



Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади

№ 1 (37)
березень 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632



Член-корреспондент
НАМН України
Борис Маньковский

Діабетологія:
що нового в клінічних
рекомендаціях
в 2017 году?

Читайте на сторінці 9



Академік НАМН України

Микола Тронько

Школа ендокринної
хірургії України

Читайте на сторінці 30



Доктор медичних наук,
професор
Марина Власенко

Діабетична
хвороба нирок

Читайте на сторінці 48



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Черенко

Первинний
гіперпаратиреоз:
від генетичних засад
діагностики до прикрих
реалій сьогодення

Читайте на сторінці 55



Доктор медичних наук,
професор
Надія Скрипник

Метаболічний
синдром і гіпотиреоз:
патогенетичні
взаємозв'язки,
діагностика,
лікування

Читайте на сторінці 60

АКТОВЕГІН



Потужний універсальний антигіпоксант

ЕНЕРГІЯ
ЖИТТЯ



- Для лікування судинних і метаболічних захворювань головного мозку*
- Для патогенетичної терапії діабетичної полінейропатії*
- Для лікування патології судин нижніх кінцівок*



Переможець щорічного конкурсу професіоналів
фармацевтичної галузі України «Панацея»
2006, 2010, 2011, 2012, 2014, 2015 років

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Актовегін. Діюча речовина. Депротеїнізований гемодериват із крові телят. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій, таблетки, вкриті оболонкою. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТС А16АХ10. Показання. Захворювання головного мозку судинного та метаболічного генезу (у тому числі деменції). Порушення периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнення (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка). Діабетична полінейропатія. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату. Фармакологічні властивості. На молекулярному рівні Актовегін спричиняє прискорення процесів утилізації кисню (підвищує стійкість до гіпоксії) і глюкози, тим самим сприяє підвищенню енергетичного метаболізму. У пацієнтів з цукровим діабетом і діабетичною полінейропатією об'єктивно зменшуються розлади чутливості, покращується шкірне самопочуття. Побічні реакції. Препарат зазвичай переноситься добре. У поодиноких випадках можуть виникати анафілактичні (алергічні) реакції, анафілактичний шок. Категорія відпуску. За рецептом. Р. н. МОЗ України: МЧУ/11232/01/01, МЧУ/11232/02/01. Виробник: ТОВ «Кусум Фарм», Україна (упаковка з форми in bulk фірми-виробника «Такеда Австрія ГмбХ», Австрія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. * Інструкція для медичного застосування препарату Актовегін.

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Берлітіон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії^{1,2,3,4}
- Широкий вибір доз та форм^{1,2,3,4}
- Вироблено в Німеччині^{1,2,3,4}



Інформація про рецептурний лікарський засіб.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 300 ОРАЛЬ, БЕРЛІТІОН® 300 КАПСУЛИ/БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ^{1,2,3,4}. Склад: діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить тіоктової кислоти 300 мг; 1 капсула препарату Берлітіон® 300 капсули містить 300 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітіон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. Клінічні характеристики. Показання. Парестезії при діабетичній полінейропатії. Побічні реакції. З боку центральної нервової системи: в окремих випадках спостерігалися зміна або порушення смакових відчуттів, головний біль, приливи, підвищена пітливість, утруднене дихання, підвищення внутрішньочерепного тиску, запаморочення, судоми, порушення зору та двоїння в очах. У більшості випадків усі вказані прояви минають самостійно. З боку травного тракту: в окремих випадках, при швидкому внутрішньовенному введенні препарату, спостерігалися нудота, блювання, діарея, біль у животі, які минали самостійно. З боку системи кровотворення: в окремих випадках спостерігалися петехіальні крововиливи у слизові оболонки/шкіру, порушення функції тромбоцитів, гіпокоагуляція, геморагічний висип (пурпура), тромбофлебіт. Метаболічні порушення: внаслідок поліпшеного засвоєння глюкози в деяких випадках може знижуватися рівень цукру в крові, через що можлива поява симптомів подібних до гіпоглікемії, таких як запаморочення, підвищена пітливість, головний біль, розлади зору. З боку імунної системи: у поодиноких випадках спостерігалися шкірні висипання, кропив'янка, свербіж, екзема, а також системні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку. З боку серцево-судинної системи: при швидкому внутрішньовенному введенні можуть спостерігатися біль у ділянці серця, тахікардія, що минають самостійно. Інші. У поодиноких випадках були повідомлення про реакції у місці введення та слабкість. Категорія відпуску. За рецептом. Виробники. Виробництво «in bulk», пакування, контроль та випуск серій: Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкціях для медичного застосування БЕРЛІТІОН® 300 ОД РП № UA/6426/01/01 від 18.09.14 № 652, БЕРЛІТІОН® 600 ОД № UA/6426/01/02 від 29.03.13 № 254, БЕРЛІТІОН® 300 ОРАЛЬ РП № UA/6426/03/01 12.03.2015 № 138, БЕРЛІТІОН® 300 КАПСУЛИ/БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ РП № UA/6426/02/01, № UA/6426/02/02 від 10.10.14 № 715.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД.
2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД.
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу БЕРЛІТІОН® 300 ОРАЛЬ.
4. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 КАПСУЛИ/БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ.



Представництво 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**

Диабетическая нейропатия: на чем необходимо сосредоточить основные усилия?

Диабетическая нейропатия (ДН) является настоящим вызовом для клиницистов, поскольку встречается не менее чем у половины больных сахарным диабетом (СД), диагностируется поздно, трудно поддается лечению и чревата серьезными, даже жизнеугрожающими последствиями. Тем не менее определенные успехи в терапии этого диабетического осложнения были достигнуты, когда фокус внимания сместился с этиотропной и симптоматической терапии на патогенетическую. Именно своевременная и адекватная патогенетическая терапия сегодня во многом предопределяет прогноз ДН.

Контроль гликемии: скорее профилактика, чем лечение

Тот факт, что основной причиной развития диабетических осложнений, включая ДН, является хроническая гипергликемия, сегодня ни у кого не вызывает сомнений. Соответственно, ключевым способом предотвратить их развитие считается хороший контроль уровня гликемии у больных СД. И действительно, в целом ряде исследований было показано, что длительное течение СД и неудовлетворительный контроль гликемии повышают риск развития и тяжесть клинических проявлений ДН, и наоборот, интенсивное лечение СД снижает риск развития микрососудистых осложнений и ДН в частности (DCCT, UKPDS, ACCORD, EURODIAB и др.). Так, например, в исследовании DCCT интенсивный контроль гликемии у пациентов с СД 1 типа обеспечивал снижение риска развития периферической ДН на 60% и диабетической кардиальной автономной нейропатии на 45%. При этом, как показала программа последующего наблюдения EDIC, защитный эффект в отношении ДН сохранялся еще в течение 13-14 лет после завершения исследования DCCT. Есть также некоторые данные в пользу того, что адекватный контроль гликемии способен замедлить дальнейшее прогрессирование ДН у пациентов, у которых это осложнение уже развилось.

Но, к сожалению, даже очень интенсивная сахароснижающая терапия, вплоть до достижения нормогликемии, не способна сама по себе ликвидировать клинические проявления ДН. Объясняется это тем, что гипергликемия выступает лишь пусковым фактором, запускающим мощный каскад разнообразных метаболических нарушений в нервных волокнах, который длительное время поддерживается даже после нормализации уровня глюкозы крови. Таким образом, пытаться вылечить ДН с помощью контроля гликемии – это почти то же самое, что пытаться остановить шлагбаумом поезд, несущийся на всех парах.

Важно также отметить, что достичь идеальных показателей компенсации СД очень сложно, а у многих пациентов так и не удается. Нельзя недооценивать и опасность слишком жесткого контроля СД, особенно в группах риска, поскольку это может повышать риск гипогликемии и даже смертность (исследование ACCORD).

Таким образом, хоть контроль гликемии и остается краеугольным камнем профилактики микрососудистых осложнений СД, для лечения ДН только сахароснижающей терапией явно недостаточно.

Почему нельзя ограничиться только симптоматическим лечением ДН?

Симптоматическая терапия, как и контроль гликемии, является важным компонентом схемы лечения ДН. Отказаться от нее во многих случаях невозможно, так как некоторые симптомы ДН, прежде всего боль, существенно нарушают качество жизни больных. Однако и ограничиться только купированием симптомов ДН нельзя по ряду причин.

Прежде всего, следует помнить, что ДН может поражать все отделы нервной системы – центральный, периферический, автономный. Эти формы ДН имеют совершенно разную клиническую картину и, соответственно, будут требовать назначения разных симптоматических средств. Так, признаками дистальной периферической ДН будут боль, онемение, парестезии в верхних и нижних конечностях, а центральной – психические нарушения и когнитивная дисфункция. Чрезвычайно разнообразна картина автономной ДН, которая может протекать в виде кардиоваскулярной, гастроинтестинальной, урогенитальной, судомоторной, респираторной и др. форм, характеризующихся нарушением функций отдельных органов или целых систем. Так, кардиоваскулярная форма проявляется тахикардией в покое и ортостатической гипотензией; гастроинтестинальная – дисфагией, изжогой, гастропарезом, болями в животе, диареей и запором; урогенитальная – задержкой мочеиспускания или недержанием мочи, эректильной дисфункцией у мужчин и аноргазмией у женщин и т.д.

Поэтому сложно даже представить, какое количество симптоматических средств понадобится назначить пациенту с длительным анамнезом СД и выраженным поражением нервной системы. А полипрагмазия, как известно, не только бьет по кошельку больного, но и существенно повышает риск нежелательных явлений. Поэтому если есть возможности сократить потребность в симптоматической терапии ДН, то их непременно следует использовать. И такую возможность предоставляет патогенетическая терапия.

Вторым и еще более важным аргументом против использования только симптоматических средств является прогрессирующий характер ДН. Так, 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, и рано или поздно наступает точка невозврата, когда уже невозможно вернуть исходное состояние нервной системы. Симптоматическое лечение не оказывает никакого влияния на естественное течение нейропатии, в то время как патогенетическая терапия позволяет замедлить или остановить прогрессирование этого осложнения, а в некоторых случаях даже обеспечить регресс неврологической симптоматики. Таким образом, патогенетическое лечение ДН должно быть начато как можно раньше и как можно активнее – пока поражение нервной системы не приняло необратимый характер.

Понимание патогенеза ДН как ключ к решению проблемы

Как было отмечено выше, особое место в лечении ДН отводится патогенетической терапии, поэтому понимание механизмов развития этого осложнения лечащим врачом приобретает большое значение.

Напомним еще раз, что пусковым фактором поражения нервной системы при СД является хроническая гипергликемия, запускающая каскад патофизиологических биохимических реакций, которые в итоге приводят к повреждению нервных волокон. Так, в условиях гипергликемии развивается оксидантный стресс с образованием большого количества свободных радикалов, происходит ингибирование ферментов гликолиза в митохондриях, активируются альтернативные пути метаболизма глюкозы (полиоловый, гексозаминовый, протеинкиназы C и неферментных процессов гликозилирования).

Это приводит к увеличению концентрации в нервных клетках таких веществ, как сорбитол, диацилглицерол и конечных продуктов гликозилирования, нарушающих проведение импульса по нервному волокну. Кроме того, гипергликемия и дислипидемия, также характерная для СД, повреждают не только нервные клетки, но и эндотелий сосудов. Это приводит в том числе к развитию микроангиопатии vasa nervorum и нарушению эндоневрального кровотока, усиливающему повреждение нервных волокон.

На рисунке 1 представлены основные звенья патогенеза ДН и потенциально эффективные направления патогенетической терапии этого диабетического осложнения.

Альфа-липоевая кислота – важнейший компонент патогенетической терапии ДН

Наибольшей доказательной базой среди средств патогенетической терапии ДН на сегодняшний день обладает альфа-липоевая кислота (АЛК), которая оказывает влияние на различные звенья патогенеза ДН. Прежде всего, она представляет собой прямой мощный антиоксидант, который снижает выраженность окислительного стресса, индуцированного гипергликемией, а также способствует восстановлению других эндогенных антиоксидантов (глутатиона и убихинона). Кроме того, АЛК блокирует полиоловый путь метаболизма глюкозы, повышает уровень миоинозитола и креатинфосфата в нервных клетках, стимулирует синтез цАМФ, способствует усилению утилизации глюкозы тканями, нормализует содержание оксида азота, снижает уровень общего холестерина, увеличивает уровень антиатерогенной фракции липопротеинов высокой плотности, подавляет активность цитотоксических клеток и ингибирует воспаление и др. В результате всех этих свойств АЛК защищает как нервные клетки, так и эндотелий сосудов, эффективно предупреждая прогрессирование ДН.

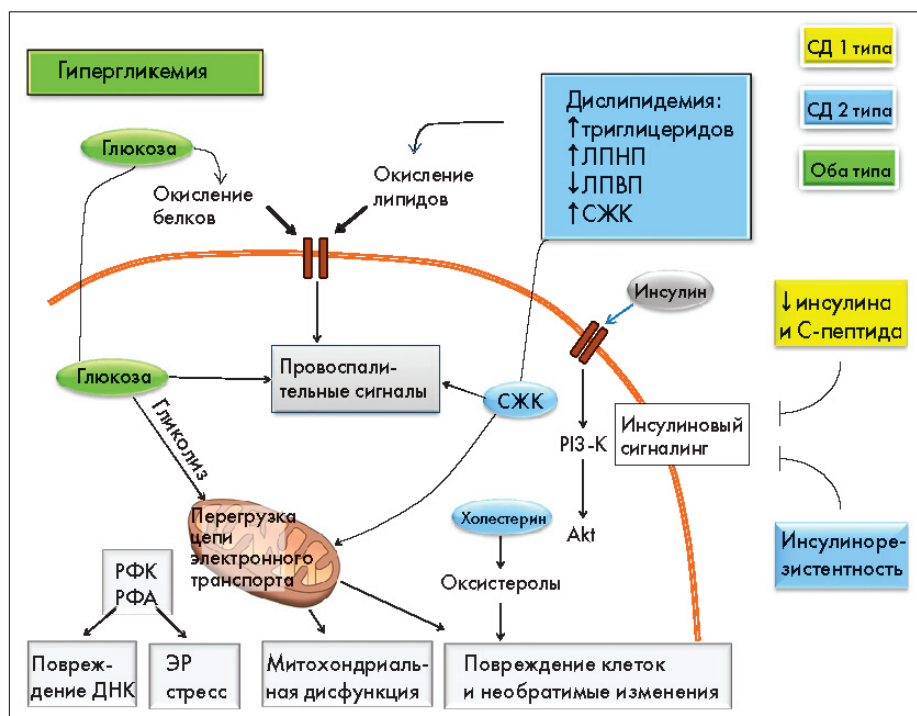


Рис. 1. Молекулярно-клеточные механизмы развития ДН в зависимости от типа СД
ЭР – эндоплазматический ретикулум, СЖК – свободные жирные кислоты, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, PI3-K – фосфатидилинозитол-3-киназа, Akt – протеинкиназа B, РФК – реактивные формы кислорода, РФА – реактивные формы азота

Продолжение на стр. 8.

№

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. Дані IMS Q2 2014. 2. Gerstein H. C. 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-Jarvinen H. et al. Diabetologia 2006; 49:442-51. 6. Riddle M. C. et al. Diabetes Care 2003; 26:3080-6. 7. Schreiber S.A. 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, зі змінами від 15.09.2016, наказ МОЗ України № 973 та змінами від 21.09.2016, наказ МОЗ України № 989. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/8106/01/01. Зміни затверджені наказом МОЗ України № 396 від 18.05.2013. Вкладка до РП від 18.05.2013, наказ МОЗ України № 396. Вкладка до РП від 21.09.2016, наказ МОЗ України № 989.

Інформація про препарат Лантус® СолоСтар®.

Склад*. Активна речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину для ін'єкцій містить 3,6378 мг інсуліну гларгіну, що еквівалентно 100 Од. інсуліну гларгіну.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТС A10AE04.

Фармакологічні властивості*. Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну, у тому числі інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози у крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також підсилюючи пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка.

оказання. Цукровий діабет, що потребує лікування інсуліном, у дорослих, підлітків і дітей, старших за два роки.

роти́показання. Підвищена чутливість до активної 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® СолоСтар® (доза та час введення) слід підбирати індивідуально. Лантус® СолоСтар® слід вводити підшкірно. Лантус® СолоСтар® не можна вводити внутрішньовенно. Сила дії виражається в одиницях, ці одиниці застосовуються винятково для препарату Лантус® СолоСтар® і відрізняються від МО чи одиниць, у яких виражається сила дії інших аналогів інсуліну.

о ічні 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 ($\geq 1/10\ 000$ — $< 1/1\ 000$): 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*. № 5: по 3 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку (без голки для ін'єкцій); по 5 шприц-ручок у картонній коробці.

атегорія відпуску. За рецептом.



* Інформація подана у скороченому вигляді.

Перед застосуванням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату. 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 виключно для фахівців охорони здоров'я.

Д. Рібенфельд, Д. Спірк, А. Матіс та ін., Швейцарія

Інтенсифікація терапії інсуліном гларгін у пацієнтів з неадекватно контрольованим цукровим діабетом 2 типу покращує глікемічний контроль з високою задоволеністю лікуванням і без збільшення маси тіла

Цукровий діабет (ЦД) є глобальною неінфекційною епідемією. 2010 року у світі нараховувалось близько 285 млн хворих на ЦД 2 типу. За прогнозами, 2030 року цей показник досягне 439 млн за рахунок значного підвищення розповсюдженості серед підлітків і молоді й у деяких регіонах світу [1]. У Швейцарії розповсюдженість ЦД 2 типу становить 5,7-7% від загальної популяції, яка складає приблизно 500 тис. людей [2]. У пацієнтів з ЦД 2 типу гіперглікемія підвищує ризик інфаркту міокарда, інсульту, ампутації нижньої кінцівки і мікроваскулярних ускладнень [2-6]. Американське дослідження, проведене в умовах реальної клінічної практики, показало, що у двох третин пацієнтів концентрація HbA1c перевищує 6,5%, що може викликати значні віддалені ускладнення і зайві витрати на охорону здоров'я [7].

Пацієнтам, у яких модифікація способу життя і лікування одним або більше пероральними протидіабетичними препаратами не дозволяють досягти цільових значень HbA1c, особливо хворим з високими рівнями глюкози плазми натще, наполегливо рекомендується призначати базальний інсулін [8]. Адекватний глікемічний контроль упродовж тривалого часу необхідний для зниження ризику ускладнень, пов'язаних із діабетом [8, 10]. Нещодавно було опубліковано спільне керівництво з ЦД 2 типу Американської асоціації діабету (ADA) і Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), в якому підкреслюються значення базального інсуліну у веденні захворювання. На основі цього документа Швейцарське товариство ендокринології і діабету (SSED) створило власні

рекомендації [12, 13]. У керівництві 2009 року додавання базального інсуліну до пероральних протидіабетичних препаратів рекомендувалось пацієнтам з HbA1c >7% [12], тоді як у новому керівництві 2013 р. рекомендовано використовувати індивідуальні цільові рівні HbA1c у межах 6-8% [13]. У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що у пацієнтів з неконтрольованим ЦД 2 типу інсулін гларгін (базальний аналог інсуліну [14]) дозволяє ефективно досягати рівнів HbA1c <7% [8, 15-27]. Оптимізація і довготривалий контроль глікемії за допомогою інсуліну гларгін були підтверджені у великих когортах пацієнтів з ЦД 2 типу [10, 22, 23], і в багатьох дослідженнях були встановлені переваги цього препарату порівняно з іншими інсулінами і пероральними протидіабетичними засобами [8, 15, 17, 19, 20, 24, 25]. Пацієнти, які потребують інсулінотерапії, стикаються з певними труднощами у веденні захворювання. Вони мають постійно вимірювати рівні глюкози плазми і збалансовувати прийом вуглеводів зі щоденними ін'єкціями інсуліну [8]. Низька

прихильність до інсулінотерапії є розповсюдженою і важливою причиною недосягнення глікемічних цілей. Використання інсуліну пацієнтами часто обмежується страхом ін'єкцій і гіпоглікемії, а також проблемами, пов'язаними власне з пристроєм для введення інсуліну. Отже, пристрої, легкі у використанні, можуть позитивно впливати на рішення лікаря щодо початку інсулінотерапії і комплаєнс пацієнтів [8]. Зручні і прості у використанні шприц-ручки SoloSTAR® і ClickSTAR® стали значним досягненням у спрощенні самостійного ведення діабету та забезпечили підвищення прихильності до лікування і більш високу задоволеність пацієнтів [8, 26]. Таким чином, призначення інсуліну гларгін за допомогою шприц-ручок SoloSTAR® і ClickSTAR® дозволяє оптимізувати терапію діабету [27]. Крім того, навчання самостійному веденню діабету є важливим аспектом сучасного персоналізованого підходу до лікування. Останній передбачає врахування потреб і можливостей пацієнтів з метою покращення їх знань і навичок щодо схем лікування і модифікації способу життя [8, 28, 29]. Мета цього дослідження – оцінити ефективність 6-місячного курсу лікування інсуліном гларгін стосовно досягнення глікемічного контролю (HbA1c і глюкоза плазми натще) і зміни маси тіла, а також визначити вподобання щодо пристрою введення інсуліну і задоволеність лікуванням у пацієнтів з ЦД 2 типу, які знаходились під наглядом лікарів первинної ланки в різних регіонах Швейцарії.

Продовження на стор. 6.

Таблиця 1. Демографічні характеристики, артеріальний тиск, медичний анамнез і ускладнення діабету на момент включення в дослідження	
Характеристики	Значення
Чоловіки, n (%)	147 (46,7)
Жінки, n (%)	168 (53,3)
Вік, роки	62,2±11,4
Маса тіла, кг	85,4±17,2
Зріст, см	161,1±16,3
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,7±5,4
Куріння, n (%)	85 (27,1)
САД, мм рт. ст.	139,4±14,2
ДАД, мм рт. ст.	83,1±9,4
Тригліцериди, ммоль/л	2,52±1,36
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,18±0,62
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,23±1,13
Тривалість діабету, роки	7,26±6,28
Ретинопатія, n (%)	38 (12,1)
Нефропатія, n (%)	67 (21,3)
Мікроальбумінурія, n (%)	106 (33,7)
Нейропатія, n (%)	66 (21,0)
Ішемічна хвороба серця, n (%)	82 (26,0)
Інфаркт міокарда, n (%)	29 (35,4)
Інсульт, n (%)	5 (1,6)
ОХПС, n (%)	22 (7,0)
Примітки: САД – систолічний артеріальний тиск; ДАД – діастолічний артеріальний тиск; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ОХПС – оклюзивна хвороба периферичних судин.	

Таблиця 2. Використання протидіабетичних препаратів до включення в дослідження і причини зміни протидіабетичної терапії, зазначені на вихідному візиті					
	n	%		n	%
Попередня терапія					
Пероральні протидіабетичні препарати	282	89,5	Інсулін	47	14,9
Метформін	259	82,2	Короткої дії	11	3,5
ПСМ	126	40,0	Середньотривалої дії	19	6,3
Глітазони	100	31,7	Тривалої дії	30	9,5
Глініди	27	8,6			
Агоністи ГПП-1	3	1,0			
Інгібітори ДПП-4	53	16,8			
Причини для зміни терапії					
Пероральні протидіабетичні препарати	282	89,5	Інсулін	47	14,9
Глікемічна ціль не досягнута	230	81,6	Глікемічна ціль не досягнута	35	74,5
Гіпоглікемія	5	1,8	Гіпоглікемія	9	19,1
Подразнення шкіри	9	3,2	Подразнення шкіри	2	4,3
Інші побічні ефекти	21	7,4	Інші побічні ефекти	1	2,1
Незадоволення лікуванням	30	10,6	Незадоволення лікуванням	1	2,1
			Шприц-ручка	1	2,1
Примітки: ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид-1; ДПП – дипептидилпептидаза.					

Д. Рібенфельд, Д. Спірк, А. Матіс та ін., Швейцарія

Інтенсифікація терапії інсуліном гларгін у пацієнтів з неадекватно контрольованим цукровим діабетом 2 типу покращує глікемічний контроль з високою задоволеністю лікуванням і без збільшення маси тіла

Продовження. Початок на стор. 5.

Методи

У проспективному спостережному дослідженні, що проводилось у період з листопада 2009 по вересень 2011 року, взяли участь 72 лікаря первинної ланки. Щодо пацієнтів, критеріями включення були погано контрольований ЦД 2 типу, незважаючи на попередню терапію пероральними протидіабетичними препаратами або інсуліном; вік ≥ 18 років й інформована згода пацієнта. Критерії виключення були відсутніми. Лікування інсуліном гларгін (Лантус®, Sanofi) у пристроях для підшкірного введення (SoloSTAR® і ClickSTAR®, Sanofi) призначалось як частина рутинної медичної допомоги і відповідно до інструкції препарату [30]. Лікарі забезпечували належне навчання пацієнтів щодо призначення інсуліну гларгін, використання шприц-ручок і супутньої модифікації способу життя з метою полегшення самостійного ведення діабету і вибору пристрою – одноразового (SoloSTAR®) або багаторазового (ClickSTAR®). За виключенням першого візиту і візиту після 6 міс лікування інсуліном гларгін, систематичний моніторинг пацієнтів не проводився. Протокол дослідження був схвалений незалежним етичним комітетом.

На першому (вихідному) візиті визначали демографічні характеристики пацієнтів, артеріальний тиск, ліпідний профіль, медичний анамнез, ускладнення діабету і супутні захворювання, попереднє лікування і рекомендовану дозу інсуліну гларгін. На заключному візиті (після 6 міс лікування) визначали початкову дозу, схему титрації і фінальну дозу інсуліну гларгін. Параметри ефективності (HbA1c і глюкозу плазми натще) оцінювали на вихідному і заключному візитах. Про випадки небажаних подій повідомляли безпосередньо в центри Федеральної служби з фармако-нагляду Швейцарії (Swissmedic) відповідно до національного законодавства. Задоволеність лікуванням оцінювали за допомогою 4-бальної шкали Лікерта («дуже незадоволений», «незадоволений», «задоволений», «дуже задоволений») шляхом опитування пацієнтів і лікарів. Результати вносились в індивідуальні реєстраційні карти лікарями, які брали участь у дослідженні.

