370.
7. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejunum-Ileum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas — P. 143-152.

Лабораторная диагностика

Добавляет
ценность диагнозу



СИНЭВО
медичинська лабораторія

ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

О.В. Рыкова, руководитель клинического направления лабораторной диагностики компании «Синэво»

Лабораторные аспекты диагностики гиперпролактинемии

Гиперпролактинемия является одним из наиболее распространенных нейроэндокринных синдромов, который может быть как проявлением самостоятельного заболевания (пролактиномы, которая чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и составляет примерно 40% всех опухолей гипофиза), так и синдромом, сопровождающим целый ряд других заболеваний гипоталамо-гипофизарной области (опухоли, травмы), эндокринные заболевания, соматическую патологию, нервно-рефлекторные поражения, может иметь ятрогенный характер (препарат-индуцированная гиперпролактинемия). Данная патология чаще встречается у женщин при наличии нарушений со стороны репродуктивного здоровья, однако не менее актуально это и при обследовании мужчин с теми или иными нарушениями со стороны сексуального здоровья и репродукции, поскольку установлено, что при соотношении 1:6-10 (женщины/мужчины) частота макроадеом у мужчин достоверно выше, чем у женщин. Это является следствием более поздней постановки диагноза.

Несмотря на многообразие причин повышения уровня пролактина (ПРЛ), клинические проявления и основные принципы диагностики данного синдрома едины и базируются на лабораторных методах оценки уровня гормона в крови. Кроме того, лабораторная диагностика позволяет провести дифференциальную диагностику возможных причин для постановки этиологического диагноза и возможности назначения лечения в соответствии

с основным диагнозом, так как достичь нормализации уровня ПРЛ в случаях, когда гиперпролактинемия сопровождается другими заболеваниями, невозможно (например, при гипотиреозе без нормализации тиреоидного статуса нет эффективности в лечении гиперпролактинемии). В статье освещены современные алгоритмы лабораторной диагностики при постановке диагноза и контроле эффективности лечения в соответствии с руководством

«Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2011).

Основные сведения о пролактине

На сегодняшний день доказано, что секреция ПРЛ происходит не только в лактотрофах гипофиза под контролем синтезируемого гипоталамусом допамина, ингибирующего его секрецию, но и в других тканях организма. Являясь

гормоном, ПРЛ не имеет эндокринного органа-мишени, поэтому классического варианта гормонально опосредованной системы обратной связи нет. Структурно пролактин подобен гормону роста, главным органом-мишенью являются молочные железы, где осуществляется функция лактогенеза и галактопоэза. Однако спектр воздействия на различные органы и системы значительно шире, что определяет его ключевое значение в функционировании многих систем организма, и в первую очередь репродуктивной.

Пролактин представлен в трех разных формах:

- мономерной — это основная форма, составляет 80% уровня общего пролактина, является активной с биологической и иммунологической точки зрения;
- димерной («big» пролактин) — составляет 5-20% уровня общего ПРЛ, является биологически неактивной фракцией ПРЛ;
- тетраметрической («big-big» пролактин) — составляет только 0,5-5% уровня общего ПРЛ, обладает низкой биологической активностью.

У здоровых людей повышение уровня пролактина происходит при стрессе, гипогликемии, во время сна, при физических нагрузках, после полового акта,

Анкета читателя

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

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

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Диабетология, тиреойдология, метаболические расстройства»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

«Диабетология, тиреойдология, метаболические расстройства»?

На какую тему?

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

Лабораторная диагностика

О.В. Рыкова, руководитель клинического направления лабораторной диагностики компании «Синэво»

Лабораторные аспекты диагностики гиперпролактинемии

стимуляции сосков. Поэтому при направлении на данное исследование или интерпретации повышенных уровней необходимо исключить факт влияния вышеперечисленных факторов. Наиболее оптимальным временем для определения являются утренние часы, не позднее чем через 2 ч после пробуждения.

Во время беременности происходит повышение уровня пролактина под влиянием повышенных уровней эстрогена и прогестерона. После родов уровни пролактина нормализуются в течение 4–6 нед. Лактация обуславливает быстрый рост концентрации пролактина, но базальные уровни пролактина в этот период существенно не увеличиваются. Высокая концентрация пролактина подавляет образование гормонов в яичниках, а также секрецию гонадотропных гормонов гипофиза, что приводит к развитию гипогонадизма с соответствующей клинической картиной. Гиперпролактинемия (у мужчин и женщин) является наиболее распространенной причиной бесплодия.

Клиника гиперпролактинемии

Клиническая картина определена, с одной стороны, влиянием высоких уровней пролактина (в первую очередь на репродуктивную систему), а с другой стороны, эффектом воздействия опухолевой массы на окружающие структуры.

1. Нарушения со стороны репродуктивной системы: у женщин — нарушения менструальной функции, бесплодие, галакторея, у мужчин — снижение либидо, эректильная дисфункция, импотенция, изменения в спермограмме (снижение количества и подвижности сперматозоидов), гинекомастия. В результате гормональных сдвигов развиваются метаболические нарушения: гиперинсулинемия, ожирение, остеопороз.