Таблиця 3. Схема титрації дози інсуліну 1 раз на тиждень залежно від виміряного самостійно рівня глюкози плазми натще [15]	
Середній рівень глюкози плазми натще протягом останніх 2 днів	Зміна дози інсуліну, од./добу
≥ 10 ммоль/л	+8
7,8-9,9 ммоль/л	+6
6,7-7,7 ммоль/л	+4
5,6-6,6 ммоль/л	+2
4,5-5,5 ммоль/л	0
$< 4,5$ ммоль/л	-2

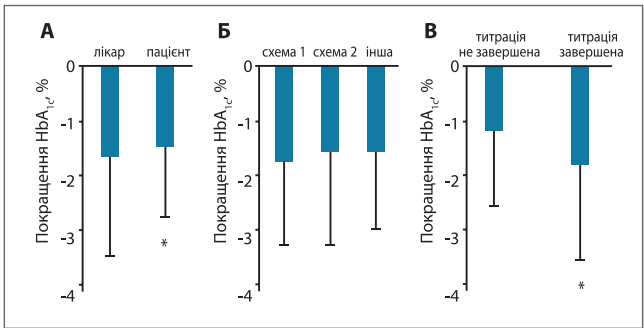


Рис. 1. Покращення HbA1c залежно від титрації дози інсуліну

А: лікар = титрація лікарем (n=221), пацієнт = титрація пацієнтом (n=91); $p=0,049$
Б: схема 1 = зміна на 2 од. кожні 2 дні (n=58), схема 2 = корекція дози 1 раз на тиждень (n=230), інша = інша схема титрації (n=27); $p>0,05$
В: титрація не завершена (n=87), титрація завершена (n=228); $p<0,001$

Результати

Із 327 пацієнтів, включених у дослідження, 12 (3,7%) не з'явилися на заключний візит і були виключенні з аналізу. 9 (2,8%) із 315 пацієнтів завершили лікування передчасно, і 6 пацієнтів мали вихідний рівень HbA1c $< 7,0\%$, що не відповідало протоколу. Отже, в заключний аналіз увійшли 300 пацієнтів, які представляли всі основні області і мовні регіони Швейцарії. Вихідні клініко-демографічні параметри наведені в таблиці 1. У таблиці 2 представлені попереднє протидіабетичне лікування і причини його зміни.

Титрація інсуліну гларгін і терапевтичне навчання пацієнтів

Стартова доза інсуліну гларгін становила 10 од. (61,9%) або 0,2 од./кг (26,7%) відповідно до протоколу; у 11,4% пацієнтів (як правило, у тих, які раніше отримували інсулінотерапію) вона була вищою (16,5 $\pm$ 8,6 од.). Титрація дози інсуліну гларгін здійснювалась лікарями (71,1%) або пацієнтами (28,9%) 1 раз на тиждень (73,0%) або на 2 од. кожні 3 дні (18,4%). На заключному візиті (після 6 міс лікування) титрація була завершена у 72,4% хворих; ці пацієнти мали нижчі рівні HbA1c порівняно з пацієнтами, які не завершили титрацію. Схему титрації обирав лікар: 1 раз тиждень на підставі значень глюкози плазми натще за останні 2 дні або підвищення на 2 од. кожні 3 дні у разі неконтрольованих рівнів глюкози (табл. 3).

Схема титрації не корелювала з рівнями HbA1c, проте титрація лікарем асоціювалась із дещо більш вираженим покращенням HbA1c порівняно з титрацією пацієнтом (рис. 1). Середня добова доза інсуліну гларгін становила 27,7 $\pm$ 14,3 од., середня тривалість лікування – 178 $\pm$ 56 днів. Шприц-ручки ClickSTAR® і SoloSTAR® використовували 20 і 80% пацієнтів відповідно. Кількість пацієнтів, які отримували пероральні протидіабетичні препарати, залишався стабільним упродовж дослідження.

На вихідному візиті навчання самостійному веденню діабету було проведено у 303 (96,2%) пацієнтів, переважно лікарями (95,4%), експертами з діабету (37,3%), дієтологами (28,1%) і психотерапевтами (1,0%). Аналогічний характер навчальної підтримки зберігався і на заключному візиті.

Ефективність

В ІТТ-популяції (n=315; пацієнти, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату) середній рівень HbA1c знизився з 8,9 $\pm$ 1,6% (вихідний візит) до 7,3 $\pm$ 1,0% (заключний візит), що відповідає статистично значимій різниці у – 1,6 $\pm$ 1,7% ($p<0,0001$). Середній рівень глюкози плазми натще знизився з 10,8 $\pm$ 4,4 до 7,3 $\pm$ 1,8 ммоль/л з достовірною різницею у – 3,6 $\pm$ 4,5 ммоль/л ($p<0,0001$). Кількість пацієнтів з рівнем HbA1c $\leq 7,0\%$ підвищилась з 4,8 до 43,8% ($p<0,0001$), кількість пацієнтів з глюкозою плазми натще $\leq 7,0$ ммоль/л – з 9,6 до 50,3% ($p<0,0001$). Середня маса тіла залишалась стабільною протягом періоду дослідження (85,4 $\pm$ 17,2 кг на вихідному візиті vs 85,0 $\pm$ 16,5 кг на заключному візиті; $p=0,11$).

У РР-популяції (n=300; пацієнти, які завершили лікування згідно з протоколом) середній рівень HbA1c знизився з 8,9 $\pm$ 1,6% до 7,3 $\pm$ 1,0% зі статистично значимою різницею у – 1,6 $\pm$ 1,7% ($p<0,0001$) (табл. 4). На вихідному візиті середній рівень HbA1c достовірно корелював ($p=0,022$) з віковою групою і був найвищим у пацієнтів у віці ≤ 49 років (9,5 $\pm$ 1,8%) і найнижчим у пацієнтів у віці ≥ 70 років

Таблиця 4. Динаміка рівнів HbA1c і глюкози плазми натще, розподіл пацієнтів за рівнями HbA1c і глюкози, середні рівні HbA1c у різних вікових групах						
Середні значення	Візит	n	Середній показник	Стандартне відхилення	95% довірчий інтервал	p
HbA1c, %	Вихідний	300	8,9	1,6	8,7-9,1	
	Заключний	300	7,3	1,0	7,1-7,4	
Різниця	Заключний – вихідний	300	-1,6	1,7	1,8-1,5	$<0,0001$
Глюкоза плазми натще, ммоль/л	Вихідний	295	10,9	4,5	10,4-11,4	
	Заключний	294	7,3	1,8	7,0-7,5	
Різниця	Заключний – вихідний	293	-3,7	4,6	4,2-3,1	$<0,0001$
Розподіл	Візит	n	$\leq 6,5\%$	$\leq 7,0\%$	$\leq 8,0\%$	$> 8,0\%$
HbA1c, %	Вихідний	300	0 (0,0%)	9 (3,0%)	97 (32,3%)	194 (64,7%)
	Заключний	300	63 (21,0%)	73 (24,3%)	122 (40,7%)	42 (14,0%)
			$\leq 5,5$	$\leq 7,0$	$\leq 8,0$	$> 8,0$
Глюкоза плазми натще, ммоль/л	Вихідний	295	4 (1,4%)	23 (7,8%)	38 (12,9%)	230 (78,0%)
	Заключний	294	37 (12,6%)	112 (38,1%)	78 (26,5%)	67 (22,8%)
HbA1c у різних вікових групах	Візит	Вікова група, роки	n	Середній показник	Стандартне відхилення	p
HbA1c, %	Вихідний	≤ 49	35	9,5	1,8	0,022
		50-59	77	9,1	1,9	
		60-69	108	8,8	1,4	
		≥ 70	80	8,6	1,4	
	Заключний	≤ 49	35	7,5	0,9	0,49
		50-59	77	7,2	0,9	
		60-69	108	7,2	0,8	
		≥ 70	80	7,2	1,1	
	Різниця	≤ 49	35	-2,1	1,9	0,19
		50-59	77	-1,8	2,1	
		60-69	108	-1,6	1,3	
		≥ 70	80	-1,4	1,6	

($8,6 \pm 1,4\%$). Проте тенденція ($p=0,19$) до більш вираженої різниці між вихідним і заключним рівнем HbA1c у наймолодших пацієнтів порівняно з найстарішими обумовила подібний HbA1c на заключному візиті. Середній рівень глюкози плазми натще знизився з $10,9 \pm 4,5$ до $7,3 \pm 1,8$ ммоль/л з достовірною різницею у $-3,6 \pm 4,6$ ммоль/л ($p<0,0001$). Кількість пацієнтів з рівнем HbA1c $\leq 7,0\%$ підвищилась з 3,0 до 45,3% ($p<0,0001$), кількість пацієнтів з глюкозою плазми натще $\leq 7,0$ ммоль/л – з 9,2 до 50,7% ($p<0,0001$). Середня маса тіла залишалась стабільною протягом періоду дослідження ($85,4 \pm 17,2$ кг на вихідному візиті vs $85,0 \pm 16,5$ кг на заключному візиті; $p=0,11$) (рис. 2).

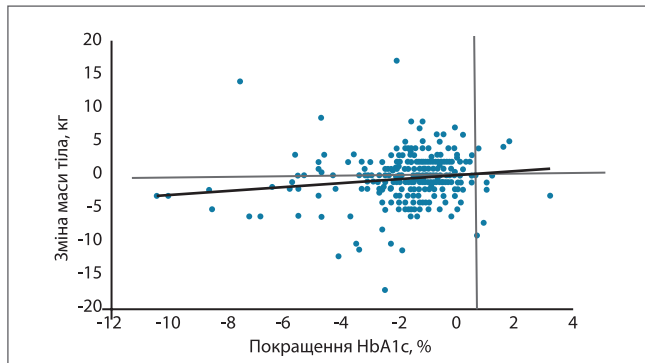


Рис. 2. Динаміка маси тіла відносно покращення HbA1c

Кореляція зміни маси тіла і зміни HbA1c є статистично значущою ($p=0,01$)

Переносимість

На початку дослідження лікарі були поінформовані щодо їх обов'язку надсилати звіти про побічні ефекти безпосередньо у центри фармаконагляду Swissmedic із використанням індивідуальних реєстраційних карт. Гіпоглікемія була відмічена лише в 1 одного пацієнта (0,3%); про інші побічні реакції не повідомлялось.

Задоволеність лікуванням

У цілому 92,7% лікарів і 96,3% пацієнтів були задоволені або дуже задоволені терапією інсуліном гларгін (рис. 3). Майже всі пацієнти (99,0%) були задоволені або дуже задоволені користуванням шприц-ручками SoloSTAR® і ClickSTAR®. Більшість пацієнтів (80%) надали перевагу одноразовій шприц-ручці SoloSTAR® порівняно з багаторазовим пристроєм ClickSTAR® (20%).

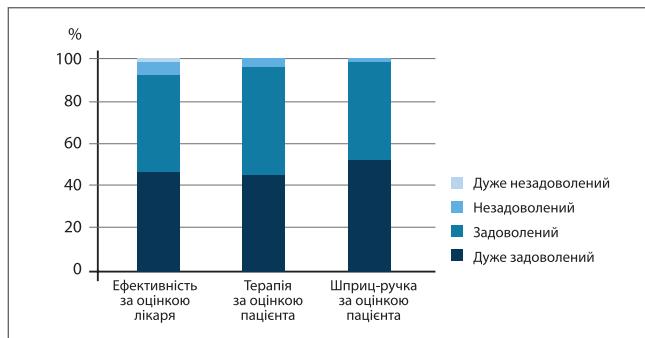


Рис. 3. Задоволеність лікуванням за оцінкою лікаря і пацієнта

Обговорення

У цьому проспективному спостережному дослідженні, проведеному в умовах первинної медичної ланки за участі пацієнтів с раніше неконтрольованим ЦД 2 типу, 6-місячний курс інсуліну гларгін, що призначався за допомогою шприц-ручок SoloSTAR® або ClickSTAR®, та навчання ін'єкціям інсуліну і самостійному веденню діабету асоціювались з клінічно значимим покращенням глікемічного контролю (рівнів HbA1c і глюкози плазми натще) без збільшення маси тіла в усій когорті. Переважна більшість пацієнтів і лікарів були задоволені лікуванням.

Порівняння з результатами рандомізованих досліджень

Результати проведеного дослідження отримані в умовах реальної клінічної практики і представляють персоналізований підхід, що передбачає лікування інсуліном гларгін у шприц-ручках SoloSTAR® або ClickSTAR® і навчання пацієнтів самостійному веденню діабету. Початок терапії інсуліном гларгін і титрацію дозу здійснювали у 73% пацієнтів відповідно до схеми Riddle і співавт. [15] і 18% пацієнтів згідно рекомендацій ADA/EASD [11]. Цікаво, що самостійна титрація дози в цьому

дослідженні відбувалась частіше, ніж у попередньому дослідженні [22], проведеному у 2005–2007 роках у Швейцарії (29 vs 17%). Це є відображенням сучасної тенденції до навчання пацієнтів і їх більшого залучення у терапевтичний процес. Проте наші результати свідчать про те, що титрація лікарем забезпечила дещо більш виражене покращення HbA1c на протигагу до вибору схеми титрації, який не впливав на цей показник. Титрація була завершена після 6 міс у 72% пацієнтів із середньою добовою дозою інсуліну гларгін $27,7 \pm 14,3$ од., або $0,32 \pm 0,17$ од./кг. Ця доза знаходиться у нижньому діапазоні заміщення інсуліну в пацієнтів з початковою інтенсифікацією лікування. Пацієнти, які завершили титрацію, мали значно нижчий рівень HbA1c.

У відповідності результатів великих клінічних досліджень [15, 17, 20, 21], лікування інсуліном гларгін протягом 24 тиж забезпечило клінічно значиме зниження рівнів HbA1c і глюкози плазми натще. Значне покращення глікемічного контролю не супроводжувалося підвищенням маси тіла; це свідчить на користь того, що інсулінотерапія не обов'язково призводить до збільшення ваги, особливо якщо використовуються не надто високі дози інсуліну.

Керівництво SSED2009 року [12], яке було актуальним на момент початку дослідження, рекомендувало цільовий рівень HbA1c $\leq 7,0\%$, тоді як сучасне керівництво [13] рекомендує індивідуальний цільовий рівень у межах 6–8% (втім HbA1c $\leq 7,0\%$ все ще залишається бажаним для більшості пацієнтів). У нашому дослідженні 45% пацієнтів досягли рівня HbA1c $\leq 7,0\%$. Середні значення HbA1c після 6 міс лікування інсуліном гларгін становили $7,3 \pm 1,0\%$ і були подібними в усіх вікових групах. Аналогічну частоту відповіді спостерігали й у попередніх дослідженнях [20, 21].

Нешодавні дослідження (ACCORD, ADVANCE і VADT) [32–34] стали підставою для нової спільної рекомендації ADA/EASD [8] щодо використання індивідуальних цільових рівнів HbA1c $>7\%$ у пацієнтів з передіснующими кардіоваскулярними ускладненнями, великою тривалістю діабету й епізодами гіпоглікемії в анамнезі. Під час проведення нашого дослідження ця рекомендація ще не була опублікована. На сьогодні ідеальним діапазоном HbA1c є 6–7,5% з урахуванням найнижчої частки мікро- і макроваскулярних ускладнень за рівнів HbA1c 6,5 і 7% відповідно. Лише у пацієнтів з короткою тривалістю діабету, які не мають кардіоваскулярних ускладнень і частих епізодів гіпоглікемії, рекомендованим рівнем HbA1c залишається рівень $<7,0\%$.

Агресивне лікування з цільовим рівнем HbA1c $\leq 6,5\%$ підвищує рівень смертності, ймовірно за рахунок гіпоглікемії. У нашому дослідженні середня тривалість діабету становила 6,2 року і значна кількість пацієнтів уже мала кардіоваскулярні захворювання на момент включення, що свідчить про високий ризик кардіоваскулярних подій. Ми не аналізували індивідуальні цільові рівні HbA1c, проте очевидно, що багато лікарів обирали менш суворі цілі у пацієнтів з більшою тривалістю захворювання навіть до публікації нових рекомендацій. В іншому випадку відсоток пацієнтів із завершеною титрацією був би вищим за 72%.

Задоволеність лікуванням

Як і в попередньому дослідженні [22], переважна більшість лікарів і пацієнтів були задоволені або дуже задоволені терапією інсуліном гларгін. Цікаво, що 80% пацієнтів надали перевагу одноразовій шприц-ручці для стартової інсулінотерапії. Крім того, 99% пацієнтів були задоволені або дуже задоволені користуванням шприц-ручками SoloSTAR® і ClickSTAR®. Уподобання одноразової шприц-ручки і високий рівень задоволеності підкреслюють простоту навчання і користування цими пристроями, а також їх схвалення пацієнтами.

Висновки

У пацієнтів з ЦД 2 типу, неадекватно контрольованим попередньою терапією, 6-місячне лікування інсуліном гларгін (Лантус®) у шприц-ручках SoloSTAR® або ClickSTAR® у поєднанні з навчанням щодо ін'єкцій інсуліну за допомогою цих пристроїв і самостійного ведення діабету забезпечило клінічно значиме покращення HbA1c і глюкози плазми натще без збільшення маси тіла. В умовах первинної ланки медичної допомоги інсулін гларгін дозволяє ефективно контролювати глікемію за стабільної маси тіла, що сприяє високій задоволеності пацієнтів і лікарів.

Література

- Magliano D.J., Zimmet P.Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus, present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 8(4): 228–36.
- Kaiser A., Vollenweider P., Waeber G., Marques-Vidal P. Prevalence, awareness and treatment of type 2 diabetes mellitus in Switzerland: the CoLaus study. *Diabet Med.* 2012; 29: 190–7.
- Stratton I.M., Adler A.L., Neil H.A.W. et al. Association of glycaemia with macro-vascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321: 405–12.
- Saydah S., Tao M., Imperatore G., Gregg E. GHb level and subsequent mortality among adults in the U.S. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1440–6.
- Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R. et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010; 375: 2215–22.
- Gerstein H.C., Islam S., Anand S. et al. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia.* 2010; 53: 2509–17.
- Blonde L. State of diabetes health. 2006 Available from www.stateofdiabetes.com/state_compare.htm.
- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012; 35(6): 1364–79 / *Diabetologia.* 2012; 55(6): 1577–96.
- Aschner P., Chan J., Owens D.R. et al., on behalf of the EASIE investigators. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet.* 2012; 379: 2262–6229.
- Riddle C. (on behalf of the ORIGIN trial investigators). Characteristics Associated With Maintenance of Mean A1C $<6.5\%$ in People with Dysglycemia in the ORIGIN Trial. *Diabetes Care.* 2013; 36(10): 2915–22.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia.* 2009; 52(1): 17–30.
- Philippe J., Brändle M., Carrel J. et al. Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-Mellitus: Consensus Statement der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetes (SGED). *Schweiz Med Forum.* 2009; 9(3): 50–5.
- Lehmann R., Henzen Ch., Christ E. Neue Richtlinien der SGED/SSED zur Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus. info@herz+gefäss 2013; 4: 20–4.
- Wang F., Vergara C.M. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther.* 2003; 25: 1541–77.
- Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. The Treat-to-Target Trial: Randomised addition of Glargine or human NHP insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients *Diabetes Care.* 2003; 26(11): 3080–6.
- Yki-Jarvinen H., Yki-Jarvinen H., Juurinen L. et al. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (Initiate a Randomized Study to Compare Initiation of Insulin Combination Therapy in Type 2 Diabetic Patients Individually And in Groups. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1364–70.
- Bretzel R.G., Nuber U., Landgraf W. et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 1073–84.
- Fritsche A. Langwirkende Analoginsuline: Ergebnisse mit Insulin glargine. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008; 133: S101–S105.
- Davies M., Lavallo-Gonzalez F., Storms F., Gomis R. (on behalf of the AT.LANTUS Study Group). Initiation of insulin glargine therapy in type 2 diabetes subjects suboptimally controlled on oral anti-diabetic agents: results from the AT.LANTUS trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2008; 10: 387–99.
- Rosenstock M., Davies P., Home D. et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 Diabetes. *Diabetologia.* 2008; 51: 408–16.
- Fonseca V., Gill J., Zhou R., Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13: 814–22.
- Spirk D., Lareida J., Scheidegger K., Diem P. Optimierung der glykämischen Kontrolle und Dosistitration mit Insulin Glargine (Lantus®) durch frei praktizierende Ärzte in der Schweiz: Resultate des OPTI-LAN Praxiserfahrungsberichtes. *Praxis.* 2009; 98: 315–20.
- Gerber P., Spirk D., Braendle M. et al. Regional differences of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2011; doi: 10.4414/sm.w.2011.13218
- Home P.D., Fritsche A., Schinzel S., Massi-Benedetti M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12: 772–9.
- Polonsky W., Traylor L., Wei W. et al. More satisfied, but why? A pooled patient-level analysis of treatment satisfaction following the initiation of insulin glargine versus comparators in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2013; doi: 10.1111/dom.12214.
- Hancu N., Czupryniak L., Genestin E., Sourij H. A Pan-European and Canadian prospective survey to evaluate patient satisfaction with the SoloSTAR insulin injection device in type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2011; 5: 1224–34.
- Böhler S., Landgraf W., Schreiber S.A. Bewertung des neuen Insulin-Fertigpens und Injektionsgewohnheiten von Diabetikern in der täglichen Praxis. *MMW-Fortschritte der Medizin Originalen* 2009; IV: 179–87.
- Lager G., Zoltan P., Golay A. Efficacy of therapeutic patient education in chronic disease and obesity. *Patient Educ Couns.* 2010; 79: 283–6.
- Golay A., Lager G., Chambouleyron, Carrard I., Lasserre-Moutet A. Therapeutic education of diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24: 192–6.
- www.swissmedinfo.ch. Fachinformation für Lantus®/ClickSTAR und Lantus® SoloSTAR®, Sanofi-Aventis (Schweiz) AG.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care.* 2012; 35(Suppl 1): S11–63.
- Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545–59.
- Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. The ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560–72.
- Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al.; VADT Investigators. *N Engl J Med.* 2009; 360(2): 129–39. Original article *Swiss Med Wkly.* 2015; 145: w14114 Swiss Medical.

Стаття друкується у скороченні.

Riebenfeld D., Spirk D., Mathis A. et al. Treatment intensification with insulin glargine in patients with inadequately controlled type 2 diabetes improves glycaemic control with a high treatment satisfaction and no weight gain. *Swiss Med Wkly.* 2015 Mar 5;145: w14114.

Переклад з англ. **Олексій Терещенко**



Диабетическая нейропатия: на чем необходимо сосредоточить основные усилия?

Продолжение. Начало на стр. 3.

Клиническая эффективность АЛК у пациентов с ДН была доказана в нескольких крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (ALADIN I, II и III, SYDNEY, ORPIL и др.), где она показала способность уменьшать выраженность не только позитивной нейропатической симптоматики (боль, жжение, парестезии, онемение), но и неврологического дефицита. Эффективность АЛК при кардиоваскулярной диабетической автономной нейропатии была доказана в исследовании DECAN. Позже эффективность АЛК в отношении уменьшения выраженности симптомов ДН была подтверждена и в ряде метаанализов (Ziegler et al., 2004; McIllduff et al., 2011; Han et al., 2012; Mijnhout et al., 2012; Griebeler et al., 2012; Snedecor et al., 2014).

Один из наиболее свежих систематических обзоров и метаанализов по вопросу лечения диабетической периферической нейропатии был проведен Sakici и соавт. в 2016 году и включил 27 исследований по различным методам терапии. Метаанализ 5 испытаний АЛК по сравнению с плацебо (рис. 2) показал уменьшение выраженности симптомов нейропатии в среднем на 2,45 балла по шкале TSS (Total Symptoms Score – Общая шкала неврологических симптомов) при применении 600 мг АЛК внутривенно (95% ДИ от –4,52 до –0,39) и на 1,95 балла при приеме 600 мг АЛК перорально (95% ДИ от –2,89 до –1,01). Также эффективное уменьшение симптомов показали опиаты, ботулинический токсин типа А, мексидол, рефлексотерапия и тайский массаж ног, в то время как доказательств эффективности микронутриентов, нейротрофического пептида ORG 2677 и фототерапии получено не было.

Первым и одним из наиболее широко используемых в Украине препаратов АЛК является Берлитион®, давно заслуживший популярность у врачей и пациентов. Эффективность и безопасность этого лекарственного средства была доказана в ряде исследований, в том числе в одном из наиболее масштабных отечественных диабетологических исследований START.

Целью эпидемиологического мультицентрового обсервационного проспективного нерандомизированного исследования START (Study of Tioctic Acid in Real clinical practice for Treatment of diabetic neuropathy) была оценка эффективности и безопасности препарата Берлитион® в лечении пациентов с ДН. В исследование были включены 1511 пациентов с СД и ДН, находившихся на лечении в 62 медицинских центрах Украины (72 исследователя). Большинство (72%) составляли больные СД 2 типа, 28% – СД 1 типа. Средняя продолжительность диабета у участников исследования START превысила 10 лет, длительность ДН составила 6,3 года.

Берлитион® в исследовании START назначали по традиционной схеме:

- 600 ЕД в 200 мл 0,9% NaCl в течение 30–45 мин внутривенно капельно (1 раз в сутки на курс 10–15 инфузий);
- далее по 600 мг/сут перорально не менее 2 месяцев.

Контрольный осмотр пациентов проводили до начала лечения, через 2–3 недели и через 2 месяца. Эффективность терапии оценивали по динамике показателей шкал TSS и NSS (Neurological Symptoms Score – Шкала неврологических симптомов), то есть по выраженности симптомов нейропатии. Также оценивали динамику уровня гликемии. Оценка безопасности лечения включала



Рис. 2. Патогенез ДН и потенциально эффективные направления патогенетической терапии (Javed et al., 2015)

регистрацию системных побочных эффектов и определение локальной переносимости.

Уже через 2–3 недели терапии были отмечены положительные результаты. Через 2 месяца выраженность симптомов нейропатии на фоне терапии препаратом Берлитион® уменьшилась более чем на 70–75%, при этом существенные изменения отмечены в отношении всех основных позитивных симптомов – боли, онемения, жжения, покалывания. Уровень гликемии натощак исходно составлял 9,5 ммоль/л, на 3-м визите (через 2 месяца терапии) – 7,5 ммоль/л (на 21% ниже). Авторы считают, что этот результат был связан как с более качественным гликемическим контролем в рамках исследования, так и с позитивным влиянием на утилизацию глюкозы Берлитиона®.

Что касается оценки безопасности, то не было зафиксировано ни одного случая тяжелых побочных эффектов, а несколько случаев болезненного введения были связаны с нарушением техники и скорости инфузии.

Результаты исследования START позволили сделать вывод, что Берлитион® является безопасным и эффективным патогенетическим средством лечения ДН, обеспечивающим существенное уменьшение выраженности симптомов нейропатии при курсе лечения не менее 2 месяцев.

Достаточно масштабное обсервационное проспективное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Берлитион® в лечении пациентов с СД 1 типа и ДН было проведено на базе клиники ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (Е.В. Большова и соавт.). В нем принимали участие 369 детей в возрасте от 10 до 17 лет, которые в дополнение к инсулинотерапии в базисно-болюсном режиме получали Берлитион®. Через 3 месяца терапии 72% больных отметили значительное уменьшение выраженности болевого синдрома, ощущений онемения и жжения. Полное восстановление сухожильных рефлексов, болевой, тактильной, температурной и вибрационной чувствительности было зафиксировано у 42% пациентов.

Берлитион® показан больным СД 1 или 2 типа с ДН любой формы: сенсомоторной симметричной или фокальной, автономной нейропатией с поражением разных систем – кардиальной, гастроинтестинальной, урогенитальной и т.д. При этом распространенность процесса не играет существенной роли: АЛК необходимо назначать и при полинейропатии, и при очаговом поражении нервных волокон.

Также важно отметить, что лечение препаратом Берлитион® показано при всех стадиях ДН – доклинической, клинических проявлений, осложненных. Ясно, что начало применения АЛК на доклинической стадии является наиболее эффективным и может полностью предотвратить появление клинических проявлений ДН, однако даже при тяжелом течении ее применение дает заметный эффект.

Лечение препаратом Берлитион® хорошо сочетается с любыми современными сахароснижающими препаратами, так что не приходится изменять тактику лечения СД, а лишь корректировать дозы препаратов из-за свойства АЛК уменьшать гипергликемию за счет улучшения утилизации глюкозы.

Оптимальным считается назначение в начале лечения внутривенного капельного введения АЛК в течение 2–3 недель с последующим приемом 600 мг препарата в виде таблеток или капсул еще на протяжении как минимум 1–2 месяцев. Препарат Берлитион® представлен как в парентеральной (ампулы 300 и 600 мг для приготовления раствора для инъекций), так и в пероральной форме (капсулы 300 и 600 мг, таблетки 300 и 600 мг), что позволяет проводить ступенчатую терапию и максимально индивидуализировать лечение. Курс лечения АЛК должен быть по возможности длительным (достигать 6 мес и более при выраженной ДН) и желательно повторяться через 3–6 месяцев, что обеспечивает наилучший клинический результат.

Подготовила Наталья Мищенко

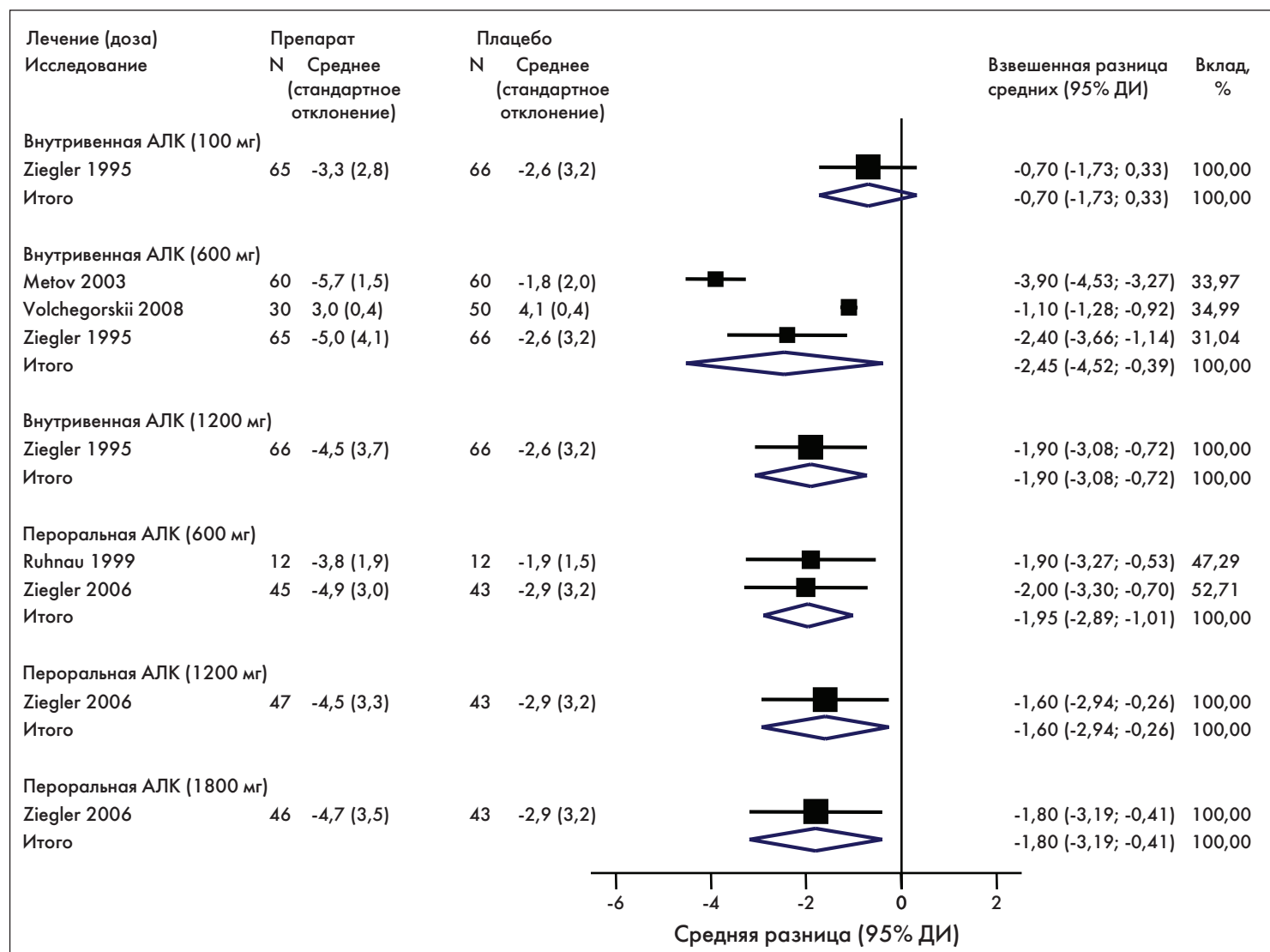


Рис. 3. Результаты метаанализа Sakici и соавт. (2016) по оценке эффективности АЛК по сравнению с плацебо в лечении ДН

Диабетология: что нового в клинических рекомендациях в 2017 году?

В начале текущего года вниманию медицинской общественности были представлены обновления нескольких клинических руководств по диагностике и лечению сахарного диабета (СД) и его осложнений. Рассказать о нововведениях мы попросили ведущего диабетолога нашей страны, члена-корреспондента НАМН Украины, главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «Эндокринология», заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.



Стандарты ADA-2017 по диагностике и лечению СД

Традиционно в начале каждого года свое клиническое руководство обновляет Американская диабетическая ассоциация (ADA). Впервые эта организация опубликовала рекомендации в 1989 году, когда доказательная медицина еще только зарождалась. Этот первый документ содержал всего четыре страницы текста и 10 пунктов литературы и основывался преимущественно на мнении экспертов. Сегодня это объемное и очень подробное клиническое руководство, составленное с учетом сотен клинических испытаний и метаанализов и признанное одним из наиболее авторитетных гайдлайнов в области диабетологии.

В 2017 году были существенно дополнены рекомендации ADA по классификации и диагностике СД, защите физического и психического здоровья пациентов с СД, диабетической хирургии и гипогликемии. По этим вопросам в 2016-2017 гг. ADA выпустила отдельные клинические руководства, которые были учтены при обновлении Стандартов.

Так, с этого года эксперты ADA рекомендуют, чтобы родственники первой степени родства лиц с СД 1 типа были обследованы на наличие аутоантител к островкам поджелудочной железы для раннего выявления этого заболевания. При этом СД 1 типа предлагается классифицировать так:

- стадия 1: аутоиммунная реакция (повышенные титры двух и более антител)/нормогликемия/бессимптомный СД 1 типа;
- стадия 2: аутоиммунная реакция/дисгликемия/бессимптомный СД 1 типа;
- стадия 3: симптоматический СД 1 типа (типичные клинические симптомы и признаки, включая полиурию, полидипсию, потерю веса, усталость и диабетический кетоацидоз).

Эксперты ADA подчеркивают, что очень важно выявить СД 1 типа еще до того, как повысится уровень гликемии. В противном случае заболевание часто манифестирует диабетическим кетоацидозом, который является потенциально летальным осложнением.

Также в руководстве ADA-2017 представлена более подробная, чем в предыдущих версиях, информация о моногенных формах диабета.

В связи с большим риском эмоционального стресса и психических расстройств у людей с СД руководство ADA-2017 включает достаточно подробные рекомендации по скринингу диабетического дистресса (уникальные эмоциональные проблемы, связанные с этим заболеванием), депрессии, тревоги и нарушений пищевого поведения у больных СД. Врачу обязательно следует оценить эмоциональное и психическое состояние пациента во время первого визита, а затем повторять такую оценку регулярно, даже если сам пациент не указывает на наличие проблем. В руководстве перечислен ряд ситуаций, которые требуют направления больного СД к специалисту в области психического здоровья:

- при сохранении проблем с самоконтролем диабета после специализированного диабетического обучения;
- при положительных результатах валидированного скринингового теста на депрессию;
- при наличии признаков или подозрения на нарушения пищевого поведения;
- при умышленном отказе от приема инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов с целью снижения веса;
- при положительных результатах скрининга на тревожное расстройство или наличии страха гипогликемии;
- при подозрении на серьезное психическое заболевание;
- при повторных госпитализациях по поводу диабетического кетоацидоза;
- при наличии признаков когнитивной дисфункции;
- перед проведением бариатрического/метаболического хирургического вмешательства, а также после операции, если в этом есть потребность.

Что касается физической активности, то пациентам с СД, особенно 2 типа, ADA рекомендует каждые 30 мин прерывать сидячую работу и в течение 3 и более мин выполнять небольшую разминку (ходьба на месте, легкие упражнения).

Отдельное внимание в руководстве ADA-2017 уделено нормализации сна у пациентов с СД, поскольку известно, что его качество может влиять на гликемический контроль.

Были расширены показания к проведению бариатрических операций при СД 2 типа, которые теперь могут быть рекомендованы пациентам с недостаточно контролируемым СД 2 типа и индексом массы тела от 30 кг/м². Еще совсем недавно бариатрические операции рассматривались только как метод лечения ожирения, имеющий дополнительные преимущества в отношении улучшения контроля гликемии. Сегодня же они признаны и методом лечения СД 2 типа, при этом предлагается использовать термин «метаболическая хирургия», а не «бариатрическая хирургия».

При обновлении раздела по сахароснижающей терапии были учтены результаты двух крупных знаковых исследований последних лет – EMPA-REG OUTCOME и LEADER. На основании полученных в них данных эксперты ADA рекомендуют рассмотреть два конкретных сахароснижающих препарата (агонист ГПП-1 лираглутид и ингибитор SGLT-2 эмпаглифлозин) у пациентов СД высокого риска (с инсультом, инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом в анамнезе, стенокардией или заболеванием периферических артерий), чтобы снизить у этих больных риск смерти.

В руководстве отражены новые данные, свидетельствующие о повышении риска развития дефицита витамина В₁₂ при долгосрочной терапии метформином, в связи с чем добавлена рекомендация о периодической оценке сыровоточного уровня В₁₂ у этих пациентов и назначении приема данного витамина при подтверждении дефицита.

Новый алгоритм комбинированной инъекционной терапии предлагает больше возможностей контроля гликемии для пациентов с СД 2 типа. При его составлении были учтены результаты исследований, показавших сопоставимую эффективность инсулина быстрого действия и агониста рецепторов ГПП-1 при добавлении к базальному инсулину, а также схожую эффективность предвременно смешанных инсулинов по сравнению с базально-болюсным режимом инсулинотерапии.

Были пересмотрены критерии гипогликемии. В более ранней версии документа гипогликемию определяли при уровне глюкозы крови менее 3,9 ммоль/л, а тяжелую гипогликемию – менее 2,2 ммоль/л. В руководстве ADA-2017 указано, что уровень глюкозы крови ниже 3,0 ммоль/л следует рассматривать как серьезную, клинически значимую гипогликемию даже при отсутствии симптомов. Именно такие эпизоды рекомендуется фиксировать как в клинических испытаниях, так и в рутинной практике. Тяжелая гипогликемия теперь определяется как связанная с тяжелыми когнитивными нарушениями независимо от уровня глюкозы крови. В свою очередь, показатель ≤3,9 ммоль/л теперь рассматривается как предупреждающее значение, которое еще не свидетельствует о гипогликемии, но указывает на необходимость приема пищи или коррекции схемы лечения, например снижения дозы инсулина.

Наконец, был расширен перечень антигипертензивных препаратов первой линии для пациентов с СД и артериальной гипертензией. В настоящее время в качестве стартовой терапии может быть назначен любой из четырех классов, показавших снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у людей с диабетом: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, тиазидные диуретики, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов.

Руководство ACP-2017 по пероральной сахароснижающей терапии СД 2 типа



Предыдущая версия рекомендаций Американской коллегии врачей (ACP) по лечению СД 2 типа датируется 2012 годом, однако за это время появилось много новых данных, что подтолкнуло экспертов к их пересмотру. Новые рекомендации ACP были также одобрены Американской академией семейных врачей (AAFP).

Как и в других авторитетных руководствах, первой линией лечения у пациентов с СД 2 типа является метформин. В обновлении 2017 года было учтено значительное ослабление ограничений на его применение со стороны Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных



Б.Н. Маньковский

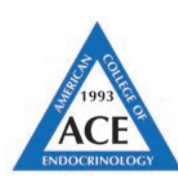
средств США (FDA), которое разрешило назначать метформин пациентам с умеренной почечной недостаточностью (то есть с расчетной скоростью клубочковой фильтрации 30-60 мл/мин/1,73 м²). Теперь противопоказание существует только для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (<30 мл/мин/1,73 м²).

В качестве второй линии терапии рекомендованы четыре класса сахароснижающих препаратов: препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, ингибиторы SGLT-2 и ингибиторы ДПП-4. АСР рекомендует делать выбор между предложенными вариантами после детального обсуждения с пациентом их плюсов, возможных побочных эффектов и стоимости. В руководстве приводится таблица с перечислением ожидаемых преимуществ, рисков и прочих клинических соображений по каждому из классов пероральных сахароснижающих препаратов, а еще в одной таблице приведена сводная информация по сравнительной эффективности, нежелательных эффектах и стоимости различных препаратов при их применении в комбинации с метформином.

Следует иметь в виду, что в этом руководстве рассматриваются только пероральные препараты, так что в него не вошли инсулины и агонисты рецепторов ГПП-1. В настоящее время позиция АСР заключается в том, чтобы перед переходом на инъекции получить максимально возможную пользу от пероральных сахароснижающих средств.

Важно также отметить, что данные рекомендации базируются на систематическом анализе исследований по сравнительной эффективности, соответственно, при их составлении не были учтены недавние исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности, проведения которых с 2008 г. требует FDA для всех новых противодиабетических препаратов. И наконец, авторы руководства подчеркивают, что в основу данного документа легли в основном исследования, продолжительность которых не превышала 1 год. Поэтому нужно понимать, что приведенная в руководстве АСР доказательная база наиболее убедительна в отношении суррогатных конечных точек, таких как уровень HbA_{1c}, а также кратко- и среднесрочной безопасности. Надежные сравнительные данные по долгосрочной эффективности и безопасности различных сахароснижающих препаратов будут получены только через несколько лет по завершении масштабного GRADE, инициатором которого выступил Национальный институт диабета, заболеваний пищеварительной системы и почек США (одна из структур Национального института здоровья). Это исследование предоставит необходимую информацию для более обоснованного выбора препаратов второй линии.

Консенсус AACE/ACE-2017 по лечению СД 2 типа



Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) и Американская коллегия эндокринологии (ACE) впервые представили свой консенсус по лечению СД 2 типа

в 2013 году. В 2017 году опубликовано уже третье по счету обновление этого руководства.

Основные изменения коснулись раздела по ожирению, поскольку недавно эти организации издали отдельное всеобъемлющее клиническое руководство по данной проблеме.

В рекомендациях AACE/ACE-2017 подчеркивается, что ожирение признано основным фактором риска развития СД 2 типа и является хроническим прогрессирующим заболеванием, требующим долгосрочной модификации образа жизни. Вмешательства, направленные на снижение веса (рациональное питание, повышение физической активности, поведенческая терапия), должны быть рассмотрены у всех тучных пациентов с предиабетом и СД 2 типа, поскольку уменьшение массы тела может способствовать улучшению гликемического контроля.

Также в обновлении 2017 года большее внимание уделено оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа и коррекции факторов кардиоваскулярного риска.

Подготовила **Наталья Мищенко**

Амарил® — висока ефективність^{1,2} при дбайливому впливі на β -клітини³



- Амарил®**
- **Стартова доза — 1 мг⁴**
 - **Високий комплаєнс⁵: застосування — 1 раз на добу⁴**
 - **Зручність підбору дози: різноманітні форми випуску (2, 3, 4 мг), застосування 1 таблетки⁴**

1. Полозова Л. Г. МЭЖ. 2013; 4 (52): 36—41. 2. Weitgasser et al. Diabetes Research and Clinical Practice. 2003; 61: 13—19. 3. Müller G. et al. Diabetes Res Clin Pract. 1995 Aug; 28 Suppl: S115—37. 4. Інструкція для медичного застосування препарату АМАРИЛ®. Наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012, зі змінами, внесеними наказом МОЗ України № 1225 від 10.11.2016. 5. Colombo G. et al. Patient Prefer Adherence. 2012; 6:653—61.

Інформація про препарат АМАРИЛ®

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/7389/01/01, UA/7389/01/02, UA/7389/01/03 (Амарил®), наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012. Зміни, внесені до реєстраційного посвідчення, затверджені наказом МОЗ України № 1225 від 10.11.2016.

Склад*. Активна речовина: глімепірид; 1 таблетка містить глімепіриду 2 мг або 3 мг, або 4 мг.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТХ A10B B12.

Фармакологічні властивості*. Глімепірид — гіпоглікемічний (цукрознижувальний) препарат для перорального застосування — похідне сульфонілсечовини. Глімепірид діє переважно шляхом стимуляції вивільнення інсуліну із β -клітин підшлункової залози. Крім того, глімепірид чинить виражену позапанкреатичну дію.

Показання. Цукровий діабет 2-го типу у дорослих, якщо рівень цукру в крові не можна підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла.

Протипоказання. Амарил® не призначений для інсулінозалежного цукрового діабету 1-го типу, діабетичного кетоацидозу, діабетичної коми. Застосування препарату протипоказане хворим із тяжкими порушеннями функції нирок або печінки. У випадку тяжких порушень функції нирок або печінки потрібно перевести пацієнта на інсулін. Амарил® не можна застосовувати хворим із підвищеною чутливістю до глімепіриду або до будь-якого допоміжного інгредієнта, що входить до складу препарату, до похідних сульфонілсечовини або інших сульфаніламідних препаратів (ризик розвитку реакцій підвищеної чутливості). Період вагітності або годування груддю.

Спосіб застосування та дози*. Початкова доза становить 1 мг (1/2 таблетки по 2 мг) глімепіриду на добу. Якщо така доза дозволяє досягти контролю захворювання, її слід застосовувати для підтримувальної терапії. Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозу потрібно збільшувати до 2, 3 чи 4 мг глімепіриду на добу поетапно (з інтервалом в 1—2 тижні). Максимальна рекомендована доза — 6 мг препарату Амарил® на добу.

Побічні реакції*. Метаболічні та аліментарні розлади. Рідко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$): гіпоглікемія. З боку крові та лімфатичної системи. Рідко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$): тромбоцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, еритропенія, гемолітична анемія та панцитопенія, які, як правило, є зворотними після відміни препарату.

Упаковка. № 30 (15 × 2): по 15 таблеток у блістері, по два блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

* Інформацію подано скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України № 945 від 23.11.2012, зі змінами, внесеними наказом МОЗ України № 1225 від 10.11.2016.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. SAUA.GLI.16.12.0796.

3 M I C T

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Лечение гормоном роста у детей без соматотропной недостаточности

До 1985 года гормон роста (ГР) получали непосредственно из гипофиза животных, поэтому из-за ограниченного количества его использовали только у детей с тяжелым дефицитом ГР. В настоящее время применение ГР одобрено для лечения пациентов с синдромом Тернера, хронической почечной недостаточностью, синдромом Прадера-Вилли, синдромом Нунана, дефицитом SHOX, идиопатической низкорослостью, а также детей, рожденных малыми для своего гестационного возраста.

S. Loche, L. Carta, A. Ibba, C. Guzzetti 22-23

Школа ендокринної хірургії України

Одним з основоположників вітчизняної ендокринної хірургії по праву можна вважати члена-кореспондента НАМН України, д.мед.н., професора І.В. Комісаренка (1933-2013), який заклав основи хірургічного лікування захворювань залоз внутрішньої секреції в Україні. Під його керівництвом було створено відділ хірургії ендокринних залоз, який став першою в нашій країні спеціалізованою клінікою, фахівці якої незмінно працюють над розробленням проблем діагностики, хірургічного та комбінованого лікування різних ендокринопатій.

М.Д. Тронько, А.Є. Коваленко, А.М. Кваченюк та ін. 30-32

Школа ендокринолога – передовий вітчизняний досвід у лікуванні метаболічних розладів

Цьогоріч продовження науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога» розпочалось 23 лютого у м. Києві. У ньому взяли участь провідні ендокринологи України та фахівці з суміжних спеціальностей. Традиційно цей науковий форум мав мультидисциплінарний характер.

Л.К. Соколова, В.Л. Орленко, О.В. Швець та ін..... 37-38

Роль гама-аміномасляної кислоти в етіопатогенезі

дисфункції гіпоталамуса. Методи корекції та попередження нейромедіаторних порушень

В.М. Пилипенко	44-47
----------------------	-------

Антиоксидантная защита при метаболических нарушениях

у пациентов с эндокринной патологией

Активные формы кислорода (свободные радикалы, прооксиданты) представляют собой молекулярные частицы, обладающие высокой реакционной способностью, которая приводит к повреждению белков, нуклеиновых кислот и липидов биологических мембран клеток. Они обладают антигенными свойствами, запускают аутоиммунные процессы повреждения тканей, являются важным звеном многих патологических процессов.

И.В. Чернявская.....54

Первинний гіперпаратиреоз: від генетичних засад діагностики до прикрих реалій сьогодення

С.М. Черенько 55-57

Селеносодержащие ферменты и их значение в эндокринологии

В последние десятилетия было получено достаточное количество доказательств того, что селен играет важную роль в обеспечении оптимального функционирования многих органов и систем человеческого организма, в частности щитовидной железы, иммунитета, репродуктивной сферы, гомеостаза глюкозы. 59

Метаболічний синдром і гіпотиреоз:

патогенетичні взаємозв'язки, діагностика, лікування

Дослідженнями останніх років встановлено вплив гормонів ЩЗ на дію інсуліну, взаємозв'язок між функцією ЩЗ та інсулінорезистентністю, хоча ці зв'язки є досить складними.

Яким же чином гіпотиреоз сприяє розвитку інсулінорезистентності?

Н.В. Скрипник	60-63
---------------------	-------

ДІАБЕТОЛОГІЧНИЙ ПРАКТИКУМ

Nota bene: гипогликемия!

Лечение сахарного диабета (СД) могло бы быть более успешным, если бы не одно «но» – гипогликемия. Она повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, вызывает когнитивную дисфункцию, существенно снижает качество жизни людей с диабетом. Все это оказывает выраженное негативное влияние на комплаенс больных, а также заставляет многих врачей проявлять чрезмерную осторожность в ведении пациентов с СД. Поэтому проблема гипогликемии заслуживает самого пристального внимания со стороны клиницистов.

Б.Н. Маньковский	42-43
------------------------	-------

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Диабетическая ретинопатия: какие задачи стоят перед эндокринологами и врачами общей практики?

В ведении пациентов с сахарным диабетом (СД) контроль гликемии является далеко не единственной задачей. Эндокринологам и врачам общей практики следует держать в фокусе внимания все потенциальные осложнения СД, направлять усилия на их профилактику, своевременное выявление и раннее начало терапии. Не является исключением и диабетическая ретинопатия (ДР), в диагностике и лечении которой важная роль отводится не только офтальмологам.

O.B. Недзвецкая	28-29
-----------------------	-------

Целіакія у хворих з патологією органів ендокринної системи

Чи потрібно ендокринологу знати про целиакію, адже целиакія – то є хвороба тонкого кишечника, класична форма якої перш за все проявляється кишковою симптоматикою: діареєю і мальабсорбцією?

Чому саме на ендокринолога покладається обов'язок виявлення хворих на целіакію серед пацієнтів з ендокринною патологією?

К.О. Зуєв, О.Ю. Губська, Т.Ю. Юзвенко	64-65
---	-------

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Диабетология: что нового в клинических рекомендациях в 2017 году?

В начале текущего года вниманию медицинской общественности были представлены обновления нескольких клинических руководств по диагностике и лечению сахарного диабета (СД) и его осложнений.

Б.Н. Маньковский 9



Лідер серед препаратів сульфонілсечовини¹



Для пацієнтів із ЦД 2 типу²

1. Згідно з даними PROXIMA на ринку препаратів сульфонілсечовини Діабетон® MR є лідером по кількості проданих упаковок, згідно з даними продажу на тримісячній основі. (Січень 2017). 2. Інструкція для медичного застосування.

Матеріал призначений для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.