2. Головная боль и нарушения со стороны зрения (сужение полей зрения и снижение остроты зрения) как результат давления опухолевой массы на окружающие структуры.

3. Психозомоциональные нарушения.

Лабораторная диагностика

Основным методом оценки гормонального статуса для постановки диагноза и проведения дифференциальной диагностики, контроля эффективности лечения является лабораторная диагностика. На сегодняшний день диагностические алгоритмы базируются на оценке общего пролактина и выявлении его фракций (процентного содержания макропролактина).

Согласно руководству «Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (2011) для постановки диагноза гиперпролактинемии рекомендовано однократное определение уровня ПРЛ (уровень доказательности I, ++++). Однако ниже перечислены факторы, которые должны быть учтены при направлении или интерпретации уже полученных результатов лабораторного тестирования.

1. Существует целый ряд физиологических причин повышения уровня ПРЛ: коитус, интенсивные физические нагрузки, сон, стресс (включая стресс при венопункции), лактация, беременность. Влияние данных факторов должно быть исключено или учтено при получении повышенных уровней для исключения возможности получения ложноположительных результатов.

2. Целый ряд фармакологических препаратов повышают уровень ПРЛ: эстрогены, оральные контрацептивы, препараты заместительной гормональной терапии, блокаторы рецепторов дофамина (фенотиазины), антагонисты дофамина (метоклопрамид), антигипертензивные препараты, антигистаминные препараты (H2), холинергические агонисты, анестетики, противосудорожные, антидепрессанты, антипсихотические препараты, нейролептики, нейропептиды, опиаты и антагонисты опиатов. Согласно руководству данные препараты должны быть отменены (при клинической возможности) на 3 дня или заменены на препараты, которые не стимулируют синтез ПРЛ. В случае получения повышенных уровней ПРЛ на фоне приема указанных препаратов необходимо повторное тестирование (в условиях отмены) или учета возможности препарат-индуцированной гиперпролактинемии при постановке этиологического диагноза заболевания. В случае получения нормальных уровней ПРЛ на фоне приема вышеперечисленных препаратов дополнительного тестирования проводить нет необходимости — гиперпролактинемия в данных случаях исключается. С другой стороны, необходимо учитывать прием препаратов, снижающих уровень ПРЛ, — дофаминергических (бромкриптин, каберголин, тергурид, ропинерол).

При обнаружении повышенного уровня ПРЛ необходимо исключение гиперпролактинемии за счет увеличения гормонально неактивной фракции — макропролактинемии. Согласно руководству приблизительно в 40% всех случаев гиперпролактинемии наблюдается макропролактинемия. В основном данное повышение ПРЛ бессимптомно и в специфическом лечении не нуждается, однако, как отмечается в руководстве, приблизительно в 20% случаев имеет место галакторея, в 48% — олигоменорея, в 20% по данным инструментальных методов диагностики выявляются аденомы гипофиза. Наиболее распространенным методом оценки фракций являются методы иммунного анализа (иммуннохемилюминисценции) для определения уровня ПРЛ до и после проведения реакции иммунопреципитации с полиэтиленгликолем, который осаждает фракции ПРЛ, связанные с иммуноглобулинами (макропролактин). В данном случае тестируется уровень общего ПРЛ и мономерного ПРЛ (после проведения реакции осаждения) и рассчитывается процентное содержание макропролактина. В результате выдаются все три показателя, которые позволяют клиницисту оценить уровень ПРЛ в день взятия биологического материала и процентное содержание фракции макропролактина. При выполнении данного исследования на реагентах компании Roche аппаратами Cobas положительным результатом считается уровень макропролактина >60%, что говорит о том, что повышенный уровень ПРЛ не связан с гормонально активной фракцией. Это необходимо учитывать при определении тактики ведения (лечения) данного пациента. При значениях <40% результат является отрицательным и обнаруженная гиперпролактинемия является истинной, требующей соответствующей терапии. При значениях 40–60% результат выдается как сомнительный, а тактика ведения определяется клиникой и данными дополнительных исследований.

Выявление повышенного уровня ПРЛ требует обязательного исключения

у пациента гипотиреоза (равно как и наоборот, при наличии гипотиреоза всегда необходима оценка уровня ПРЛ для правильной интерпретации имеющихся клинических проявлений): отсутствие нормализации тиреоидного статуса пациента не позволит эффективно нормализовать уровень ПРЛ. В данном случае наиболее оптимальным комплексом является оценка уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4 свободный).