Склад*: діюча речовина: гліклазид; 1 таблетка містить гліклазиду 60 мг; одна з допоміжних речовин – лактози моногідрат. **Лікарська форма**. Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група**. Протидіабетичні засоби. Цукрознижувальні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ А10В В09. **Показання**. Цукровий діабет II типу у дорослих: зниження та контроль глюкози в крові при неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дієтою, фізичними вправами та зменшенням маси тіла; попередження ускладнень цукрового діабету II типу: зниження ризику макро- та мікросудинних ускладнень, зокрема нових випадків або погіршення нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом II типу, які лікуються за стратегією інтенсивного контролю глікемії. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфонілсечовини, сульфонамідів або до будь-якого компонента препарату; цукровий діабет I типу; діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз (в таких випадках рекомендоване застосування інсуліну); тяжка печінкова або ниркова недостатність; лікування міконазолом; лікування квінолоном; період годування груддю. **Спосіб застосування та дози***. Для перорального застосування. Призначається тільки дорослим. Добова доза може змінюватися від 0,5 до 2 таблеток (від 30 до 120 мг на добу). Таблетка може бути розділена на рівні дози. Добову дозу слід приймати одноразово під час сніданку. 1 таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам гліклазиду 30 мг з модифікованим вивільненням. Таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг підлягає поділу, що дає можливість застосовувати препарат у дозі 30 мг (0,5 таблетки) та в дозі 90 мг (1,5 таблетки). **Одночасне застосування з іншими протидіабетичними препаратами**: Діабетон® MR 60 мг можна застосовувати у комбінації з бігуанідами, інгібіторами альфа-глюкозидази або інсуліном. Пацієнтам групи ризику виникнення гіпоглікемії рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу. **Побічні реакції***. Найбільш частою побічною реакцією при застосуванні гліклазиду є гіпоглікемія. Шлунково-кишкові розлади, включаючи біль в абдомінальній ділянці, нудоту, блювання, диспепсію, діарею та запор. Дотримання рекомендацій щодо прийому препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів. Рідше спостерігаються нижчезазначені небажані ефекти. З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапульозні висипання, бульозні реакції (такі як синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз) та дуже рідко - медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). З боку системи крові та лімфатичної системи: гематологічні розлади виникають рідко та можуть включати анемію, тромбоцитопенію, лейкопенію, гранулоцитопенію. Зазвичай ці явища зникають після відміни лікування. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення холестатичної жовтяниці лікування препаратом слід припинити. Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату. З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. Реакції, характерні для класу препаратів сульфонілсечовини: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею), гепатиту з регресією після відміни препаратів сульфонілсечовини або у поодиноких випадках з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувала життю. **Передозування***. Передозування препаратів сульфонілсечовини може спричинити гіпоглікемію. Симптоми помірної гіпоглікемії (без втрати свідомості та без неврологічних симптомів) необхідно коригувати прийманням вуглеводів (цукру), корекцією дози цукрознижувального препарату та/або дієти. **Ретельний нагляд** за пацієнтом слід продовжувати, поки лікар не буде впевнений, що пацієнт у безпеці. Тяжка гіпоглікемія з розвитком коми, конвульсій або інших неврологічних розладів потребує невідкладної медичної допомоги з негайною госпіталізацією. При встановленні діагнозу гіпоглікемічної коми або при підозрі на розвиток коми пацієнту необхідно швидко внутрішньовенно ввести 50 мл концентрованого розчину глюкози (від 20 % до 30 %) з подальшим постійним введенням менш концентрованого розчину глюкози (10 %) з частотою, яка буде підтримувати рівень глюкози в крові понад 1 г/л. Необхідно забезпечити постійний нагляд за пацієнтом. Залежно від стану пацієнта лікар приймає рішення щодо подальшого моніторингу. **Застосування у період вагітності або годування груддю***. Пероральні цукрознижувальні препарати (включаючи Діабетон® MR 60 мг) не слід застосовувати під час вагітності. При плануванні або одразу після встановлення вагітності необхідно перевести жінку з пероральних цукрознижувальних препаратів на інсулін. Діабетон® MR 60 мг протипоказаний під час годування груддю через можливість виникнення неонатальної гіпоглікемії. **Особливості застосування***. Цей препарат слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданок). Виникнення гіпоглікемії більш вірогідне при низькокалорійному харчуванні, довготривалому або сильному фізичному навантаженні, вживанні алкоголю або застосуванні комбінації гіпоглікемічних препаратів. При прийомі препаратів сульфонілсечовини може виникати гіпоглікемія. Іноді гіпоглікемія може бути тяжкою та тривалою. В такому випадку може бути необхідною госпіталізація та призначення глюкози на декілька днів. Для зниження ризику виникнення епізодів гіпоглікемії необхідно брати до уваги індивідуальні особливості пацієнтів, давати їм чіткі пояснення та ретельно підбирати дозу. У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) слід бути обережними та розглянути питання щодо призначення альтернативної терапії іншого класу. До складу препарату входить лактоза, тому пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями переносимості галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа не рекомендовано призначати цей препарат. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**. Діабетон® MR 60 мг може мати незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, вміти їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з іншими механізмами, особливо на початку лікування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій***. **Препарати, одночасне призначення з якими може підвищити ризик гіпоглікемії**. Протипоказане одночасне застосування: міконазол, квінолон. Не рекомендоване одночасне застосування: фенілбутазон, алкоголь. **Комбінації, що потребують обережності**: інші цукрознижувальні препарати (інсуліни, акарбоза, метформін, тіазолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)), β-блокатори, флуконазол, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл), антагоністи H2-рецепторів, інгібітори МАО, сульфонаміди, кларитроміцин та нестероїдні протизапальні препарати. **Препарати, одночасне призначення з якими може підвищити ризик виникнення гіперглікемії**. Не рекомендоване одночасне застосування: даназол. **Комбінації, що потребують обережності**: хлорпромазин, глюкокортикостероїди, тетраказактид та внутрішньовенні: ритодрин, салбутамол, тербуталін, препарати звіробою. **Комбінації, які слід брати до уваги**. Антикоагулянти (наприклад варфарин та ін.). При одночасному застосуванні з антикоагулянтами препарати сульфонілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянтів можна відкоригувати. **Фармакологічні властивості***. **Фармакодинаміка**. Діюча речовина гліклазид - це пероральний цукрознижувальний засіб, який є похідним сульфонілсечовини та відрізняється від інших препаратів наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендоециклічні зв'язки. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β-клітинами ostrivciv Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандiального інсуліну та секреція С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Окрім вказаних метаболічних властивостей, гліклазид має також гемоваскулярні властивості. У хворих на діабет II типу гліклазид відновлює ранній пік інсуліносекреції у відповідь на надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Збільшення виділення інсуліну відбувається відповідно до прийнятої їжі чи навантаження глюкозою. **Упаковка**. По 15 таблеток у блістері (ПВХ/алюміній). По 2 блістери у коробці з картону. **Категорія відпуску**. За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/2158/02/02. Наказ №197 від 16.03.2016.

* Інформацію представлено у скороченому вигляді, більш детальну інформацію викладено в інструкції для медичного застосування препарату.

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д.мед.н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.мед.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д.мед.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д.мед.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.мед.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д.мед.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.мед.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. Пасечнікова**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.мед.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д.мед.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.мед.н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора 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 КВ № 14878-3849Р від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 37632
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Наталія Міщенко	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Катерина Подлозовік	Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ілона Дюдина	
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Анна Аксьонова	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ДИЗАЙНЕРИ	Максим Маліков	Адреса для листів:
	Юлія Ромась	вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
	Олександр Воробйов	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
	Ірина Лесько	Контактні телефони:
	Наталія Дехтяр	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	Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.
	Зоя Маймескул	Підписано до друку 04.04.2017
	Мирослава Табачук	Замовлення № Наклад 15 000 прим.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Юридично підтверджений наклад.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укритишми»!
За передплатними індексами:

Здоров'я України

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

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ »

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»

86683

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

ДАЙДЖЕСТ

Метформін у пацієнтів з супутньою патологією

Результати дослідження, опублікованого американськими вченими, дозволили відповісти на питання, чи дійсно лікування метформіном пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу протипоказано за наявності у них застійної серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок (ХХН) або хронічного захворювання печінки (ХЗП). Сучасні дані показують, що попередні побоювання з приводу виникнення лактатацидозу у пацієнтів з ЦД 2 типу і помірними ЗСН, ХХН або ХЗП є в багатьох випадках необґрунтованими. Вчені проаналізували дані 17 досліджень, проведених в період з 1994 по 2016 рр., в яких вивчали результати призначення метформіну у складі комплексного лікування дорослих пацієнтів з ЦД 2 типу і ХЗП, ХХН (швидкість клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв/1,73 м²), або ЗСН. Із них 11 досліджень продемонстрували, що метформін забезпечує зниження ризику смерті на 22% порівняно з аналогічним показником в групі хворих, які не отримували цей препарат (відносний ризик (ВР) 0,78; p=0,003).

При подальшому спостереженні ризик повторної госпіталізації з приводу серцевої недостатності у пацієнтів, що приймали метформін, був на 13% нижче, ніж у учасників, які його не використали (ВР 0,87; p=0,009). Результати дослідження показали, що застосування метформіну було пов'язано зі зниженням рівня смертності від усіх причин у пацієнтів з ЗСН, ХХН або ХЗП, зі зменшенням частоти повторних госпіталізацій з приводу серцевої недостатності у хворих із ХХН або ХЗП.

Ризик розвитку ішемічної хвороби серця та інсульту у пацієнтів з раком щитоподібної залози, які приймають левотироксин

Багато пацієнтів з раком щитоподібної залози (ЩЗ) отримують тривалу медикаментозну супресивну терапію, яка асоціюється з підвищенням ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). У новому дослідженні вчені проаналізували частоту ішемічної хвороби серця (ІХС) та ішемічного інсульту (ІІ) у пацієнтів, що мають злоякісні новоутворення ЩЗ. Дослідники вивчили дані 182419 пацієнтів, які перенесли тиреоїдектомію з приводу раку ЩЗ в 2004-2012 рр. Середній період спостереження становив 4,32 року. Результати дослідження показали, що у пацієнтів з раком ЩЗ спостерігається підвищення ризику розвитку ІХС та ІІ – ВР 1,15 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,10-1,22) і 1,15 (95% ДІ 1,09-1,22) відповідно. Ця залежність простежувалася у всіх, хто переніс тиреоїдектомію, і у пацієнтів, які отримували більш високі дози левотироксину (ВР 1,47; 95% ДІ 1,34-1,60 для ІХС та ВР 1,56; 95% ДІ 1,42-1,72 для ІІ серед тих, хто приймав препарат у дозі ≥ 170 мкг/день). Ризик фібриляції передсердь прямо корелював з дозою левотироксину. Однак після виникнення цього порушення ритму у пацієнтів, що приймають більш високі дози левотироксину, ймовірність ІІ не збільшувалася. Ризик розвитку ІХС та ІІ був вище

у пацієнтів з раком ЩЗ, які перенесли тиреоїдектомію, простежувалася пряма залежність між ризиком цих патологічних станів і дозою левотироксину. Вчені рекомендують з обережністю підходити до виконання тиреоїдектомії та до призначення супресивної терапії.

Рекомендації з харчування Гарвардської школи громадського здоров'я (США)

Порівняйте свою їжу з Тарілкою здорового харчування. Тарілка здорового харчування – це своєрідний посібник, який подано у вигляді простої і зрозумілої інфографіки з відображенням основних принципів правильного харчування:

- Овочі та фрукти мають становити основну частину прийому їжі – 1/2 тарілки. Забезпечте різноманітність кольору і вигляду їжі і пам'ятайте, що картопля не вважається овочем у Тарілці здорового харчування через негативний вплив на рівень цукру в крові.

- Віддавайте перевагу цілюзерновим продуктам – 1/4 тарілки: цільні і неочищені зернові – ячмінь, зерна пшениці, вівсянка, гречнева крупа, неочищений рис і продукти, виготовлені з них. Наприклад, макарони з твердих сортів пшениці корисніші за білий хліб, білий рис та інші очищені зерна.

- Сила білка – 1/4 тарілки. Риба, курка, квасоля, горіхи – здорові та різноманітні джерела білка. Їх можна додати в салат, бо вони добре поєднуються з овочами. Обмежте споживання червоного м'яса і уникайте виробів з переробленого, таких як бекон і сосиски.

- Корисні олії – в помірній кількості. Обирайте оливкову, рапсову, кукурудзяну, соняшникову, арахісову олію тощо. Не використовуйте частково гідрогенізовані, які містять шкідливі трансжири. Але пам'ятайте, що знижена жирність не завжди означає користь.

- Пийте воду, каву або чай. Відмовтеся від солодких напоїв, споживайте 1-2 порції молока і молочних продуктів на день, обмежте щоденне споживання соку до невеликої склянки.

- Дотримуйтеся активного способу життя, бо активність також важлива для контролю ваги.

- Віддавайте перевагу якості харчування.

Щоб розпочати використовувати Тарілку здорового харчування, необхідно візуально поділити її на чотири частини. Заповнюють тарілку таким чином, щоб кожен частину займала певна група продуктів: білкові страви, зернові вироби, фрукти та овочі. Фрукти можна вживати як десерт або як окремий прийом їжі.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

АНОНС

Міністерство освіти і науки України
Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»
Департамент охорони здоров'я Закарпатської ОДА
Асоціація сімейних лікарів Закарпатської області
Інститут сімейної медицини

Міжнародна науково-практична конференція

«Сучасні проблеми діагностики
та лікування ожиріння і його ускладнень,
роль сімейного лікаря у їхній профілактиці»

26-27 квітня, м. Ужгород

Програмні питання конференції

- Актуальні проблеми діагностики та лікування ожиріння
- Профілактичні програми в практиці сімейного лікаря
- Питання розробки освітніх програм для медичних працівників щодо ведення хворих з ожирінням
- Формування стратегії здорового способу життя серед медичної спільноти
- Сучасні підходи до корекції факторів ризику розвитку ожиріння

У рамках заходу планується ознайомлення з роботою центрів ПМСД у Закарпатській області, а також поїздка до Угорщини і Словаччини (для учасників з відкритою Шенгенською візою) для вивчення досвіду сімейних лікарів у цих країнах.

Варваринець Антоніна Василівна

Івачевська Віталіна Володимирівна

Гряділь Тарас Іванович

Оргкомітет

тел.: +380 (99) 139-08-81;
e-mail: antoninavarvarinec@mail.ru
тел.: +380 (50) 676-68-03;
e-mail: vitalinashel@gmail.com
тел.: +380 (99) 008-02-18;
e-mail: taras.griadil@gmail.com

Реєстраційну форму необхідно надіслати до 30 березня. Заявки з поміткою «Конференція» надсилати на електронну пошту conferencefpo@uzhnu.edu.ua або факсом: +380 (312) 66-46-94.

АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського
НАМН України»
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університет МОЗ України

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Українська школа ендокринології»

1-2 червня, м. Харків

(згідно з Реєстром проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів,
науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2017 р.)

Місце проведення: Харківський національний медичний університет
(просп. Науки, 4, корпус «Б», ст. метро «Університет», «Держпром», «Наукова»)

Програмні питання

- Сучасні уявлення стосовно механізмів розвитку ендокринопатій та їх ускладнень.
- Новітні діагностичні та терапевтичні технології в ендокринології.
- Проблема коморбідності ендокринопатій з іншою хронічною неінфекційною патологією.

Оргкомітет:

Тел.: +38 (057) 700-45-39, +38 (057) 700-45-42; тел./факс: +38 (057) 700-45-38;
e-mail: org@ipep.com.ua

Олександр Вікторович Козаков, тел.: +38 (067) 571-86-00

Михайло Іванович Зубко, тел.: +38 (067) 919-01-27

М.И. Бобрик, И.В. Сидорова, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, МЛ ДІЛА

Эндокринологическая коллегия «Новости тиреологии 2017». Новый взгляд на диагностику патологии щитовидной железы

В начале марта в г. Киеве состоялось очередное профессиональное мероприятие из цикла коллегий с МЛ ДІЛА «Новости тиреологии 2017», собравшее спикеров и профессионалов-эндокринологов для обсуждения новостей тиреологии. Дифференцированный подход к ведению узлового зоба, субклинических форм нарушения функции щитовидной железы и сочетанной эндокринной патологии было представлено на основе клинических руководств Европейской тиреоидной ассоциации и Американской тиреоидной ассоциации (ETA, ATA), 2016, 2017 гг.



Традиционно с приветственным словом к профессиональной аудитории обратилась медицинский директор МЛ ДІЛА Сидорова Ирина Вячеславовна. В ее докладе были освещены проблемные вопросы диагностики заболеваний щитовидной железы и факторы, влияющие на интерпретацию результатов гормонального обследования, а именно — при оценке функционального состояния щитовидной железы врач должен учитывать факторы интерференции и суточной, сезонной вариативности показателей.

Вариативность тиреоидных гормонов:

- Тиреотропного гормона (ТТГ)
- Суточная вариация 20-30% (выше ночью)
- Недельная — 20%
- Годовая — 20%
- Снижается наташак
- Тироксина (Т 4)
- Суточная вариация — 10%
- Недельная — 4%
- Годовая — 9,5%

Для корректного мониторингирования тиреоидного статуса пациента оправданно несколько исследований в одно и то же время суток, в условиях одинаковой подготовки.

В докладе заведующего отделом хирургии эндокринных желез Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко, доктора медицинских наук, профессора Андрея Евгеньевича Коваленко внимание коллег акцентировалось на современных принципах менеджмента тиреоидных узлов и папиллярных карцином у женщин репродуктивного возраста и беременных. В частности, следование протоколам Американской тиреоидной ассоциации 2017 обеспечит женщине с патологией щитовидной железы полноценную, максимально приближенную к показателям здоровой, реализацию репродуктивной функции.

Современная тактика лечения высокодифференцированных тиреоидных карцином у беременных включает:

- Оптимальный срок для проведения оперативного вмешательства от 14 до 22 недель беременности.
 - После тотальной тиреоидэктомии сразу показана полная заместительная терапия L-тироксина в дозе 2,3 мкг/кг/сут.
 - В послеродовом периоде рекомендуется блокирование лактации с последующим ранним лечением радиоактивным йодом.
- Наиболее благоприятное время и условие для наступления беременности:
- Не менее чем через 6-12 месяцев после терапии радиоактивным йодом (^{131}I).
 - Доказанное отсутствие рецидива заболевания.

Особенности дифференцированного подхода к ведению субклинических форм нарушения функции щитовидной железы (гипер-, гипотиреоза) у различных категорий пациентов раскрыла в своем докладе доцент кафедры эндокринологии Национального

медицинского университета им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук, научный консультант МЛ ДІЛА Марина Ивановна Бобрик. Четкие и понятные актуальные алгоритмы диагностики и лечения данных синдромов (на основе клинических руководств Европейской тиреоидной ассоциации и Американской тиреоидной ассоциации 2016-2017 г.) вызвали живой интерес и инициировали профессиональную дискуссию аудитории.

Диагностическая роль ТТГ при субклиническом гипотиреозе:

- Рекомендован для скрининга субклинического гипотиреоза (СГ).
- По уровню ТТГ проводится оценка тяжести эндогенного СГ:
 - степень 1 — ТТГ 0,1-0,39 мМЕ/л;
 - степень 2 — ТТГ <0,1 мМЕ/л.

Три уровня диагностики эндогенного СГ:

- Стойкое снижение ТТГ + высоконормальные уровни периферических гормонов (трийодтиронина свободного (Т 3св) и тироксина свободного).

- Установление этиологии — повышение уровня антител к рецептору ТТГ (Ат-р-ТТГ), сканирование щитовидной железы, УЗИ щитовидной железы с доплерографией.

- Подсчет сочетанных рисков — электрокардиограмма и ее суточное мониторирование по Холтеру, компьютерная и магнитно-резонансная томография, денситометрия, маркеры костного обмена.

Менеджмент пожилых пациентов с СГ:

- лечение рекомендовано пожилым людям (>65 лет) при 2 степени СГ и наличии любой симптоматики;
- при 1 степени СГ и отсутствии симптоматики лечение назначают пациентам с такими сопутствующими патологиями: сахарным диабетом, хронической болезнью почек, транзиторными ишемическими атаками в анамнезе, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, патологией периферических артерий.

Менеджмент молодых пациентов с СГ:

- лечение рекомендовано молодым людям (<65 лет) при 2 степени СГ и стойком снижении ТТГ + любая клиническая симптоматика или высокие титры Ат-р-ТТГ, сопутствующая кардиоваскулярная патология;
- при 1 степени СГ и отсутствии симптоматики лечение не рекомендовано;
 - ТТГ, Т 3св, Т 4св оценивают каждые 6-12 мес.

Диагностические критерии субклинического гипотиреоза:

- повышение ТТГ в пределах 4,0-10 мЕД/л при уровне Т 4св в пределах нормы и отсутствии симптомов гипотиреоза;
- повышение ТТГ более 10 мЕД/л при нормальном уровне Т 4св и отсутствии каких-либо симптомов гипотиреоза.

Распространенность в популяции субклинического гипотиреоза — 4-8,5%.

Частота повышена среди женщин с нарушенной фертильностью и с увеличением возраста.

При впервые выявленном повышении уровня ТТГ и нормальном уровне Т 4св — повторное определение ТТГ, Т 4св и антител к тиреопероксидазе через 2-3 мес.

Молодым пациентам (<65 лет):

- при ТТГ >10 мМЕ/л — заместительная терапия;
- при ТТГ <10 мМЕ/л — при наличии симптомов, схожих с гипотиреозом, возможна пробная терапия тироксином.

Если ТТГ через 3-4 мес вошел в референс, а клиника сохраняется — отмена тироксина.

Расчет дозы тироксина при субклиническом гипотиреозе:

- Пациентам без кардиоваскулярной патологии — 1,5 мкг/кг/сут.
- Контроль ТТГ через 2 мес. Целевой уровень ТТГ — низконормальный референсный диапазон (0,4-2,5 мМЕ/л).

Заведующая отделом профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, доктор медицинских наук Татьяна Юрьевна Юзвенко в своем докладе раскрыла патогенетические механизмы взаимосвязи между гипотиреозом и ожирением. Представлены уникальные данные собственных исследований, современные международные алгоритмы обследования больных с сочетанной патологией, которые позволяют практикующему эндокринологу провести адекватную коррекцию состояния и улучшить качество жизни больного. Частота сочетаний сахарного диабета с диффузными изменениями щитовидной железы при ожирении достигает 45%, а с узловыми — до 37% при сахарном диабете типа 2.

Профессиональное общение эндокринологов на коллегии с МЛ ДІЛА по диагностическим решениям клинических задач в тиреологии позволило врачам обсудить внедрение алгоритмов актуальных международных протоколов в ежедневную практику.

Наибольший интерес вызвали актуальные и проблемные вопросы тиреологии, в частности вариативность уровня гормонов щитовидной железы в течение суток, диагностический алгоритм и дальнейшая тактика лечения пациентов при различии клинической картины и результатов лабораторного обследования. Профессиональные дискуссии и конструктивные предложения звучали и при обсуждении вопросов подготовки к беременности женщин, прооперированных по поводу рака щитовидной железы, получавших лечение радиоактивным йодом. Дискуссионным остается вопрос целесообразности грудного вскармливания у рожениц с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Уникальные данные собственных исследований взаимосвязи между гипотиреозом и ожирением привлекли внимание к сочетанной патологии.

Вопросы к спикерам и дискуссия профессионалов подтверждают интерес к коллегии и статус МЛ ДІЛА как многолетнего партнера врача в диагностическом поиске лучшего решения.

Література

- Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. ETA, 2015
- Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. ATA, 2016
- Guidelines for Diagnosis and Management of Subclinical Hypothyroidism. ETA, 2013
- Guidelines for Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. ATA, 2017
- Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. ATA, 2015

МЕДИЧНА ЛАБОРАТОРІЯ

МЛ ДІЛА – лідер з точності та достовірності результатів лабораторних досліджень

- Система менеджменту якості (TQM)
- Міжнародні стандарти ISO 9001; ISO 15189
- Міжнародні системи оцінки якості EQAS і RIQAS (Великобританія і США)
- Актуальні рішення клінічних задач
- Клінічна верифікація результатів
- Термінове повідомлення про критичні показники
- Індивідуальний професійний консалтинг (044) 331 21 31, consult@dila.com.ua

- Іноваційні методики, передові технології
- Обладнання від світових лідерів: Siemens, Abbott, bioMerieux, Beckman Coulter
- Моніторинг виробничих процесів з матеріалами Randox, BIO-RAD, Siemens
- Єдина інформаційна служба 0 800 606 777

www.dila.ua

Ліцензія МОЗ України АД №071280 від 22.11.2012 р. Міжнародний стандарт ISO 9001:2008
Атестат про акредитацію за національним стандартом ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT)

Связь применения препаратов сульфонилмочевины с общей и сердечно-сосудистой смертностью: метаанализ рандомизированных клинических исследований с использованием метода пробного последовательного анализа

Производные сульфонилмочевины (ПСМ) являются эффективными и недорогими средствами для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа. Однако данные о безопасности этих препаратов в отношении смертности и сердечно-сосудистых осложнений противоречивы. Целью данной работы была оценка безопасности наиболее часто используемых ПСМ методом пробного последовательного анализа (Trial sequential analysis, TSA), чтобы убедиться в том, что доступная выборка достаточна для получения достоверных результатов.

ПСМ по-прежнему широко используются в лечении пациентов с СД 2 типа, поскольку они высокоэффективны с точки зрения достижения гликемического контроля и снижения риска микрососудистых осложнений диабета, а также имеют такое важное преимущество, как невысокая стоимость. В то же время у клиницистов есть некоторые опасения по поводу безопасности ПСМ, появившиеся много лет назад после публикации результатов исследования UGDP (University Group Diabetes Program) и сохраняющиеся до настоящего времени (в исследовании UGDP применялся один из наиболее старых ПСМ толбутамид. — Прим. ред). Вместе с тем важно понимать, что в странах, где все еще доступны ПСМ первого поколения, они составляют сегодня лишь 3% от общего числа назначений пероральных сахароснижающих средств (I. Tzoulaki et al., 2009). В свою очередь, ПСМ второго и третьего поколения применяют примерно 20-30% пациентов с СД в мире, а по некоторым новым данным, даже 40-50%, как было показано в недавних масштабных международных исследованиях по изучению сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающей терапии (J.B. Green et al., 2015; B.M. Scirica et al., 2013; W.B. White et al., 2013).

В ряде обсервационных исследований (I. Tzoulaki et al., 2009; C.L. Roumie et al., 2014; T.K. Schramm et al., 2011; C.L. Roumie et al., 2012) были получены противоречивые результаты, касающиеся безопасности ПСМ, в частности, некоторые из них показали наличие ассоциации между применением ПСМ и повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако нельзя забывать, что наблюдательные исследования имеют определенные ограничения, в том числе высокий риск систематической ошибки, связанной с отбором и выбыванием участников. Поэтому на основании результатов обсервационных исследований можно сделать вывод только о наличии ассоциации, но не причинно-следственной связи.

Недавно проведенные метаанализы оценки безопасности применения ПСМ, в том числе в сочетании с метформином, также продемонстрировали противоречивые результаты (A.S. Gangji et al., 2007; B. Hemmingsen et al., 2013; M. Monami et al., 2013; O.J. Phung et al., 2013). Вероятно, это было связано с включением в некоторые из них наблюдательных исследований, исследований с применением ПСМ первого поколения, а также отсутствием оценки риска ошибки

II типа. Метаанализы, включавшие только исследования ПСМ второго или третьего поколений, не продемонстрировали повышения риска смертности или сердечно-сосудистых осложнений.

Когда мы имеем дело с отрицательными результатами, важно оценить их статистическую надежность, то есть мощность метаанализа. С этой целью в последнее время все чаще используется метод TSA, позволяющий минимизировать риск ложноположительных или ложноотрицательных выводов. В связи с этим целью данного метаанализа была не только оценка безопасности использования ПСМ второго и третьего поколения у больных СД 2 типа с точки зрения общей и сердечно-сосудистой смертности (инфаркт миокарда и инсульт), но и количественная оценка статистической надежности полученных данных.

Методы

Поиск релевантных исследований проводился в электронных базах MEDLINE (через PubMed), Embase и Cochrane Library с 1946 г. (Embase) и 1966 г. (MEDLINE) до 31 декабря 2014 г., а также в списках литературы найденных публикаций. С целью обнаружения неопубликованных исследований авторы выполняли поиск в реестре ClinicalTrials.org и в сборниках тезисов докладов с международных диабетологических форумов 2014 г. (Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета). Не было установлено никаких временных ограничений для отбора исследований. Рассматривались публикации на английском, испанском, немецком, французском, японском и португальском языках. Три исследования были опубликованы на других языках, поэтому не были включены в анализ.

Включению в анализ подлежали рандомизированные контролируемые исследования, в которых принимали участие пациенты с СД 2 типа, принимавшие ПСМ второго или третьего поколения по крайней мере в течение 52 нед, и в которых сообщалось об общей или сердечно-сосудистой смертности, а также о частоте инфаркта миокарда или инсульта. Поскольку большинство найденных исследований не были специально разработаны для оценки этих результатов, часто имел место недостаток информации. В этих случаях авторы пытались связаться с исследователями, прежде чем исключить какое-либо испытание из анализа в связи с отсутствием необходимых данных.

В анализ не были включены исследования, в которых ПСМ сравнивались с троглитазоном, так как последний был отозван с рынка из-за проблем с безопасностью и в настоящее время не доступен для клинического использования. Поскольку розиглитазон и пиоглитазон все еще доступны в некоторых странах, исследования с ними были включены в анализ.

В качестве первичных конечных точек анализа были выбраны показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, вторичных — частота инфарктов миокарда и инсультов.

Результаты

В конечном итоге в анализ были включены 47 рандомизированных контролируемых исследований (55 парных сравнений) с участием в общей сложности 37 650 пациентов (16 037 пациентов были рандомизированы в группы ПСМ и 21 613 — в группы сравнения).

Включенные в анализ исследования были опубликованы в период с 1986 по 2014 г. Их продолжительность варьировала от 12 до 133 мес. Средний возраст пациентов составил 57,3 года, а средний исходный уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) — 7,2% (от 6,8 до 12,2%). В большинстве исследований ПСМ сравнивали с другими сахароснижающими средствами.

В исследуемой популяции было зафиксировано 890 случаев смерти, в том числе 354 по причине сердечно-сосудистых осложнений, а также 589 случаев инфаркта миокарда и 275 случаев инсульта.

ПСМ и общая и сердечно-сосудистая смертность

В ходе метаанализа не было обнаружено статистически значимой связи использования ПСМ с общей (относительный риск, ОР 1,12; 95% доверительный интервал, ДИ 0,96-1,30; рис. 1) или сердечно-сосудистой смертностью (ОР 1,12; 95% ДИ 0,87-1,42). Оба анализа показали низкую гетерогенность включенных исследований: для общей смертности $I^2=0\%$ (95% ДИ от 0 до 17%; p гетерогенности = 0,67) и для сердечно-сосудистой смертности $I^2=12\%$ (95% ДИ от 0 до 20%; p гетерогенности = 0,30).

Для оценки долгосрочной безопасности ПСМ были отобраны более продолжительные исследования (продолжительностью не менее 2 лет). В этом случае также не было обнаружено повышения общей (ОР 1,05; 95% ДИ от 0,89 до 1,24) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,07; 95% ДИ от 0,83 до 1,39).

ПСМ и частота инфарктов миокарда и инсультов

О частоте инфарктов миокарда и инсультов сообщалось в 23 исследованиях с участием 26 521 и 26 175 пациентов соответственно. Метаанализ не обнаружил существенного влияния ПСМ ни на частоту инфарктов миокарда (ОР 0,92; 95% ДИ от 0,76 до 1,12), ни на частоту инсультов (ОР 1,16; 95% ДИ от 0,81 до 1,66).

Влияние ПСМ на общую и сердечно-сосудистую смертность в зависимости от группы сравнения и линии терапии

ПСМ не ассоциировались со значимым повышением общей смертности как по сравнению с плацебо или диетой (ОР 0,97; 95% ДИ 0,71-1,33; $I^2=70\%$ с 95% ДИ от 43 до 84%; p гетерогенности = 0,04), так и по сравнению с другими сахароснижающими препаратами (ОР 1,16; 95% ДИ 0,98-1,38; $I^2=0\%$ с 95% ДИ от 0 до 18%; p гетерогенности = 0,86) (рис. 2).

Подобные результаты были получены и в отношении сердечно-сосудистой смертности как по сравнению с плацебо/диетой (ОР 1,01; 95% ДИ 0,68-1,51; $I^2=67\%$ с 95% ДИ от 39 до 83%; p гетерогенности = 0,05), так и другими сахароснижающими средствами (ОР 1,18; 95% ДИ 0,87-1,61; $I^2=0\%$ с 95% ДИ от 0 до 21%; p гетерогенности = 0,50) (рис. 3).

Также не было обнаружено существенной разницы в общей смертности при сравнении ПСМ с отдельными препаратами.

Далее был проведен анализ в зависимости от того, в качестве какой линии терапии применялись ПСМ. ПСМ не оказывали достоверного влияния на общую смертность ни в качестве препаратов первой линии (ОР 1,03; 95% ДИ 0,86-1,24; $I^2=0\%$ с 95% ДИ от 0 до 31%; p гетерогенности = 0,50), ни в качестве средств второй линии (ОР 1,31; 95% ДИ 0,98-1,74; $I^2=0\%$ с 95% ДИ от 0 до 30%; p для гетерогенности = 0,88).

Схожие результаты получены и в отношении сердечно-сосудистой смертности, когда ПСМ использовались в качестве первой (ОР 1,06; 95% ДИ 0,81-1,39; $I^2=14\%$ с 95% ДИ от 0 до 40%; p гетерогенности = 0,31) или второй линии терапии (ОР 1,42; 95% ДИ 0,71-2,85; $I^2=2\%$ с 95% ДИ от 0 до 51%; p гетерогенности = 0,41).

Добавление ПСМ к метформину и общая и сердечно-сосудистая смертность

ПСМ при добавлении к метформину показали себя как безопасные средства с точки зрения общей (ОР 1,26; 95% ДИ 0,94-1,68; $I^2=0\%$ с 95% ДИ от 0 до 31%; p гетерогенности = 0,97) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,40; 95% ДИ 0,61-3,22; $I^2=6\%$ с 95% ДИ от 0 до 52%; p гетерогенности = 0,38). Во всех исследованиях, включенных в данный субанализ, ПСМ сравнивались с другими сахароснижающими препаратами.

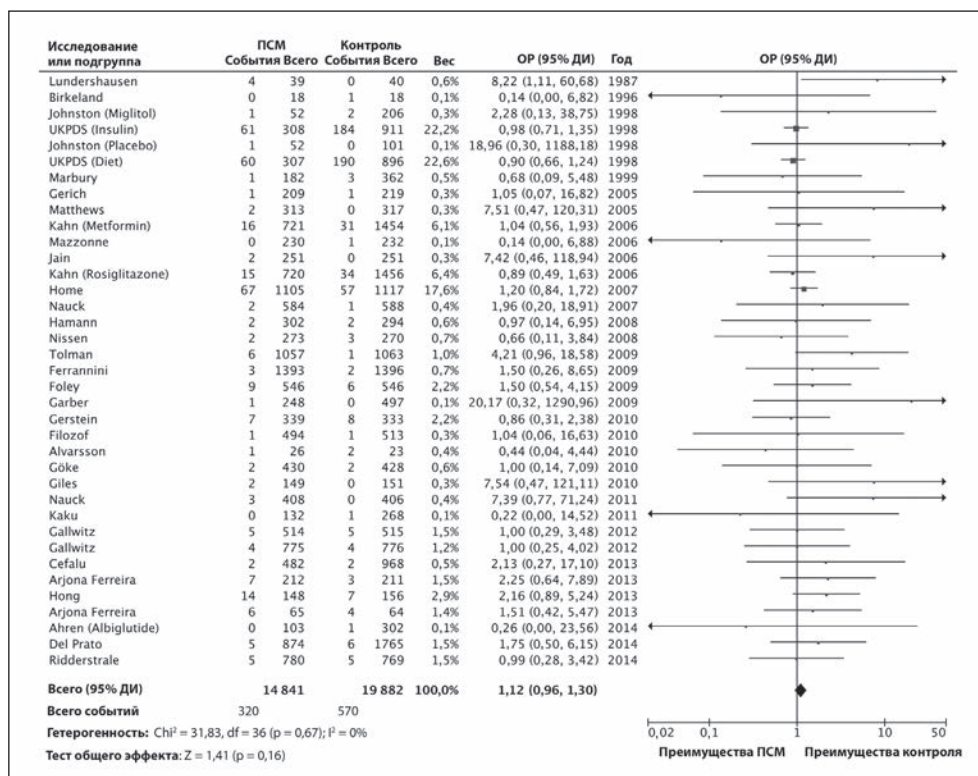


Рис. 1. Влияние ПСМ на общую смертность

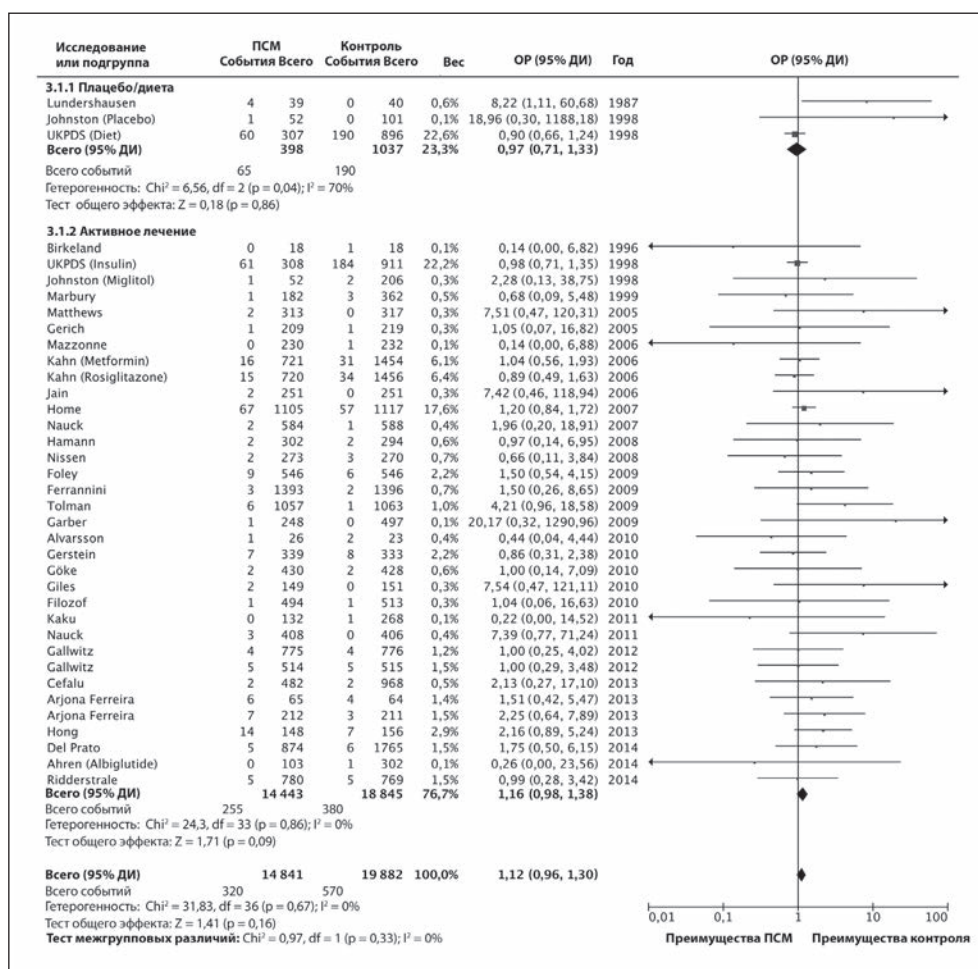


Рис. 2. Влияние ПСМ на общую смертность в зависимости от группы сравнения (плацебо/диета или другие сахароснижающие препараты)

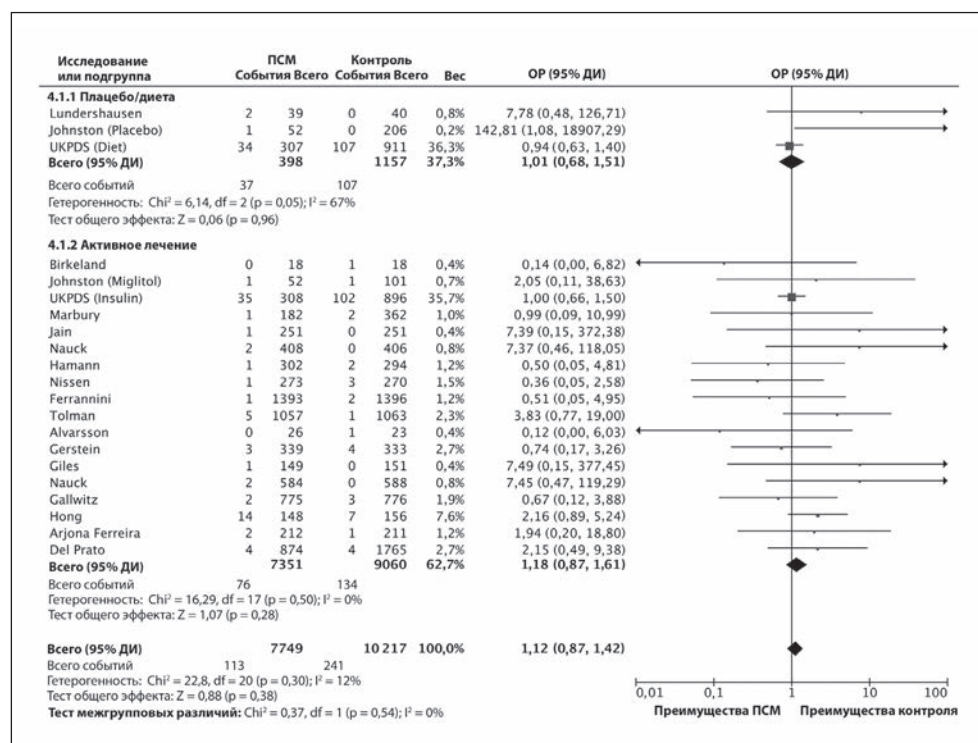


Рис. 3. Влияние ПСМ на сердечно-сосудистую смертность в зависимости от группы сравнения (плацебо/диета или другие сахароснижающие препараты)

Отдельные ПСМ и смертность

Глипизид ассоциировался с достоверным повышением общей (ОР 1,68; 95% ДИ 1,06-2,66) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 2,1; 95% ДИ 1,09-3,72), хотя следует отметить, что эти данные основаны на анализе небольшого количества исследований и пациентов.

Исключение исследований с глипизидом из общего анализа привело к снижению показателей общей (ОР 1,03; 95% ДИ 0,86-1,23) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,00; 95% ДИ 0,77-1,30).

Пробный последовательный анализ

TSA позволяет оценить, достаточно ли имеющихся данных для надежных выводов. В данном случае TSA показал, что реальные размеры выборки для оценки общей ($n=37\,650$) и сердечно-сосудистой смертности ($n=21\,893$) превосходят оптимальные размеры выборки ($n=29\,819$ и $n=21\,593$ соответственно), что свидетельствует о достаточной статистической мощности.

Оценка качества доказательств

Согласно критериям GRADE качество доказательств для оценки связи ПСМ с общей и сердечно-сосудистой смертностью было оценено как высокое. Выявленные небольшие систематические ошибки, по всей видимости, не могут исказить результаты мета-анализа.

Качество доказательств для оценки связи ПСМ с риском инфаркта миокарда и инсульта было оценено как среднее, поскольку вероятность искажения этих результатов выше в связи с недостаточной отчетностью и ошибочной диагностикой указанных состояний.

Обсуждение

Представленные данные показывают, что наиболее часто используемые ПСМ (второго и третьего поколения) не ассоциируются с повышением

общей и сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2 типа. Этот вывод не изменился, когда ПСМ сравнивали не с плацебо, а с другими сахароснижающими препаратами, а также при оценке безопасности добавления ПСМ к метформину.

Другие систематические обзоры также были посвящены изучению данного вопроса. Некоторые из них показали повышенный риск смерти или сердечно-сосудистых событий при применении ПСМ, другие – отсутствие такой связи. Такие противоречивые результаты могут быть объяснены включением в анализ исследований ПСМ первого поколения, наблюдательных исследований, а также краткосрочных испытаний. Кроме того, в большинстве систематических обзоров не проводилась оценка статистической мощности имеющихся данных.

Авторы данного метаанализа включили в него только рандомизированные контролируемые исследования, оценивавшие ПСМ второго или третьего поколения в качестве монотерапии или в комбинации с метформином. К тому же особенностью этого анализа было использование TSA, который оценивает возможность ложноотрицательного результата и статистическую надежность имеющихся данных.

Таким образом, данный анализ показывает, что использование ПСМ второго и третьего поколения у больных СД 2 типа не связано с повышенным сердечно-сосудистым риском и увеличением смертности. Поэтому ПСМ должны оставаться в клинической практике, хотя следует взвешивать их сахароснижающую эффективность и низкую стоимость, с одной стороны, и повышенный риск гипогликемии и прибавки веса – с другой.

Перевод с англ. **Натали Мищенко**

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

D.V. Rados, L.C. Pinto, L.R. Remonti et al. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. PLoS Med. 2016 Apr 12;13(4): e1001992.

Справка 3У

В последние годы многие врачи стали опасаться назначения ПСМ из-за возможной прибавки веса, риска гипогликемии и сердечно-сосудистых осложнений на фоне их применения. Однако важно помнить, что не все ПСМ одинаковы с точки зрения профиля безопасности. Действительно, старые представители этого класса характеризуются чрезмерной стимуляцией инсулиновой секреции, истощением β -клеток, частыми гипогликемическими состояниями, неблагоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему. Новая генерация ПСМ при столь же выраженном сахароснижающем эффекте обладает значительно лучшим профилем безопасности, в том числе в отношении сердечно-сосудистых осложнений и смертности, что подтверждается представленным выше метаанализом.

Среди ПСМ нового поколения особого внимания клиницистов заслуживает глимеиприд (Амарил®), который вызывает щадящую глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина, а также снижает инсулинорезистентность в периферических тканях, обеспечивая близкий к физиологическому профиль инсулинемии (G.E. Sonnenberg et al., 1997). Благодаря такому уникальному механизму действия глимеиприд характеризуется низким риском гипогликемии, а также нейтрален в отношении массы тела пациента и даже способствует ее снижению (R. Weitgasser et al., 2003; S. Martin et al., 2003).

В контексте сердечно-сосудистой безопасности обязательно следует отметить тот факт, что глимеиприд, в отличие от глибенкламида, практически не влияет на АТФ-чувствительные калиевые каналы кардиомиоцитов, что позволяет миокарду сохранять способность адаптироваться к ишемии (ишемическое preconditioning). Наименьшее влияние на ишемическое preconditioning среди ПСМ оказывает глимеиприд, что делает его одним из самых оптимальных ПСМ для больных с СД и ишемической болезнью сердца (G. Muller et al., 1994).

Установлено также, что глимеиприд способствует увеличению синтеза оксида азота клетками эндотелия, что проявляется выраженным антиишемическим эффектом в сравнении с глибенкламидом (H. Ueba et al., 2005). Глимеиприд обладает антиагрегантным эффектом, а также повышает уровень адипонектина и замедляет рост атеросклеротической бляшки в сравнении с глибенкламидом и гликлазидом (S. Shakuto et al., 2002).

Являются ли описанные выше преимущества глимеиприда клинически значимыми? Ответ на этот вопрос дает анализ М. Mopani et al. (2006), в котором были проанализированы исходы комбинированной терапии метформином и разными инсулиновыми секретагогами. Авторы установили, что смертность при сочетании метформина с глибенкламидом составила 8,7%, с репаглинидом – 3,1%, с гликлазидом – 2,1%, а с глимеипридом всего 0,4%.

Таким образом, говоря о безопасности ПСМ, не стоит всех их «стричь под одну гребенку». ПСМ новой генерации отличаются значительно более благоприятным профилем безопасности, чем представители старого поколения. В свою очередь, среди современных ПСМ особый интерес вызывает Амарил® – препарат с двойным механизмом сахароснижающего действия и благоприятными кардиоваскулярными pleiotropic эффектами.

Профилактика и патогенетическое лечение осложнений диабета: что эффективно помимо контроля гликемии?

Никто не станет ставить под сомнение роль гликемического контроля в профилактике осложнений сахарного диабета (СД), особенно микрососудистых. Однако по ряду причин только сахароснижающей терапии для этого недостаточно. Во-первых, достичь целевых показателей углеводного обмена не так уж просто из-за риска гипогликемии и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что наглядно показало исследование ACCORD. Во-вторых, даже при условии оптимального метаболического контроля некоторый риск развития и прогрессирования диабетических осложнений все равно сохраняется, что, вероятно, обусловлено феноменом метаболической памяти. К счастью, помимо гликемического контроля есть дополнительные способы снизить риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД, в частности, применение бенфотиамина, которому посвящена эта статья.

Профилактика осложнений СД: в чем сила бенфотиамина?

Ученым и клиницистам давно известны нейротропные эффекты витаминов группы В. Так, установлено, что тиамин участвует в проведении нервного импульса, обеспечении аксонального транспорта, модулирует нервно-мышечную передачу. Пиридоксин участвует в синтезе катехоламинов, гистамина, ГАМК, обеспечивая процессы синаптической передачи и торможения в центральной нервной системе. Цианокобаламин является кофактором синтеза миелина, снижает интенсивность болевых ощущений при поражении периферических нервов. Эти эффекты активно используются в неврологии и диабетологии для патогенетического лечения диабетической нейропатии. Однако один из витаминов группы В может быть полезен у пациентов с СД не только при поражении нервной системы. Речь идет о тиамина.

Напомним, что в условиях гипергликемии в инсулинонезависимые ткани (в первую очередь эндотелий сосудов и нервные клетки) устремляется значительное количество глюкозы, с расщеплением которой клетки не могут справиться методом обычного гликолиза. Вследствие этого утилизации глюкозы осуществляется альтернативными и не очень физиологичными путями — полиоловым, гексоаминовым, активизации протеинкиназы С и неэнзиматического гликозилирования. Образовавшиеся при этом недоокисленные вещества и неферментативно гликозилированные белки вызывают повреждение тканей, способствуя развитию и прогрессированию связанных с диабетом осложнений.

В то же время в организме человека существует еще один запасной и абсолютно безопасный путь утилизации избытка глюкозы — пентозофосфатный шунт, который включается ферментом транскетотазой и подавляет патологические пути обмена глюкозы. Для запуска пентозофосфатного пути необходима высокая активность транскетотазы, что можно обеспечить с помощью создания высокой концентрации тиамина дифосфата, являющегося ее коферментом (рис. 1). Переключая глюкозу в пентозофосфатный шунт, тиамин тем самым косвенно ингибирует все другие альтернативные пути ее метаболизма. И это не прямое подавление — особое преимущество тиамина по сравнению с другими лекарственными средствами, которые прямо ингибируют только один из патологических путей метаболизма, оставляя клетку безоружной перед другими (ингибиторы альдозоредуктазы, ингибиторы протеинкиназы С, блокаторы рецепторов AGEs, α-липовая кислота) (рис. 2).

Однако водорастворимые препараты тиамина не обеспечивают достаточной концентрации его в крови и тканях из-за низкой биодоступности (в среднем 5% от принятой дозы). К счастью, проблему удалось успешно решить с помощью создания липофильного синтетического аналога этого витамина — бенфотиамина. Транспорт данного вещества в ткани осуществляется по градиенту концентрации без затрат энергии, поэтому его биодоступность гораздо выше, чем у тиамина, диффузия которого энергозависима и происходит против градиента концентрации. Таким образом, бенфотиамин обладает тиаминоподобной активностью при практически 100% биодоступности. Установлено, что при назначении бенфотиамина максимальная концентрация тиамина в крови в 6–7 раз выше, чем при приеме эквивалентной дозы водорастворимого тиамина (рис. 3), а время достижения максимума — в 2 раза меньше. И что особенно важно: по данным экспериментальных работ, бенфотиамин повышает активность транскетотазы in vivo на 250–400%, в то время как водорастворимый тиамин — только на 20–25%. Среди жирорастворимых производных тиамина бенфотиамину также нет равных (Greb et al., 1998).

Впервые возможность предупреждения диабетических осложнений с помощью бенфотиамина была показана в экспериментальном исследовании Koltai (1997), в ходе которого применение бенфотиамина 50 мг/сут в течение 3 мес у собак с аллоксан-индуцированным диабетом обеспечивало защиту от развития автономной нейропатии сердца при сопоставимом с контрольной группой уровне глюкозы в крови. Такие параметры, как частота сердечных сокращений, коэффициенты Вальсальвы и выдох/вдох, в группе бенфотиамина существенно не отличались от соответствующих показателей у здоровых животных, в то время как у собак с диабетом, не получавших лечение, зафиксированы существенные отклонения.

В 2003 году Hammes и соавт. продемонстрировали, что бенфотиамин блокирует три основных биохимических пути, принимающих участие в индуцированном гипергликемией повреждении клеток-мишеней (активации протеинкиназы С, образования продуктов неэнзиматического гликозилирования и гексоаминового пути), и за счет этого предупреждает развитие диабетической ретинопатии у подопытных животных.

Примерно в то же время Babaei-Jadidi и соавт. (2003) подтвердили возможность предупреждения диабетической нефропатии с помощью бенфотиамина. В своем эксперименте они показали, что бенфотиамин повышает экспрессию транскетотазы в почечных клубочках, усиливает превращение триозофосфатов в рибозо-5-фосфат, ингибирует индуцированную диабетом гиперфильтрацию

и существенно снижает риск появления микроальбуминурии. Эти эффекты наблюдались несмотря на отсутствие изменений концентрации глюкозы в плазме крови и гликозилированного гемоглобина.

Дополнительные данные, раскрывающие механизм профилактического действия бенфотиамина в отношении диабетических осложнений, представили Beltramo и соавт. (2006). Они установили, что бенфотиамин предотвращает усиленный апоптоз эндотелиальных клеток и перичитов, культивируемых в среде с высокой концентрацией глюкозы. Похожие результаты были получены Marchetti с коллегами (2006), установившими, что в дополнение к сохранению зрелых эндотелиальных клеток бенфотиамин также защищает предшественников эндотелиальных клеток.

Ceylan-Isik и соавт. (2006) сосредоточились на изучении влияния гипергликемии на сердце и установили, что бенфотиамин способствует уменьшению выраженности окислительного стресса в сердечной мышце, предотвращает многие патологические изменения кардиомиоцитов и способствует сохранению функции миокарда.

В свою очередь, Wu и коллеги (2006) в ходе своего эксперимента обнаружили, что бенфотиамин способен защитить мозг от окислительного стресса, ассоциированного с диабетом.

Schmid и соавт. (2008) подтвердили, что бенфотиамин обладает прямым антиоксидантным действием и защищает ДНК от повреждения в условиях окислительного стресса.