Согласно руководству в случае выявления гиперпролактинемии необходимо исключение других опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Например, при соматотропном возможно сочетание с пролактиномой (что будет сопровождаться гиперпролактинемией), однако возможны варианты наличия клиники гиперпролактинемии без повышения уровня ПРЛ за счет лактотропного действия соматотропного гормона (СТГ). Наиболее оптимальным лабораторным тестом оценки соматотропной функции, согласно руководству «Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly — 2011 Update», American Association of clinical endocrinologists (2011), является определение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), который наиболее корректно показывает уровень продукции СТГ и, что самое важное, обладает высокой диагностической чувствительностью с ранних стадий нарушений гормонального статуса организма. Кроме того, в руководстве указан целый ряд других заболеваний, которые могут сопровождаться гиперпролактинемическим синдромом: это различные гипоталамо-гипофизарные поражения — гранулемы, травмы, включая операционные, воспалительные поражения, воздействие облучения, разнообразные опухоли: краниофарингеомы, герминомы, метастазы других опухолей, менингиомы, аденомы гипофиза, сопровождающиеся гиперсекрецией других гормонов, травмы. Необходимо учитывать возможность развития гиперпролактинемического синдрома при почечной недостаточности. При этом важно отметить, что диализ не дает эффективного снижения уровня ПРЛ (только трансплантация почки приводит к его нормализации). Кроме того, травмы грудной клетки, эпилептические эпизоды, синдром поликистозных яичников могут сопровождаться повышением уровня ПРЛ.

Особое внимание необходимо обращать на результаты ПРЛ в пределах нормы или незначительного повышения и данных об аденоме (в первую очередь, макроаденоме): в силу особенностей проведения иммунного анализа высокие уровни ПРЛ приводят к так называемому «hook effect», когда получают ложноотрицательные результаты. Согласно руководству в данных ситуациях необходимо тестирование уровня ПРЛ в пробах с разведением 1:100 для возможности получения истинного уровня гормона, определения объема терапии и контроля эффективности лечения (снижения уровня ПРЛ). Для реагентов Roche на аппаратах Cobas данный эффект может быть при уровнях ПРЛ, превышающих 12 690 нг/мл.

Оценка уровня гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) необходима при гиперпролактинемии для выявления гипогонадотропного гипогонадизма и определения объема лечения.

После постановки диагноза и определения объема лечения для контроля эффективности используют только динамику уровня ПРЛ (достижение нормального уровня гормона) в соответствии с данными об уменьшении объема опухоли. Не всегда есть прямая корреляция, в части случаев наблюдается только нормализация гормонального статуса, в других — уменьшение объема опухоли без полной нормализации уровня ПРЛ. Наиболее неблагоприятным вариантом является отсутствие положительной динамики обоих показателей эффективности проводимого лечения.

После достижения ремиссии проводится контроль ПРЛ для возможности своевременного выявления рецидива контролем на основе данных инструментальных исследований и оценки полей зрения у офтальмолога.

Особую категорию контроля за рецидивом составляют беременные после эффективного лечения пролактиномы: учитывая сложности интерпретации уровня ПРЛ во время беременности (физиологическое увеличение), в руководстве рекомендовано не использовать уровни ПРЛ для контроля за рецидивом пролактиномы (уровень доказательности I, ++++). Оценка полей зрения и (в случае необходимости) МРТ составляют диагностический комплекс выявления рецидива у данной категории пациентов.

Заключение

Высокая распространенность гиперпролактинемического синдрома как самостоятельного заболевания или сопровождающего другие заболевания синдрома приводит к необходимости обязательного исключения данной патологии во всех случаях имеющихся нарушений менструального цикла, гиперандрогенных проявлений, бесплодия, галактореи. Особое внимание необходимо обращать на сочетание с головными болями, нарушениями со стороны зрения (полей зрения). В случае ведения бесплодных пар исключение гиперпролактинемического синдрома необходимо не только у женщин, но в большинстве случаев и у мужчин, так как клиническими проявлениями есть эректильная дисфункция, снижение либидо, нарушения в спермограмме в результате развивающегося гипогонадотропного гипогонадизма (снижение количества сперматозоидов, их подвижности) и, соответственно, развивающегося бесплодия, в тяжелых случаях — галактореи, мастопатии.

Основным методом в постановке диагноза и проведении дифференциальной диагностики является лабораторная диагностика: определение уровня ПРЛ и исключение макропролактинемии. Обязательным при направлении и интерпретации является учет факторов, которые могут повышать уровень гормона (физиологические и фармакологические причины). В случае выявления нормальных или незначительно повышенных уровней и данных о макроаденоме необходимо проведение тестирования уровня пролактина в условиях разведения 1:100. Учитывая, что гиперпролактинемический синдром может сопровождать целый ряд других заболеваний, необходимо для определения объема лечения исключение данных патологий для обеспечения эффективного лечения.

Литература

1. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Endocrine Society, 2011, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, February 2011, 96(2): 273–288.
2. Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly — 2011 Update», American Association of clinical endocrinologists, AACE Acromegaly Guidelines, Endocr Pract. 2011;17 (Suppl 4).

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР



СІНЕВО

медична лабораторія

Понад 140 лабораторних
центрів у 34 містах України

> **15'000** ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»



Міжнародний
контроль якості

RIQAS

INTERNATIONAL

DE **DGKL**

GERMANY

ISO-9001

СИСТЕМА ЯКОСТІ

Найкраще світове
обладнання

Автоматизований
лабораторний процес



ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ

Більше ніж 1500
лабораторних тестів

1572 **Пакет № 128**
«Гіперпролактинемія»
(3 показники; пролактин,
ТТГ, Т4 вільний)

9010 **Макропролактин**

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua



facebook.com/SynevoLab