Chakrabarti и соавт. (2011) также изучили профилактические эффекты бенфотиамина в отношении хронических диабетических осложнений на модели стрептозототин-индуцированного диабета. Они обнаружили, что в условиях гипергликемии в почках, сердце и сетчатке животных повышается продукция эндотелина-1, трансформирующего фактора роста-1, фактора роста эндотелия сосудов и белков внеклеточного матрикса (коллаген, фибронектин), коррелирующая со структурными изменениями этих тканей, характерными для диабета. В то же время применение бенфотиамина предупреждало такие изменения, а также предотвращало окислительное повреждение ДНК. Авторы исследования сделали вывод, что бенфотиамин эффективен в профилактике повреждения тканей при диабете.

Полученные на животных и клеточных моделях данные были подтверждены Du и соавт. (2008) в исследовании с участием пациентов с СД 1 типа. Они показали, что применение бенфотиамина в сочетании с α-липоевой кислотой нормализует уровень маркеров окислительного стресса и активации патологических путей обмена глюкозы, в том числе продуктов неэнзиматического гликозилирования.

Немецкие ученые (Stirban et al., 2006) исследовали эффективность бенфотиамина в защите эндотелия. В этой работе больные СД употребляли пищу, содержащую большое количество конечных продуктов гликозилирования (приготовленную при высоких температурах). Такой рацион питания привел к повышению уровня конечных продуктов неферментного гликозилирования, маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса, а также к значительному снижению кровотока в конечностях. Прием бенфотиамина предотвращал эти изменения.

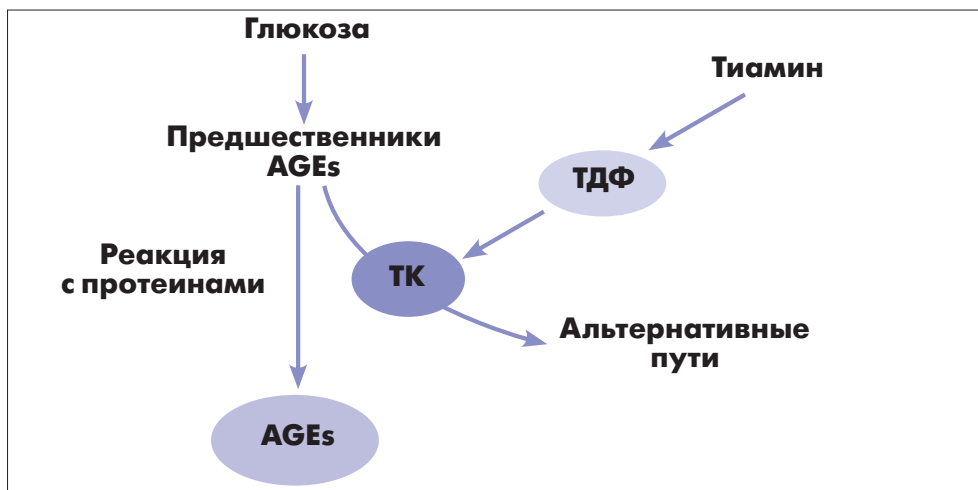


Рис. 1. Тиамин легко превращается в тиамин дифосфат (ТДФ) — кофермент транскетотазы (ТК), которая переключает предшественников продуктов неэнзиматического гликозилирования (AGEs) на альтернативный безопасный метаболический путь — пентозофосфатный шунт (Heim, 2013)

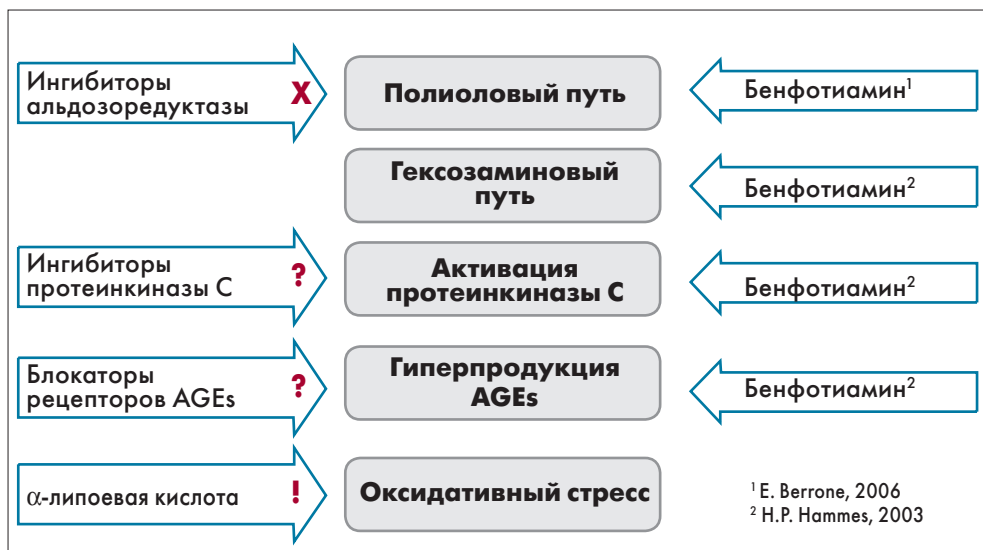


Рис. 2. Возможные варианты воздействия на звенья патогенеза диабетических осложнений

¹ E. Berrone, 2006
² H.P. Hammes, 2003

Таблиця. Результаты применения бенфотиамина в рандомизированных клинических исследованиях у больных СД с диабетической нейропатией				
Автор, год исследования	Количество больных	Препарат и доза	Длительность, нед	Результат
Ledermann и соавт., 1989	20	Бенфотиамин 320 мг/сут + В ₆ + В ₁₂	3	ШНО+, ПВЧ+
Stracke и соавт., 1996	24	Бенфотиамин 320 мг/сут, далее 120 мг/сут	12	ПВЧ+, СПН по малоберцовому нерву+
Haupt и соавт., 2005	40	Бенфотиамин 400 мг/сут	3	ШНО+, ПВЧ+
Stracke и соавт., 2008	165	Бенфотиамин 300 мг/сут, 600 мг/сут	6	Симптомы+

Примечания. ШНО – шкала нейропатических ощущений (по Кацневальду); ПВЧ – порог вибрационной чувствительности; СПН – скорость проведения по нерву.

Бенфотиамин в лечении диабетической нейропатии: доказательная база

Как уже было отмечено выше, бенфотиамин успешно используется в лечении диабетической нейропатии. Его эффективность при этом осложнении СД была показана в ряде исследований (табл.). Так, например, в исследовании Ledermann и соавт. (1989) уже после 3 нед терапии бенфотиамином 320 мг/сут (в сочетании с витаминами В₆ и В₁₂) у пациентов с диабетической полинейропатией не только существенно уменьшилась выраженность симптомов заболевания, но и достоверно улучшилась вибрационная чувствительность (рис. 4).

Эффективность бенфотиамина была также подтверждена с помощью оценки еще одного объективного параметра – скорости проведения импульса по нерву (Stracke et al., 1996). Через 3 мес лечения (в течение первых 2 нед пациенты получали 320 мг бенфотиамина в сутки, затем вплоть до 12 нед – ежедневно по 120 мг) скорость проведения по N. peroneus в группе с активным лечением значительно улучшилась ($p \leq 0,006$), а в группе плацебо – напротив, ухудшилась. Через 12 мес после начала исследования скорость проведения импульса по N. peroneus в группе бенфотиамина была еще выше.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование BEDIP показало, что лечение бенфотиамином 400 мг/сут в течение 3 нед приводило к достоверному уменьшению субъективных симптомов диабетической нейропатии, в первую очередь боли. Никаких побочных эффектов, связанных с приемом препарата, при этом зафиксировано не было.

В более масштабном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BENDIP бенфотиамин применяли в дозах 300 и 600 мг в течение 6 нед. Обе дозы препарата обеспечили значительное улучшение показателей по шкалам TSS (Total Symptom Score) и NSS (Neuropathy Symptom Score) по сравнению с плацебо, хотя оно было более выраженным в группе пациентов, принимавших бенфотиамин в дозе 600 мг, и коррелировало с продолжительностью лечения. Лечение одинаково хорошо переносилось во всех группах.

С учетом изложенного выше бенфотиамину отводится важное место в схеме лечения диабетической нейропатии. В частности, на необходимости включения бенфотиамина и альфа-липоевой кислоты в план терапии акцентировали внимание ведущие европейские ученые и клиницисты на встрече экспертов по диабетической нейропатии в рамках конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета.

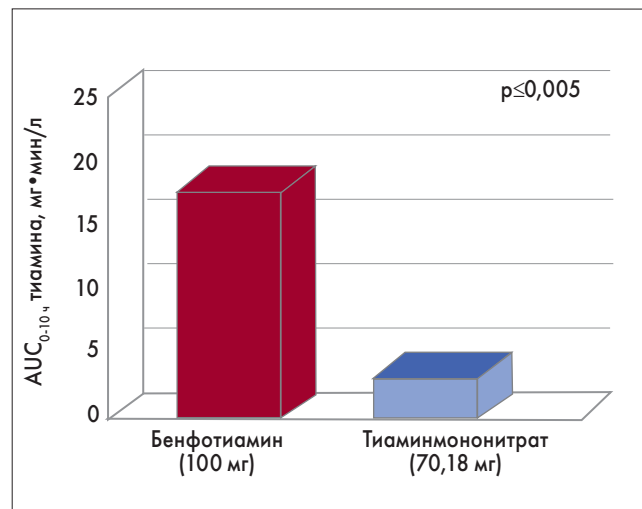


Рис. 3. Биодоступность бенфотиамина и водорастворимой формы тиамин в эквивалентных дозах (Schreeb, 1997)

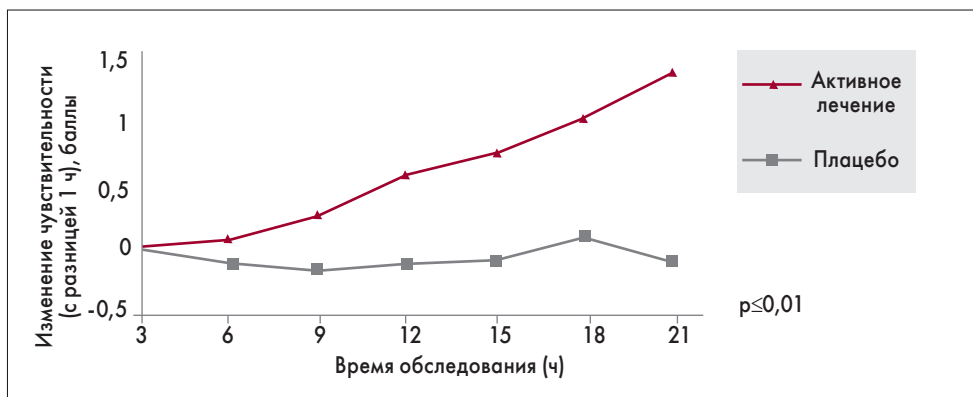


Рис. 4. Улучшение вибрационной чувствительности после лечения бенфотиамином (Ledermann и соавт., 1989)

В Украине бенфотиамин в дозе 300 мг представлен только в препарате Бенфогамма® (бенфотиамин 300 мг) компании «Верваг Фарма» (Германия).

Выводы

Таким образом, применение бенфотиамина имеет научное обоснование и доказательную базу как в качестве средства профилактики диабетических осложнений, так и для лечения диабетической нейропатии.

Что касается профилактики осложнений СД, то с учетом их патогенеза и результатов представленных в статье исследований препарат Бенфогамма®, содержащий бенфотиамин, можно считать оптимальным средством

первого выбора для их профилактики в дополнение к контролю гликемии. В то время как инсулин и пероральные сахароснижающие препараты улучшают утилизацию глюкозы инсулинозависимыми тканями, бенфотиамин предупредит поражение инсулинонезависимых тканей, страдающих от избытка глюкозы. Поскольку СД 2 типа длительное время протекает бессимптомно и у многих пациентов осложнения выявляются уже при постановке диагноза диабета, профилактический прием бенфотиамина целесообразно начинать с первых дней терапии.

Подготовила **Наталья Мищенко**



БЕНФОГАМА® 300

ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ^{1,2}

ЗНОВУ В УКРАЇНІ!

**МІНІМАЛЬНИЙ КУРС
ТЕРАПІЇ – 30 ДНІВ^{3,4}**

1. P. Kempler Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. 2002. 2. Подачина С.В. «От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти» ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Эндокринология №1/2012. 3. Вейн А.М. «Лечение диабетической полинейропатии препаратом Мильгамма» // Журнал неврологии и психиатрии. 1998. №9. С. 30–32. 4. Строков И.А. «Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний»/РМЖ. №11 от 12.05.2009.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату БЕНФОГАМА®. Фармакотерапевтична група. Прості препарати вітаміну В₆. Код АТХ А11Д А03. **Склад:** 1 таблетка містить бенфотіаміну 300 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Лікування полінейропатії та кардіоваскулярних порушень, спричинених дефіцитом вітаміну В₆. Клінічно підтверджена недостатність вітаміну В₆ або незбалансоване харчування (наприклад, бері-бері), парентеральне живлення упродовж тривалого періоду часу, «нульова» дієта, гемодіаліз, порушення всмоктування поживних речовин, підвищена потреба у вітаміні В₆ (наприклад, у період вагітності або годування груддю). Хронічний алкоголізм (алкогольна кардіоміопатія, енцефалопатія Верніке, синдром Корсакова). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Прийом протипоказаний при алергічних реакціях на вітаміни В. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо, таблетку приймати цілою, запиваючи достатньою кількістю рідини. Для лікування недостатності вітаміну В₆ приймають по 1 таблетці на добу. При лікуванні полінейропатії рекомендована доза становить 1 таблетку на добу протягом 3 тижнів. Подальше лікування лікар призначає відповідно до отриманого терапевтичного ефекту. **Побічні реакції.** Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100, <1/100), нечасто (> 1/1000, <1/100), рідко (> 1/10000, <1/10000), дуже рідко (<1/10000), включаючи окремі повідомлення. **З боку імунної системи:** дуже рідко – реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, алергічні реакції (кропив'янка, екзантема); свербіж, почервоніння. **З боку шлунково-кишкового тракту:** нудота, блювання, біль у животі, діарея. **Інші:** запаморочення, головний біль, тахікардія. Р.п. МОЗ України № UA/11334/01/01. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. 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 працівників охорони здоров'я. Перед використанням препаратів обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62,
e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

Терапія гормоном росту при захворюваннях, супроводжуваних низкорослістю у дітей

До 1985 года гормон роста (ГР) получали непосредственно из гипофиза животных, поэтому из-за ограниченного количества его использовали только у детей с тяжелым дефицитом ГР. Благодаря технологии рекомбинантной ДНК стало возможным получать неограниченное количество ГР, что позволило не только оптимизировать лечение пациентов с соматотропной недостаточностью, но и оценить эффективность этого препарата при ряде других патологических состояний. В настоящее время применение ГР одобрено для лечения пациентов с синдромом Тернера, хронической почечной недостаточностью, синдромом Прадера-Вилли, синдромом Нунана, дефицитом SHOX, идиопатической низкорослостью, а также детей, рожденных малыми для своего гестационного возраста. В этой статье рассмотрено использование ГР для лечения низкорослости при всех этих состояниях.

Синдром Тернера

Синдром Тернера (СТ) — наиболее распространенная хромосомная аномалия у женщин, встречающаяся с частотой приблизительно 1:2000–2500 живорожденных девочек и являющаяся одной из лидирующих причин низкорослости у женщин. СТ обусловлен отсутствием или структурными аномалиями одной из X-хромосом. Такие пациентки обычно имеют низкий рост, гипергонадотропный гипогонадизм и легкую скелетную дисплазию. Отставание в росте, как правило, начинается пренатально, и уже в первые годы жизни наблюдается прогрессирующее снижение коэффициента стандартного отклонения роста (SDS).

Патогенез низкорослости у девочек с СТ, вероятно, многофакторный, однако недавние исследования показывают, что одной из ведущих причин является гаплонедостаточность гена SHOX (ген низкорослости, содержащий гомеобокс), расположенного в псевдоаутомосомальной области половых хромосом. Было установлено, что изменения костей кисти и запястья одинаковы у девочек с СТ и у пациентов с гаплонедостаточностью SHOX.

Конечный рост у нелеченных пациенток с СТ примерно на 20 см меньше, чем у женщин без этой патологии.

В ряде исследований была показана эффективность ГР в увеличении темпов роста и улучшении конечного результата при низкорослости у девочек с СТ, что стало одним из первых одобренных показаний для применения ГР помимо соматотропной недостаточности. Первое рандомизированное контролируемое исследование, в котором 61 девочку в возрасте 8–12 лет лечили ГР в дозе 0,3 мг/кг/нед в течение в среднем 5,7 года, показало среднее увеличение роста на 7,2 см (D.K. Stephure, 2005). В более недавнем исследовании с участием 27 девочек терапия ГР в дозе 0,1 мг/кг 3 раза в неделю в течение 7,4 года увеличила конечный рост в среднем на 5 см. Стоит отметить, что в обоих исследованиях лечение было начато в середине или конце детского периода, когда отставание в росте было уже очевидной жалобой. Другие исследования показали, что применение ГР, начатое до достижения возраста 4 лет, может обеспечить достижение нормального роста у большинства пациенток (M.L. Davenport et al., 2007; A. Linglart et al., 2011). Хотя данных о долгосрочной эффективности и безопасности лечения ГР у девочек с СТ, начатого в очень раннем возрасте, пока еще недостаточно.

Рекомендуемая доза ГР у девочек с СТ (0,035–0,050 мг/кг/сут) выше, чем при соматотропной недостаточности.

В целом ГР продемонстрировал хороший профиль безопасности у этой категории пациенток, поскольку до сих

пор не было зафиксировано случаев серьезных побочных эффектов, связанных с лечением. Тем не менее рекомендуется рутинный мониторинг уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и показателей углеводного обмена.

Для ускорения роста у девочек с СТ также широко используют анаболические стероиды. Два недавних исследования, проведенных в Европе, показали лучший прирост при добавлении оксандролон к ГР по сравнению с монотерапией ГР. Так, в нидерландском исследовании (L.A. Menke et al., 2010) комбинация ГР (0,045 мг/кг/сут) и оксандролон (0,03 мг/кг/сут) привела к среднему увеличению роста на 2,3 см по сравнению с монотерапией ГР, хотя в группе, получавшей оксандролон, была отмечена небольшая задержка в развитии молочных желез. В британском исследовании (E.J. Gault et al., 2011) добавление оксандролон (0,05 мг/кг/сут) к ГР привело к среднему увеличению роста на 4,5 см по сравнению с группой, получавшей только ГР (0,05 мг/кг/нед при ежедневных инъекциях). Побочные эффекты не были зафиксированы в этом исследовании.

Девочки с СТ почти всегда требуют лечения эстрогенами для коррекции недостаточности яичников. До недавних пор обычной практикой была инициация терапии эстрогенами примерно в середине пубертата во избежание уменьшения конечного роста в связи с эстроген-опосредованным закрытием эпифизарных зон роста. Однако данные относительно влияния задержки полового созревания на рост у девочек с СТ пока еще противоречивы. Так, C.A. Quigley и соавт. (2002) показали, что введение малых доз эстрогенов с 8-летнего возраста не оказывает влияния на конечный рост по сравнению с применением только ГР. Другие исследования продемонстрировали, что лечение ГР и эстрогенами, начатое в пубертатном возрасте (около 12 лет), приводит к нормализации конечного роста (C.A. Quigley et al., 2002; Y.K. van Pareren et al., 2003; O. Mehls et al., 2008). Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Великобритании, показало, что лечение эстрогенами, начатое в 14-летнем возрасте, дало среднее увеличение роста на 3,8 см по сравнению с теми девочками, которых начали лечить с 12 лет (E.J. Gault et al., 2011). В то же время недавние данные указывают на то, что терапия ультранизкими дозами эстрогена, начатая уже в 5-летнем возрасте, оказывает благотворное влияние на рост и другие клинические параметры (J.L. Ross et al., 2011). В двойном слепом плацебо-контролируемом испытании в дополнение к ГР у девочек с СТ применяли эстроген в суточной дозе 25 нг/кг в возрасте от 5 до 8 лет и 50 нг/кг в возрасте от 8

до 12 лет. Затем в пубертате все пациентки получали эстрогензаместительную терапию в более высоких дозах. Третья группа девочек получала только плацебо, а четвертая — только ГР. Средний рост во взрослом возрасте у пациенток, получавших эстроген и ГР, был на 0,37 SD больше, чем при монотерапии ГР.

Хроническая почечная недостаточность

У большинства пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) отмечается снижение темпов роста, которые часто не нормализуются при диализе. За замедление роста у этих больных отвечает комбинация нескольких факторов, среди которых наиболее значимыми считаются алиментарная недостаточность, дисфункция оси ГР/ИФР-1 и терапия кортикостероидами.

Ряд исследований показал, что лечение ГР повышает скорость роста и улучшает конечный результат у детей с ХПН. Так, D. Haffner и соавт. (2000) наблюдали 38 детей с ХПН (средний возраст на момент включения в исследование — 10,4±2,2 года, средний рост — на 3,1±1,2 SD ниже нормы), которые получали ГР (0,33 мг/кг/нед) в среднем в течение 5,3 года, и 50 детей с ХПН, которым не был назначен ГР. Средний конечный рост у детей в группе терапии ГР составил 165 см для мальчиков и 156 см для девочек, при этом он оказался на 1,6±1,2 SD ниже нормы, но в то же время SDS повысился на 1,4 по сравнению с началом исследования (p<0,001). Напротив, конечный рост у нелеченных детей оказался на 2,1±1,2 SD ниже нормы, а SDS еще на 0,6 меньше, чем в начале исследования (p<0,001). В большом исследовании KIGS с участием 240 пациентов с хроническим заболеванием почек (45% на консервативном лечении, 28% на диализе и 27% сразу после трансплантации почек), получавших ГР в средней дозе 0,3 мг/кг/нед, примерно 40% участников достигли нормального роста. Хотя было отмечено, что у лиц на диализе или со значительной задержкой полового созревания результаты были несколько хуже. База данных KIGS была использована для разработки модели прогнозирования ответа на терапию ГР в течение первого года. В этой модели возраст на момент начала терапии, исходный SDS, основное заболевание почек, исходная скорость клубочковой фильтрации и доза ГР определяли примерно 37% общей вариабельности ответа на лечение.

Рекомендуемая доза ГР для коррекции нарушений роста у детей с ХПН составляет 0,05 мг/кг ежедневно.

Синдром Прадера-Вилли

Синдром Прадера-Вилли (СПВ) — редкое генетическое заболевание, которое

является результатом отсутствия отцовской копии участка 15-й хромосомы и характеризуется множественными нарушениями, включающими гипотонус, маленькие кисти и стопы, гиперфагию с развитием ожирения, гипогонадизм, низкий рост, общую задержку развития и когнитивные нарушения. Также у этих пациентов часто встречается синдром апноэ во время сна. Распространенность СПВ составляет приблизительно 1:25 000 живорожденных младенцев.

Многие признаки СПВ схожи с симптомами соматотропной недостаточности, в частности замедление роста, снижение мышечного тонуса и изменение конституции тела. Около 80% детей с СПВ имеют дефицит ГР, а также демонстрируют субнормальную реакцию ГР на различные стимулы и снижение спонтанной секреции ГР. У большинства пациентов снижена сывороточная концентрация ИФР-1.

Контролируемые исследования показали, что у детей с СПВ лечение ГР увеличивает рост, улучшает конституцию тела, повышает мышечную силу и даже оказывает положительное влияние на когнитивные функции (E.P. Siemensma et al., 2012).

Недавно было опубликовано клиническое руководство по терапии ГР у пациентов с СПВ (Growth Hormone Research Society, 2013). Лечение ГР можно начинать с 2 лет (до начала ожирения), хотя некоторые данные предполагают возможность начала терапии в возрасте от 4 до 6 месяцев. Критерии исключения для начала лечения ГР включают: тяжелое ожирение, неконтролируемый диабет, нелеченный тяжелый синдром апноэ во сне, активный рак и психотическое состояние. Сообщалось о нескольких внезапных смертельных исходах у пациентов с СПВ и тяжелым ожирением, получавших ГР.

Лечение ГР у пациентов с СПВ следует начинать с ежедневной дозы 0,5 мг/м² с последующей корректировкой до рекомендуемой дозы 1,0 мг/м² (0,035 мг/кг/сут). Уровень ИФР-1 следует поддерживать в физиологическом диапазоне.

Синдром Нунана

Синдром Нунана (СН) является аутосомно-доминантным заболеванием с примерной частотой 1:1000–2500 живорожденных детей. Клинические признаки включают ранние трудности с кормлением, типичные черты лица, пороки сердца (стеноз клапана легочной артерии или гипертрофическая кардиомиопатия), деформации грудной клетки и позвоночника, умеренную умственную отсталость. У 50–70% пациентов с СН отмечается низкорослость: средний рост взрослых лиц с этой патологией колеблется в диапазоне 145–162,5 см для мужчин и 135–151 см для женщин.

СН обусловлен мутациями в генах, которые кодируют белки сигнального пути RAS-МАРК. Около 30–60% случаев вызваны мутациями гена RPTN11, который кодирует тирозинфосфатазу SHP2. Также описаны мутации в генах KRAS, RAF1, SOS1, NRAS и SHOC2. Однако не все пациенты с СН имеют идентифицируемую мутацию. Низкий рост наиболее часто встречается у пациентов с мутациями в гене RPTN11. Это, вероятно, связано

Диабетическая нейропатия: когда время играет решающую роль

Стоит только попристальнее взглянуть в настоящее, будущее вдруг выступит само собой.

Н.В. Гоголь

Когда к врачу обращается пациент с выраженной болевой формой диабетической нейропатии (ДН) или с синдромом диабетической стопы, можно купировать симптомы, но уже мало что можно сделать для существенного улучшения прогноза у данного больного. Означает ли это, что ДН – приговор? Нет, на ситуацию можно существенным образом повлиять при условии своевременного выявления и раннего начала патогенетического лечения этого осложнения. Говорят, что время – единственный фатально невозобновляемый ресурс во вселенной, и при ДН оно действительно играет решающую роль. Когда же следует предпринимать активные действия и с чего начинать? Постараемся разобраться в этой статье.

Есть диабет или даже преддиабет? Ищите нейропатию!

ДН считается самым частым осложнением сахарного диабета (СД). Ее распространенность в популяции больных СД очень высока и, по данным некоторых авторов, может достигать 80%, если для ее выявления использовать электрофизиологические методы диагностики (рис. 1). Таким образом, отсутствие ДН у больного СД можно считать скорее исключением, чем правилом. Следует отметить, что поражение мелких нервных волокон происходит еще до развития самого диабета, то есть на уже на фоне метаболического синдрома (рис. 2).

В исследовании MONICA/CORA, проведенном Ziegler и соавт. в 2009 г., было показано, что поражение нервной системы и соответствующие клинические признаки нейропатии могут проявляться даже на этапе преддиабета. По их данным частота выявления диабетической полинейропатии и нейропатической боли у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе составляет 13%, с повышенной гликемией натощак – 11,3% (рис. 3).

Nota bene! Точка невозврата

ДН, как и другие хронические осложнения СД, при отсутствии контроля гликемии и адекватной патогенетической терапии представляет собой неуклонно прогрессирующий патологический процесс. На определенном этапе к функциональным отклонениям (нарушение нейротрофики, ухудшение проведения нервного импульса) добавляются структурные изменения нервных волокон (демиелинизация, дегенерация, атрофия), а затем и гибель нервных клеток. С течением времени количество нормально функционирующих нейронов уменьшается, и рано или поздно наступает точка невозврата, когда уже невозможно вернуть исходное состояние нервной системы (рис. 4). Чем больше длительность течения СД и ДН, тем более выражены необратимые органические изменения периферических нервов и тем меньше в распоряжении врачей остается возможностей терапевтического воздействия на функциональные нарушения.

Поэтому выявлять ДН и начинать ее лечение необходимо как можно раньше.



Рис. 1. Частота выявления ДН у больных СД в зависимости от метода диагностики (Fonseca, Freeman, 2005)

Ранняя диагностика диабетической нейропатии: препятствия и возможности

К сожалению, сегодня в силу ряда причин ДН у большинства больных диагностируют очень поздно, когда время для эффективного вмешательства уже упущено. В целом это неудивительно, если учесть длительное бессимптомное течение этого осложнения. Ведь жалобы на боль и парестезии пациенты начинают предъявлять, как правило, уже на более поздних стадиях заболевания. При СД 2 типа ситуация усугубляется еще и тем, что он также длительно протекает бессимптомно и поздно диагностируется, в результате чего у многих больных уже к моменту установления диагноза имеются признаки ДН.

Таким образом, рассчитывать на своевременное выявление ДН на основании жалоб больных не приходится — необходим активный скрининг.

У пациентов с СД 1 типа его рекомендуется проводить через 5 лет после манифестации заболевания, а вот при СД 2 типа — сразу после установления диагноза. В последующем скрининговые исследования проводятся ежегодно.

Какие методы диагностики следует использовать для скрининга? О том, что неприемлемо опираться на активные жалобы пациентов на боль и парестезии, уже было сказано выше. Более ранние стадии ДН можно выявить с помощью рутинной оценки на наличие неврологического дефицита, то есть исследуя разные виды чувствительности (болевая, тактильная, вибрационная и др.), силу мышц и рефлексы. Однако эти методы оценки достаточно субъективны и их результаты могут быть искажены большим количеством мешающих факторов.

Большой объективностью и высокой чувствительностью обладают электрофизиологические методы (оценка нервной проводимости, электромиография), однако они не являются широкодоступными и поэтому не могут быть использованы для массового скрининга. Это, скорее, полезный инструмент для научно-исследовательских целей. К тому же они предназначены для выявления нарушения функции только крупных миелинизированных нервных волокон, в то время как первыми при ДН повреждаются мелкие волокна.

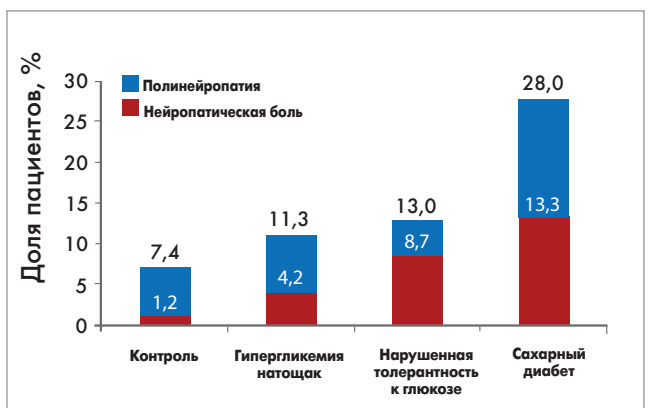


Рис. 3. Частота выявления полинейропатии и нейропатической боли в исследовании MONICA/CORA (D. Ziegler et al., 2009)

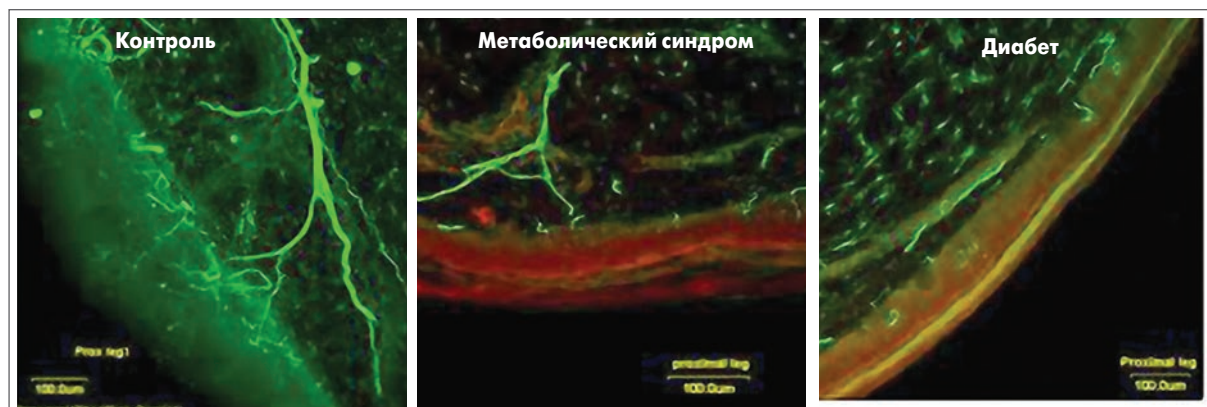


Рис. 2. Потеря нервных волокон кожи при метаболическом синдроме и диабете (Smith A.G., Russell J., Feldman E.L., Goldstein J., Peltier A., Smith S., Hamwi J., Pollari D., Bixby B., Howard J., Singleton J.R.: Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. Diabetes Care 29:1294-1299, 2006)

Нейропатия мелких волокон: сигнал для врача о необходимости активных действий

В последние годы в медицинской литературе, прежде всего англоязычной, все чаще встречается термин «нейропатия мелких волокон». Напомним, что периферические нервные волокна могут быть классифицированы в зависимости от их размера и наличия миелиновой оболочки: миелинизированные нервные волокна большого и среднего диаметра (А-альфа, бета, гамма), слабомиелинизированные нервные волокна среднего диаметра (А-дельта) и немиелинизированные/слабомиелинизированные нервные волокна мелкого диаметра (С). Большие 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 или слабо миелинизированы и отвечают за температурную и болевую чувствительность, а также за вегетативные функции (пототделение, вазодилатация и др.). Мелкие волокна составляют примерно 80-90% от всех периферических нервных волокон.

Нейропатия мелких волокон представляет особый интерес для клиницистов, так как 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).

Как можно диагностировать это патологическое состояние? Указывать на наличие нейропатии мелких волокон будет болевой синдром и симптомы автономной нейропатии при нормальных показателях вибрационной чувствительности и электрофизиологических тестов (нервной проводимости). Причем не стоит ждать, пока пациент сам придет к врачу с нестерпимой болью или парестезиями, которые не дают ему заснуть по ночам. Тщательно собирайте анамнез, спрашивайте о любых необычных или неприятных явлениях, например «непереносимости постельного белья» или синдроме беспокойных ног, которые будут указывать на пока еще не явно заметные пациенту парестезии. Также пристальное внимание должно быть обращено на симптомы нарушения вегетативных функций, которые на первый взгляд могут казаться не связанными с СД: частые диарея или запор, сухость кожи или гипергидроз, приливы крови к лицу, половая дисфункция и др. Важно помнить, что и симптомы вегетативной дисфункции часто выражены умеренно, поэтому пациенты не всегда придают им значение и сообщают о них самостоятельно.

Обнаружить нейропатию нервных волокон еще до появления симптомов помогают специализированные исследования мелких нервных волокон: оценка температурного порога (специальным прибором) и судомоторной функции (индикаторным пластырем), ортостатическая проба (изменение АД при изменении положения тела), биопсия с оценкой интраэпидермальной плотности нервных волокон. Интересно, что в исследовании Tesfaye и соавт. (2010), в котором использовались методы обнаружения нейропатии мелких волокон, ДН обнаружили у 12,5% пациентов с преддиабетом, что заметно выше по сравнению с упомянутой ранее работой Ziegler и коллег.

Лечение: с чего начинать?

Безусловно, краеугольным камнем профилактики развития и прогрессирования всех хронических осложнений является контроль гликемии. Но, увы, обычно этого недостаточно. Как показывает ряд исследований, ДН и другие осложнения могут прогрессировать, несмотря на хорошую компенсацию СД. Вероятно, это обусловлено феноменом метаболической памяти. Под этим термином подразумевают необратимые изменения, развивающиеся при сравнительно коротком периоде воздействия высокой концентрации глюкозы. Причиной данных нарушений является процесс гликозилирования белков митохондрий, приводящий к избыточному формированию свободных радикалов и усугубляющий течение ассоциированных с диабетом осложнений.

Поэтому если врач выявил ДН, как манифестную, так и субклиническую (и даже на стадии преддиабета), он должен

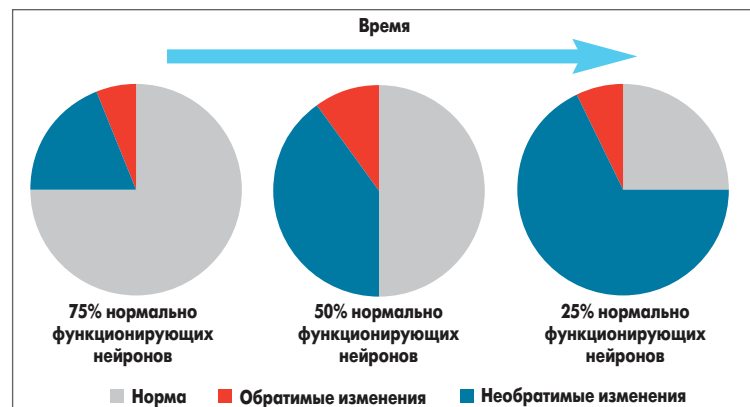


Рис. 4. Динамика обратимости патологических изменений периферической нервной системы при ДН

(Адаптировано из: Pfeifer M.A., Schumer M.P. Diabetes. 1995 Dec; 44 (12): 1355-61)

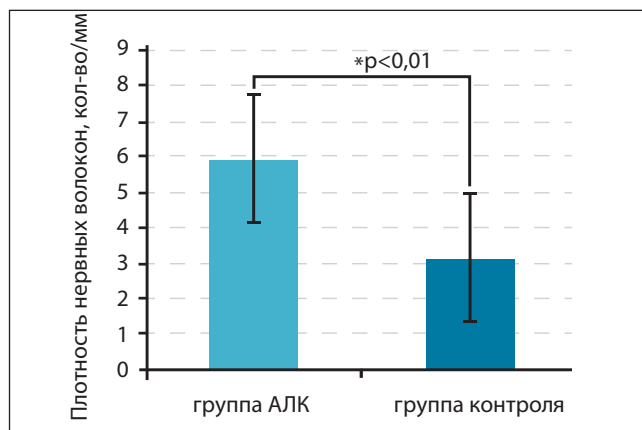


Рис. 5. Влияние АЛК на плотность интраэпидермальных нервных волокон (Piao et al., 2006)

помимо контроля гликемии и других факторов риска (дислипидемии, артериальной гипертензии и т.д.) и симптоматических средств, не влияющих на течение болезни, обязательно назначить патогенетическую терапию. Под патогенетическим лечением ДН подразумевают назначение лекарственных средств, способных прервать на том или ином этапе патобиохимический каскад, запущенный гипергликемией, и замедлить утрату функционирующих нейронов. Этот каскад включает такие звенья: активация полиолового пути метаболизма глюкозы с накоплением сорбита и фруктозы с последующим отеком клеток, оксидативный стресс, неэнзиматическое гликозилирование структурных и функциональных белков и др. Их результатами является как непосредственное поражение нервных волокон, так и эндотелия vasa nervorum, что приводит к снижению эндоневрального кровотока и гипоксии.

Ключевая роль в патогенезе ДН отводится оксидативному стрессу, влиять на который можно с помощью альфа-липоевой кислоты (АЛК).

Она не только обладает мощным прямым антиоксидантным эффектом, но и восстанавливает активность других антиоксидантов, а также уменьшает инсулинорезистентность. Все это обеспечивает надежную защиту нервов и сосудов, что подтвердили экспериментальные и клинические исследования.

Так, Piao с коллегами провели интересный эксперимент, в котором оценили влияние АЛК на плотность интраэпидермальных нервных волокон и их функцию. Части подопытных животных с индуцированным СД 2 типа давали АЛК перорально в течение 40 недель, а остальным — нет. У крыс с диабетом было отмечено существенное снижение плотности нервных волокон в эпидермисе (рис. 5) и повышение порога вибрационной чувствительности по сравнению с животными, получавшими АЛК.

Особого внимания заслуживает тот факт, что именно АЛК имеет сегодня наибольшую доказательную базу клинической эффективности среди средств патогенетической терапии (маштабные контролируемые исследования ALADIN I, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, SYDNEY II, DEKAN, NATHAN I, NATHAN II). В контексте рассматриваемой темы важно отметить, что в ряде клинических испытаний АЛК показала способность уменьшать не только положительную симптоматику (выраженность боли и парестезий), но и неврологический дефицит (рис. 6). Так, метаанализ Ziegler и соавт., объединивший 4 исследования (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) с участием в общей сложности 1258 пациентов, показал улучшение показателя NIS-LL (шкала оценки неврологического дефицита) на 16% по сравнению с плацебо всего через 3 недели терапии. Эти данные подтверждают способность АЛК защищать нервные волокна и даже восстанавливать их функцию.

Украинским врачам и пациентам доступен оригинальный препарат АЛК — Тиоктацид®. Все перечисленные выше клинические исследования по оценке эффективности и безопасности АЛК при полинейропатии были проведены именно с этим препаратом.

Начинать лечение можно как с парентеральной (1 ампула Тиоктацид® 600 Т в сутки в течение 15 дней), так и с пероральной лекарственной формы (3 таблетки Тиоктацид® 600 HR в сутки в течение 15 дней). Первый вариант обеспечивает более быстрый симптоматический эффект, а второй — более удобен в амбулаторных условиях. Далее необходима поддерживающая терапия препаратом Тиоктацид® 600 HR в течение как минимум 1-2 мес, но желательно дольше. Так, в исследованиях SYDNEY-1 Follow Up и AND было показано, что эффект АЛК в отношении уменьшения неврологического дефицита сохраняется в течении 6 месяцев при условии выполнения стандартной схемы лечения, поэтому длительная пероральная терапия АЛК (непрерывная или курсами) является неременным условием успешного лечения ДН.

Важным преимуществом пероральной формы Тиоктацид® HR (High Release) является высокая биодоступность при пероральном приеме по сравнению с другими препаратами АЛК. По данным S. Bohm (1999), межиндивидуальная вариабельность концентрации действующего вещества в сыворотке крови при приеме обычной таблетированной формы АЛК у здоровых добровольцев составляет 59%, а у таблеток Тиоктацид® HR — всего 22%, что означает относительное снижение вариабельности на 58%. Стабильная абсорбция

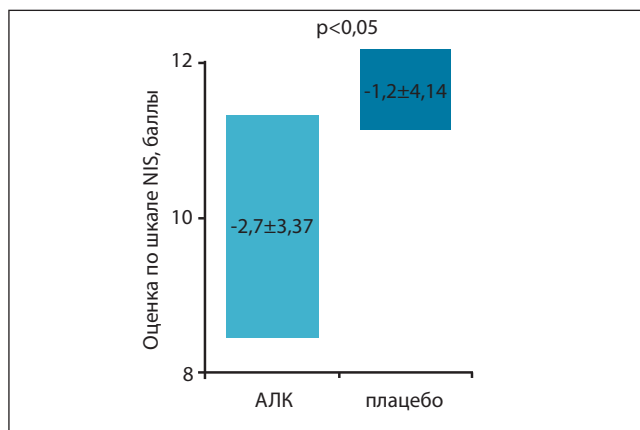


Рис. 6. Влияние АЛК на неврологический дефицит (по шкале NIS) в исследовании SYDNEY-1

препарата Тиоктацид® HR создает достаточный уровень АЛК в плазме крови каждого больного, обеспечивая во всех случаях ожидаемый клинический эффект. В подтверждение этому Podachina и соавт. (2007) продемонстрировали более выраженное действие Тиоктацид® 600 HR на невропатические симптомы, чем взятые для сравнения два других препарата АЛК. В немецком исследовании Fuß и соавт. (2000) пациенты с симптоматической ДН, не отвечающие на терапию обычными формами АЛК, были переведены на Тиоктацид® HR, результатом чего стало уменьшение выраженности невропатических симптомов и неврологического дефицита. Таким образом, из-за особенностей фармакокинетики этого вещества данные, полученные в исследованиях с препаратом

Тиоктацид® HR, некорректно экстраполировать на другие пероральные препараты АЛК.

При обсуждении раннего начала любой терапии, особенно на субклинической стадии, когда пациент еще не предъявляет никаких жалоб, очень актуальным является вопрос безопасности лечения. Если больной с симптомами, нарушающими его качество жизни, еще будет готов мириться с риском побочных эффектов, то у пациента без жалоб, скорее всего, будут очень высокие требования к безопасности и переносимости препарата. В этом отношении АЛК является оптимальным выбором, являясь эндогенным биологически активным соединением, она в целом характеризуется высоким профилем безопасности. Тем не менее разные препараты АЛК могут несколько отличаться по этому критерию. Парентеральная форма Тиоктацид® HR не содержит пропилглицероля, а АЛК в его составе представлена не этилендиаминной, а трометамоловой солью. Все это позволило устранить проблемы непереносимости, характерные для препаратов АЛК первого поколения. Частота нежелательных явлений при приеме препарата Тиоктацид® в контролируемых клинических исследованиях соответствовала таковой в группах плацебо.

В завершение следует еще раз напомнить, что чем раньше начать лечение АЛК, тем большего эффекта и лучшего прогноза можно ожидать, поскольку со временем доля необратимых изменений нервных волокон неуклонно увеличивается. Назначая пациентам лечение сегодня, думайте и о будущем.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Наталья Мищенко**

Тиоктацид®

Ощущение жизни

Оригинальный препарат α-липоевой кислоты второго поколения³

- Безопасная трометамоловая соль Тиоктацида Т обеспечивает удобный режим разведения^{1,2}
- Оптимальная абсорбция, благодаря технологии HR (high release)⁴
- Тиоктацид HR, обеспечивает терапевтический уровень липоевой кислоты в плазме крови при пероральном приеме⁴

НОВАЯ ЭКОНОМИЧНАЯ УПАКОВКА

Для длительной терапии осложнений диабета*

Полная информация содержится в инструкции для медицинского использования препарата.

* Лечение симптомов периферической (сенсомоторной) диабетической полинейропатии.

- Исследования: ALADIN, ALADIN 2, ALADIN 3, ORPIL, DEKAN, SYDNEY, SYDNEY 2, NATHAN 1, NATHAN 2.
- Rosak et al, MMW 1994.
- Корпачев В.В., Борщевская М.И. Соли липоевой кислоты. Проблемы эндокринной патологии 1. 2006.
- MMW Spezial, Munch 1999.

МЕДА

МЕДА Фармасьютикалз Свиссленд ГмбХ
Представительство в Украине и странах СНГ:
01054, г. Киев, ул. О. Гончара, 57Б, 6 этаж.
Тел. +38 044 482 482 1551. Факс +38 044 482 1599.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Взаимозаменяемость оригинальных аналогов инсулина и их биосимиляров: нормативная база, дизайн исследований и клинические последствия

Применение биосимиляров регулируется несколько иначе, чем использование низкомолекулярных генерических лекарственных средств. Обусловлено это тем, что из-за сложного строения биологических препаратов даже небольшие отклонения в технологии производства или составе могут приводить к значимым изменениям эффективности и безопасности. Поэтому для подтверждения взаимозаменяемости биосимиляров с оригинальными препаратами необходимы более строгие и специфичные исследования. В данной статье представлен обзор существующей нормативной базы по подтверждению взаимозаменяемости биосимиляров с особым акцентом на аналогах инсулина.

Поскольку срок патентной защиты ряда сложных биологических препаратов истек или истекает, появилась возможность выхода на фармацевтический рынок биосимиляров, которые могли бы уменьшить стоимость биологической терапии и тем самым повысить ее доступность. С учетом наличия большого и постоянно растущего рынка для таких биологических препаратов, как инсулин, биосимиляры становятся все более привлекательными объектами для многих фармацевтических компаний.

Однако следует отметить, что на пути к утверждению биосимиляров имеются более существенные регуляторные барьеры по сравнению с регистрацией генерических низкомолекулярных препаратов. От производителя биосимиляра требуется предоставить значительно больше данных из-за сложности строения биологических/биотехнологических лекарственных средств, их потенциальной иммуногенности, а также возможного влияния на эффективность и безопасность технологии производства и лекарственной формы (например, готовый к употреблению раствор в картридже или шприц-ручке, концентрированный раствор или порошок во флаконе для разведения).

Программа разработки каждого биосимиляра оценивается в индивидуальном порядке, начиная с используемой клеточной линии, всех этапов производства (ферментация, очистка) и контроля качества, даже если действующее вещество является подобным оригинальному, и заканчивая рядом доклинических (с акцентом на *in vitro*) и клинических исследований (только фазы I и III).

Но даже в том случае, когда в соответствии со стандартами регуляторных органов были продемонстрированы эффективность и безопасность биосимиляра, остается открытым вопрос о достаточности представленных данных для доказательства его взаимозаменяемости с референтным продуктом. Взаимозаменяемостью называют возможность замены одного препарата на другой, который по ожиданиям должен обеспечить аналогичный клинический эффект в определенной клинической ситуации у любого отдельно взятого пациента.

С биосимилярами аналогов инсулина связаны особые трудности из-за сложности производственного процесса, причем даже незначительные различия в активности или наличии примесей могут стать причиной изменения клинических эффектов. Инсулин характеризуется узким терапевтическим окном и требует очень точного дозирования для сохранения баланса между эффективностью и безопасностью. Кроме того, эффективность, переносимость и приверженность пациента к инсулинотерапии в значительной степени зависят от применяемого доставочного устройства,

например шприц-ручки или инсулинового шприца. Удобство и надежность таких устройств является дополнительным вызовом для производителей, хотя и не является предметом обсуждения в данной статье. Но с учетом всего этого демонстрация взаимозаменяемости биосимиляров аналогов инсулина, вероятно, будет более сложной задачей и потребует специально спланированных клинических исследований в дополнение к тем, которые необходимы для подтверждения биосимилярности.

Некоторые производители неинсулиновых биосимиляров уже провели отдельные перекрестные исследования (с переводом пациентов с одного препарата на другой), чтобы подтвердить взаимозаменяемость с референтным лекарственным средством. Следует также отметить, что практика проведения перекрестных исследований уже есть и для биосимиляров рекомбинантных человеческих инсулинов, о чем будет рассказано ниже.

Что касается биосимиляров аналогов инсулина, то на сегодняшний день только один подобный препарат одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) для использования в Европейском Союзе (под торговым названием Абасаглар®) и Агентством по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) в США (под торговым названием Басаглар®). При этом в США Басаглар был одобрен по упрощенной схеме (согласно ст. 505(b)(2) Федерального закона о пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах), то есть не как биосимиляр, а как «последующий» (follow-on) биологический препарат. Связано это с тем, что аналоги инсулина в настоящее время регистрируются в США как химические препараты, а не как биологические продукты. Регистрация аналогов инсулина как биопрепаратов начнется с 2020 года.

Программа разработки Басаглара включает два классических исследования III фазы в параллельных группах — ELEMENT 1 с участием больных сахарным диабетом (СД) 1 типа и ELEMENT с пациентами с СД 2 типа, однако до сих пор не проведено перекрестных исследований для сравнения с оригинальным инсулином гларгин. И хотя был представлен подгрупповой анализ результатов лечения пациентов, ранее получавших оригинальный инсулин гларгин, важно понимать, что он не был специально спланирован для оценки взаимозаменяемости препаратов. Таким образом, в настоящее время нет прямых доказательств в пользу взаимозаменяемости Басаглара и оригинального инсулина гларгин у пациентов с СД 1 и 2 типа.

Некоторые другие производители также разрабатывают биосимиляры аналогов инсулина, причем некоторые из них уже изучаются в исследованиях III фазы.

Нормативная база по биосимилярам

На международном уровне передовую роль в развитии нормативной базы по биосимилярам сыграло ЕМА, которое еще в начале 2005 года опубликовало свое первое всеобъемлющее руководство по данному вопросу. В рекомендациях ЕМА указано, что сходство биосимиляра с уже утвержденным референтным биологическим препаратом должно быть продемонстрировано с помощью оценки качества, выполнения доклинических и клинических исследований. Клинические фармакокинетические и фармакодинамические исследования рассматриваются ЕМА как достаточно чувствительные, чтобы показать эквивалентность или различия между препаратами. Дизайн соответствующих исследований зависит от таких факторов, как клинический контекст, безопасность и фармакокинетические характеристики референтного продукта, выбор клинически значимых фармакодинамических маркеров. Кроме того, особое внимание при регистрации биосимиляров уделяется иммуногенности, которая оценивается, как правило, с помощью определения частоты выявления соответствующих антител и их титров. Такая оценка должна быть предусмотрена в рамках клинических исследований безопасности/сопоставимости биосимиляров. Их продолжительность определяется индивидуально в каждом случае, но должна быть не менее 12 мес для препаратов, которые применяются длительно. Накопленный до настоящего времени опыт свидетельствует о том, что нежелательные явления, возникающие в результате иммуногенности некоторых биопрепаратов, в том числе биосимиляров, являются редкими и поэтому могут быть не обнаружены в относительно небольших и/или краткосрочных исследованиях. Также для оценки иммуногенности очень актуален непрерывный постмаркетинговый мониторинг безопасности.

Кроме того, ЕМА также разработало 12 отдельных руководств, описывающих особенности проведения клинических исследований для различных классов биопрепаратов, таких как моноклональные антитела (MAb), интерферон-α и -β, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин, фолликулостимулирующий гормон, гормон роста, низкомолекулярные гепарины, человеческий инсулин и его аналоги.

В США развитие нормативной базы по биосимилярам происходило более медленно. Принятый в 2009 году Закон о ценовой конкуренции и инновациях биологических лекарств разрешает сокращенную процедуру регистрации биологических препаратов, являющихся подобными препаратам, ранее уже одобренным FDA. В феврале 2012 года FDA выпустило соответствующее руководство «Научные аспекты подтверждения

биоаналогичности по отношению к референтному препарату сравнения», пересмотренное затем в 2015 году.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2009 году опубликовала свое «Руководство по оценке аналогичных биотерапевтических продуктов», которое было основано на опыте и соответствующих руководствах ЕС.

Взаимозаменяемость биосимиляров

ЕМА не комментирует взаимозаменяемость биосимиляров и оставляет решение о взаимозаменяемости и/или автоматическом замещении «национальным компетентным органам». Позиция некоторых из них обсуждается ниже. Тем не менее следующее заявление ЕМА свидетельствует о его позиции против идеи автоматического замещения биосимилярами без участия лечащего врача: «Так как биосимиляры и референтные биологические лекарственные средства похожи, но не идентичны, выбор между ними должен осуществляться на основании заключения квалифицированного медицинского работника».

FDA в отличие от ЕМА определяет некоторые стандарты взаимозаменяемости и предусматривает возможность автоматического замещения на биосимиляры на уровне аптек. Многие американские штаты рассматривают или уже ввели соответствующие законы.

Международными регулирующими органами пока не представлено конкретных рекомендаций по проведению исследований для подтверждения взаимозаменяемости биосимиляров с оригинальными препаратами. В то же время уже есть прецеденты проведения некоторыми производителями биосимиляров перекрестных исследований, например, с рекомбинантным человеческим гормоном роста (Омнитроп и Валтропин) и эпоэтином (Ретакрыт).

Так, у детей с идиопатическим дефицитом гормона роста Омнитроп показал эффективность и безопасность, сопоставимые с оригинальным рекомбинантным человеческим гормоном роста Генотропином. В перекрестном исследовании Romer и соавт. (2009) 89 детей с соматотропной недостаточностью, ранее не получавшие лечения по поводу этой патологии, были рандомизированы для применения препаратов Омнитроп или Генотропин в течение 9 месяцев. Затем пациенты группы Генотропина были переведены на Омнитроп, в результате чего все участники исследования в течение примерно 7 последующих лет получали Омнитроп. В обеих группах пациентов были получены одинаковые результаты, что позволило сделать вывод о клинической сопоставимости биосимиляра и оригинального препарата. Позже был проведен *post hoc* анализ, в котором сравнили результаты лечения пациентов, которые были переведены с Генотропина на биосимиляр, и пациентов, у которых лечение сразу было начато с Омнитропа (Romer et al., 2011). Этот анализ показал отсутствие различий между группами по эффективности, безопасности и иммуногенности. Похожие данные получены и в других работах с переводом пациентов на Омнитроп (Flodmark et al., 2013; Rashid et al., 2014).

В двойном слепом перекрестном исследовании III фазы, проведенном Wizemann и соавт. (2008), биосимиляр эпоэтин-зета показал терапевтическую эквивалентность референтному эпоэтину-альфа в поддержании целевых уровней гемоглобина. Пациенты получали эпоэтин-зета или эпоэтин-альфа внутривенно в течение 12 недель, а затем альтернативное лечение на протяжении еще 12 недель. Средние уровни гемоглобина у пациентов, получавших эпоэтин-зета и эпоэтин-альфа, находились в пределах заранее установленного диапазона эквивалентности, при этом не наблюдалось никаких неожиданных нежелательных явлений.

В исследовании Sokka и соавт. (2015) 39 пациентов были переведены с оригинального препарата инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа) Ремикейд на биосимиляр Инфлектра. В среднем через 11 мес после перевода на биосимиляр не было отмечено существенных изменений в выраженности симптомов, активности заболевания по оценкам пациентов и врачей, а также частоте нежелательных явлений. Эффективность и безопасность перевода пациентов с оригинального инфликсимаба на другой биосимиляр Ремсима в настоящее время оценивается в еще одном исследовании NOR-SWITCH (прим. ред. — его результаты уже опубликованы и показали сопоставимость препаратов Ремсима и Ремикейд).

Взаимозаменяемость vs автоматического замещения

Если биосимиляр демонстрирует взаимозаменяемость с оригинальным препаратом, возникает вопрос о возможности и экономической целесообразности автоматического замещения. Во многих странах разрешено замещение низкомолекулярных оригинальных препаратов соответствующими генериками, причем

оно возможно даже в случае препаратов с узким терапевтическим диапазоном или высокой активностью (например, иммунодепрессантов). Согласно позиции ВОЗ решение о разрешении автоматического замещения оригинальных биопрепаратов биосимилярами следует принимать на национальном уровне, при этом их взаимозаменяемость должна быть подтверждена соответствующими научными и клиническими данными.

В некоторых европейских странах в настоящее время разрешается замещение биосимилярами при определенных обстоятельствах, в других этот вопрос только обсуждается.

Так, например, законодательство Франции позволяет замену фармацевтами оригинального биопрепарата на биосимиляр, но только при соблюдении ряда условий: пациент только начинает курс лечения (перевод с оригинального препарата не разрешен); биосимиляр принадлежит к той же группе, что и референтный препарат; лечащий врач явно не исключил возможность такой замены.

В Норвегии с 2015 года признана взаимозаменяемость биосимиляра Ремсима с оригинальным инфликсимабом, а региональные органы здравоохранения стараются перевести на препарат Ремсима как можно больше пациентов для сокращения затрат (биосимиляр на 69% дешевле референтного препарата).

Позиция Комиссии по оценке лекарственных средств Нидерландов заключается в том, что неконтролируемой замены биологических лекарственных средств (независимо от того, являются ли они инновационными продуктами или биосимилярами) следует избегать, и что решение о переводе пациента с одного биопрепарата на другой должно приниматься с участием лечащего врача и клинического фармацевта.

Финское агентство по лекарственным средствам допускает взаимозаменяемость

биосимиляров и референтных препаратов под контролем специалиста здравоохранения.

В Германии в том случае, когда в рецепте на биопрепарат указано международное непатентованное название (МНН), фармацевту рекомендуется проконсультироваться с лечащим врачом относительно выбора.

Как уже было отмечено, в США допускается возможность автоматического замещения (без участия лечащего врача) оригинальных биопрепаратов биосимилярами с доказанной взаимозаменяемостью. Однако на момент написания статьи (январь 2016 года) только один продукт в США был лицензирован как биосимиляр — филграстим Зарсио, причем с пока еще недоказанной взаимозаменяемостью.

Дизайн исследований для оценки взаимозаменяемости аналогов инсулина

Для подтверждения биоподобности биосимиляра оригинальному аналогу инсулина ЕМА требует проведения ряда клинических исследований. Первым и важным шагом являются исследования I фазы, демонстрирующие аналогичные референтному продукту фармакокинетические и фармакодинамические профили. В то же время нет особой потребности в исследованиях эффективности, поскольку конечные точки, используемые в таких испытаниях (как правило, уровень HbA1c), не считаются достаточно чувствительными для обнаружения потенциально клинически значимых различий между двумя препаратами инсулина. Что касается исследований безопасности (III фазы), то в рекомендациях ЕМА подчеркивается, что они должны быть выполнены с особым акцентом на иммуногенность в качестве первичной конечной точки и включать достаточное количество больных СД 1 типа. Немаловажным является и постмаркетинговый фармаконадзор для исключения редких нежелательных явлений и подтверждения профиля безопасности (иммуногенности) биосимиляра.

Однако по мнению авторов, даже если было доказано подобие биосимиляра и оригинального аналога инсулина (а это означает, что продукт является безопасным и эффективным), таких данных недостаточно для подтверждения их взаимозаменяемости без проведения специально спланированных перекрестных исследований.

На момент написания статьи было опубликовано только одно перекрестное исследование по сравнению биосимиляра рекомбинантного человеческого инсулина с уже зарегистрированными препаратами (Segal et al., 2013). В этом многоцентровом открытом нерандомизированном интервенционном наблюдательном исследовании пациентов с СД 1 и 2 переводили с одного из зарегистрированных предварительно смешанных человеческих инсулинов (Актрафан, Хумулин, Инсуман) на Биосулин (зарегистрирован как биосимиляр в ЮАР). Последний продемонстрировал эквивалентный гликемический контроль без каких-либо новых или серьезных побочных эффектов.

Несколько вариантов дизайна исследований по оценке взаимозаменяемости биосимиляров показаны на рисунке 1, а на рисунке 2 представлена гипотетическая схема исследования для демонстрации взаимозаменяемости биосимиляра инсулина.

В дополнение к систематическим клиническим перекрестным исследованиям целесообразно также проведение долгосрочных испытаний в условиях реальной клинической практики в более крупных и более разнообразных популяциях пациентов для оценки долгосрочной безопасности и клинической эффективности биосимиляров.

Взаимозаменяемость в клинической практике

Внедрение принципа взаимозаменяемости биосимиляров в клиническую

практику может быть связано с неожиданными нежелательными явлениями. Многочисленные факторы (возраст, пол, длительность заболевания, наличие хронических осложнений и сопутствующих заболеваний) могут сыграть определенную роль при замещении одного препарата инсулина другим. С этой точки зрения представляется целесообразным не рекомендовать автоматическое замещение на уровне аптек, пока соответствующие клинические испытания не покажут отсутствие существенного влияния подобного замещения на эффективность или безопасность терапии.

Поскольку биосимиляры аналогов инсулина будут доступны в ближайшее время и существует неопределенность в отношении их использования, диабетологические организации, в частности Diabetes UK, разрабатывают свои рекомендации по их применению. Так, согласно рекомендациям Diabetes UK инсулинотерапию следует начинать с препаратов человеческого инсулина, при необходимости перевода пациентов на аналоги инсулина для достижения оптимального контроля заболевания. Биосимиляры инсулинов можно использовать только с согласия пациента после четкого разъяснения ему преимуществ и рисков. Кроме того, Diabetes UK рекомендует не менять оригинальный аналог инсулина на биосимиляр без серьезной клинической причины у пациентов с хорошо контролируемым уровнем глюкозы в крови. Diabetes UK также выступает за выписывание рецептов на аналоги инсулина под их торговым наименованием, а не МНН, чтобы избежать путаницы. Если перевод на биосимиляр необходим (например, в отделении неотложной помощи, для стационарных больных, во время путешествия и т.д.), рекомендуется снижение дозы инсулина примерно на 10% (с последующей коррекцией) и более частый контроль глюкозы капиллярной крови, что позволит сохранить гликемический контроль без повышенного риска развития гипогликемии. Следует рекомендовать пациентам сообщать о любых нежелательных явлениях, связанных с применением нового препарата.

В США недавно был проведен опрос пациентов об их гипотетической готовности перейти на менее дорогостоящий биосимиляр аналога инсулина (Wilkins et al., 2014). Он показал, что 66% пациентов «определенно» или «вероятно» готовы использовать биосимиляры аналогов инсулина, в то время как 17% сообщили, что «маловероятно» или «определенно не будут» их применять. Пациенты с СД 2 типа показали больше готовности использовать биосимиляры, чем пациенты с СД 1 типа. Обеспокоенность пациентов была связана со сравнительной эффективностью биосимиляров аналогов инсулина и референтных препаратов, возможными побочными эффектами, необходимостью смены доставочного устройства (значительная доля респондентов заявила, что они будут рассматривать биосимиляр только в том случае, если он будет абсолютно идентичным их нынешнему препарату). Кроме того, многие пациенты заявили, что рассматривают определенный бренд в качестве гарантии качества, эффективности и надежности препарата.

Таким образом, в скором времени на фармацевтическом рынке будут доступны биосимиляры аналогов инсулина, что расширит возможности лечения пациентов с СД. Однако для рассмотрения вопроса о взаимозаменяемости с оригинальными препаратами необходимы дополнительные, в том числе перекрестные, исследования.

Сокращенный перевод с англ.
Натальи Мищенко

Список литературы находится в редакции.
Diabetes, Obesity and Metabolism 18:
737-746, 2016.

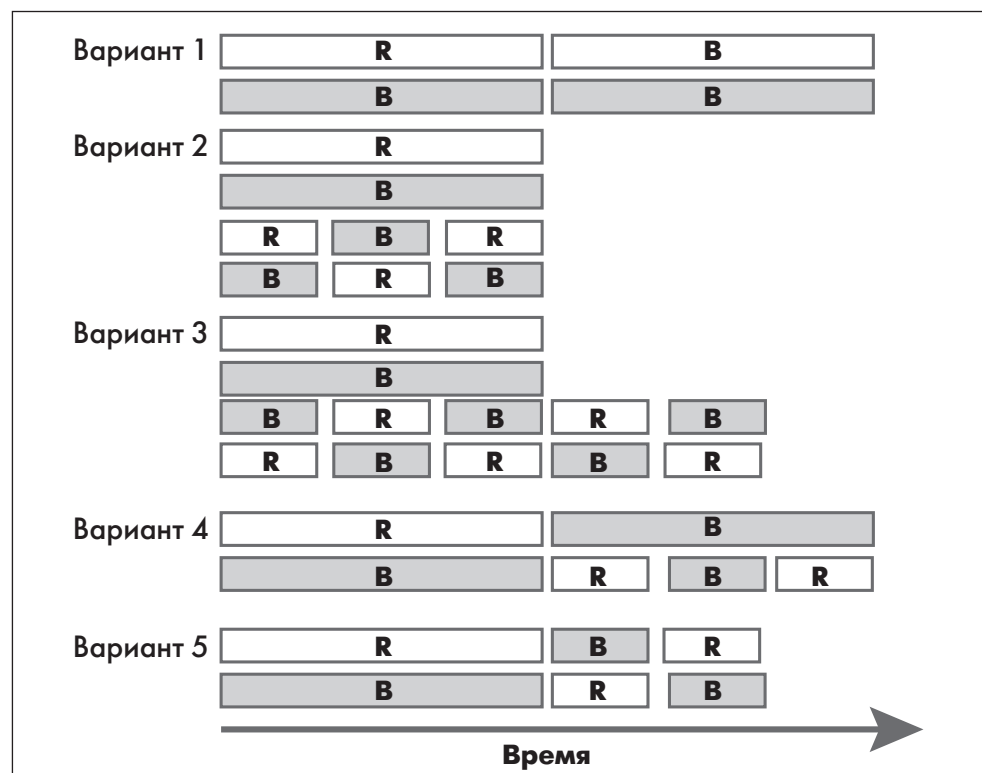


Рис. 1. Возможные варианты дизайна клинического исследования III фазы для оценки взаимозаменяемости биосимиляра (B) и референтного препарата (R)

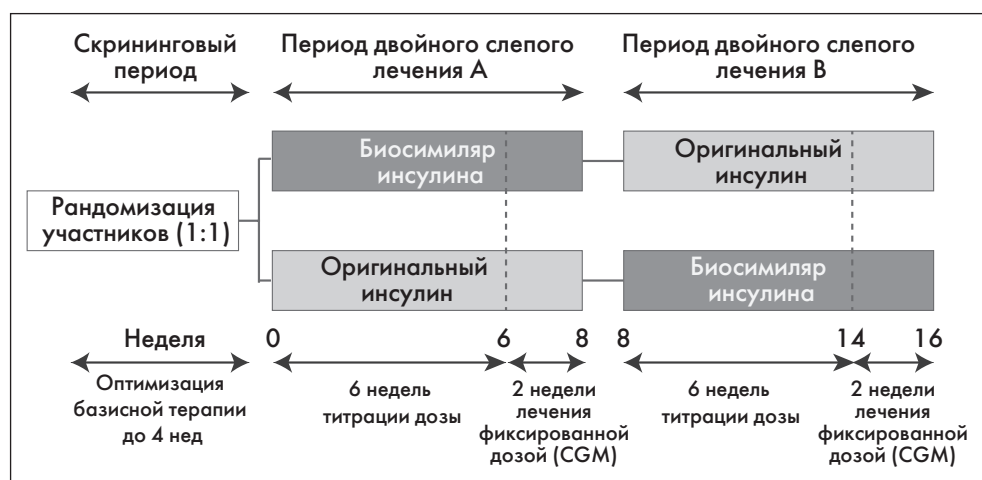


Рис. 2. Вариант дизайна исследования для оценки взаимозаменяемости биосимиляра инсулина

Диабетическая ретинопатия: какие задачи стоят перед эндокринологами и врачами общей практики?

В ведении пациентов с сахарным диабетом (СД) контроль гликемии является далеко не единственной задачей. Эндокринологам и врачам общей практики следует держать в фокусе внимания все потенциальные осложнения СД, направлять усилия на их профилактику, своевременное выявление и раннее начало терапии. Не является исключением и диабетическая ретинопатия (ДР), в диагностике и лечении которой важная роль отводится не только офтальмологам. О том, что могут и что должны в данном случае делать эндокринологи и врачи общей практики, мы попросили рассказать доктора медицинских наук, профессора кафедры офтальмологии Харьковской медицинской академии последипломного образования Ольгу Владимировну Недзвецкую.

? Ольга Владимировна, заслуживает ли проблема ДР сегодня большего внимания или она уже не так актуальна, как на заре диабетологии?

— Следует признать, что в настоящее время больные СД действительно реже теряют зрение, чем несколько десятилетий назад, что объясняется прогрессом в технологиях лечения и в тактике своевременной обращаемости больных к офтальмологу. Однако неуклонно растет количество больных СД, и поэтому проблема ДР по-прежнему очень актуальна. Напомню, что уже на момент диагностики СД 2 типа данное осложнение выявляют примерно у 20% больных, а среди лиц с продолжительностью диабета более 15 лет — у двух третей пациентов (R. Donnelly et al., 2000). Согласно данным исследования WESDR за 25-летний период наблюдения больных СД 1 типа ДР развилась у 97%, причем у 43% — пролиферативная, у 29% — макулярный отек. Таким образом, ДР рано или поздно развивается у большинства пациентов с СД.

При отсутствии своевременной и адекватной терапии почти у трети пациентов с ДР и клинически значимым макулярным отеком в течение трех лет возникает значительная потеря центрального зрения, а позже может развиться и полная слепота. Сегодня ДР — это основная причина слепоты у взрослых людей трудоспособного возраста во многих странах мира. Также она является третьей по частоте причиной снижения зрения у лиц старше 65 лет (после возрастной макулодистрофии и глаукомы). Подсчитано, что риск слепоты у пациентов с СД примерно в 30 раз выше по сравнению с таковым у лиц без диабета аналогичного возраста.

Из-за слепоты или утраты центрального зрения больной выпадает из социальной жизни, теряет способность распознавать людей, читать, обслуживать себя и т.д., то есть качество его жизни существенно снижается. Поэтому очевидно, что проблема ДР заслуживает пристального внимания не только со стороны офтальмологов, но и эндокринологов и врачей общей практики.

? Какую роль играют эндокринологи и врачи общей практики в ведении пациентов с ДР и каким должно быть их взаимодействие с офтальмологами?

— Поскольку СД — комплексное заболевание, затрагивающее все органы и системы человеческого организма, ведением таких больных приходится заниматься мультидисциплинарной командой специалистов. В идеале координировать работу этой команды должен основной лечащий врач — эндокринолог или врач общей практики (в случае СД 2 типа). В их задачу входит не только назначение сахароснижающих препаратов и контроль гликемии, но и обучение пациентов, их мотивация и психологическая поддержка, контроль других факторов риска, регулярный скрининг диабетических осложнений или же своевременное направление к специалистам для их выявления, оптимизация плана лечения с учетом всех имеющихся у пациента заболеваний и патологических состояний.

Что касается ДР, то важно понимать, что особенностью данного заболевания является длительное бессимптомное течение. Снижение зрения, которое может отметить сам пациент, свидетельствует о поздней стадии ДР, поэтому для раннего ее выявления нужен активный скрининг. В некоторых странах эндокринологи самостоятельно проводят осмотр глазного дна пациентов с СД с целью выявления ранних стадий ДР. В нашей стране у эндокринологов и врачей общей практики, как правило, нет ни специального оборудования, ни необходимых навыков для проведения такого обследования. Поэтому от них в первую очередь требуется своевременное и регулярное направление пациентов с СД на обследование к офтальмологу. К тому же я считаю, что даже если эндокринолог или врач общей практики смогут провести офтальмоскопию, все же решающее слово остается за офтальмологом, как в раннем периоде развития СД, так и при наблюдении в динамике.

Профилактика ДР, как и других осложнений СД, также является задачей эндокринологов и врачей общей практики. Ну и поскольку именно эндокринологи или семейные врачи знакомят больных СД с информацией

об их заболевании, в том числе его возможными осложнениями, они также должны знать патогенез ДР, ее возможные клинические проявления, примерный план обследования и доступные терапевтические подходы, чтобы дать пациенту необходимые ответы.

? Напомните, пожалуйста, как развивается ДР и чем опасно это осложнение.

— ДР является одним из проявлений диабетической микроангиопатии — поражения микроциркуляторного русла вследствие хронической гипергликемии и индуцированных ею патофизиологических процессов (окислительный стресс, эндотелиальная сосудистая дисфункция, нарушение реологических свойств крови и др.).

В развитии ДР выделяют две основные стадии: непролиферативную (начальная, умеренно выраженная и тяжелая) и пролиферативную. На начальной и умеренно тяжелой непролиферативной стадии на глазном дне появляются микроаневризмы, небольшие единичные кровоизлияния, мелкие твердые экссудаты; может развиваться отек макулярной (центральной) зоны сетчатки. Тяжелую непролиферативную ДР называют также препролиферативной. Этот термин появился в начале 1990-х гг. (когда была доказана эффективность лазерной коагуляции) и акцентирует внимание врачей на том временном отрезке, когда необходимо начинать лазерное лечение для предотвращения развития пролиферации. Пропролиферативная ДР характеризуется разрастанием новообразованных сосудов и соединительной ткани. Новообразованные сосуды являются причиной кровоизлияний в сетчатку и стекловидное тело, а соединительная ткань формирует в стекловидном теле тяжи, которые могут оказывать тракцию (тянущее действие) на сетчатку и приводить к ее отслойке. Со временем за счет роста новообразованных сосудов в радужной оболочке и в углу передней камеры глаза стойко повышается внутриглазное давление (неоваскулярная глаукома).

Таким образом, наиболее частыми причинами снижения остроты зрения при ДР являются макулярный отек, гемофтальм, тракционная отслойка сетчатки, неоваскулярная глаукома.

? Как часто необходимо проводить офтальмологическое обследование пациентов с СД?

— В идеале каждый пациент должен быть осмотрен офтальмологом сразу после постановки диагноза СД. Некоторая отсрочка возможна при СД 1 типа, но не у пациентов с СД 2 типа, который долго протекает бессимптомно и диагностируется поздно, нередко на момент выявления сопровождаясь наличием осложнений. Далее больных следует отправлять к офтальмологу в среднем ежегодно, а после выявления ДР — чаще, до 2-4 раз в год. Частота офтальмологических обследований зависит от возраста пациента, длительности заболевания, степени компенсации СД, сопутствующих заболеваний и состояний (артериальная гипертензия, нефропатия, ожирение, курение, беременность и др.).

Эндокринологи и врачи общей практики должны также обращать внимание своих пациентов на то, что любые нарушения зрения требуют незамедлительного обращения к офтальмологу.

? Что включает в себя план обследования пациентов с подозрением на ДР?

— Основными пунктами диагностического плана при подозрении на ДР являются офтальмоскопия с расширением зрачка, оценка остроты и полей зрения, измерение внутриглазного давления, биомикроскопия хрусталика и стекловидного тела с помощью щелевой лампы. В случае обнаружения значительного помутнения стекловидного тела и хрусталика целесообразно проведение ультразвукового исследования. Также сегодня в Украине существует возможность более ранней диагностики макулярного отека с помощью оптической когерентной томографии сетчатки. По показаниям может быть произведена флюоресцентная ангиография сосудов сетчатки. Эти современные методы позволяют более точно оценить состояние



О.В. Недзвецкая

сетчатки, стадию патологического процесса и проводить мониторинг эффективности лечения, но, к сожалению, доступны не везде. Было бы крайне полезным внедрение бесплатного (за государственный или спонсорский бюджет) фотографирования глазного дна при скрининге для документального подтверждения динамики ДР.

? Можно ли предупредить или затормозить прогрессирование ДР?

— ДР является одним из характерных осложнений СД, поэтому в первую очередь для ее профилактики необходим хороший контроль гликемии. Однако в патогенезе ДР играют роль и другие факторы риска, в связи с чем важное значение придается коррекции липидного профиля крови, лечению артериальной гипертензии, отказу от курения и т.д. Эти мероприятия позволяют значительно снизить риск развития ДР или же отодвинуть во времени ее дальнейшее прогрессирование.

К сожалению, по ряду причин предотвратить ДР у всех больных СД не удается. Во-первых, СД 2 типа обычно диагностируется поздно — спустя несколько лет бессимптомной гипергликемии, которая уже запустила ряд необратимых изменений (феномен метаболической памяти). Во-вторых, далеко не всегда удается добиться компенсации СД. Так, даже в развитых странах мира свое заболевание контролируют не более половины пациентов. Одной из причин этого является риск гипогликемии и сердечно-сосудистых осложнений при чрезмерно агрессивной сахароснижающей терапии. Например, в исследовании ACCORD жесткий контроль гликемии способствовал снижению риска прогрессирования ДР на 33%, однако при этом повысил риск серьезных нежелательных явлений, включая сердечно-сосудистую смерть. В-третьих, не очень просто контролировать и другие факторы риска: артериальную гипертензию, дислипидемию, курение и др. В исследовании Steno-2 комплексное воздействие на все основные факторы риска ДР обеспечивало лучший результат, чем влияние на отдельные предикторы. Однако, даже несмотря на интенсивное многофакторное лечение, ДР развилась или прогрессировала у значительного количества больных (у четверти пациентов через 4 года и у половины спустя 8 лет).

Таким образом, ДР может развиваться и прогрессировать у многих пациентов даже при оптимальном контроле диабета. Поэтому целесообразно в схему ведения больных СД включать средства, которые могут блокировать патологический метаболический каскад, запущенный гипергликемией. Выбор различных методов профилактики и лечения ДР базируется на изучении звеньев патогенеза заболевания.

Поскольку одним из ключевых звеньев патогенеза всех микрососудистых осложнений СД является окислительный стресс, оправданным является прием различных антиоксидантов. В настоящее время разрабатываются и внедряются в клиническую практику различные офтальмологические комплексы, содержащие необходимые для сетчатки вещества в нужной концентрации. Одним из оптимальных комплексов является, например, комплекс НУТРОФ® ТОТАЛ, разработанный французскими диетологами и офтальмологами для нормализации функции сетчатой оболочки. В его составе есть антиоксиданты и другие нутрицевтики, необходимые для нормального функционирования органа зрения: каротиноиды (лютеин и зеаксантин), ресвератрол, незаменимые омега-3 жирные кислоты, витамины С и Е, цинк, медь, селен.

Содержащийся в составе комплекса ресвератрол выгодно отличает НУТРОФ® TOTAL от других антиоксидантных комплексов. У ресвератрола, природного фитоалексина, выявлены противоопухолевое действие, способность увеличивать продолжительность жизни за счет уменьшения апоптоза клеток, оказывать нейропротекторное и противовоспалительное действие, вызывать гипогликемический и гиполипидемический эффекты и др.

Напомним, что лютеин и зеаксантин — два желтых пигмента, находящиеся в высокой концентрации в сетчатке глаза, особенно в макуле, которая отвечает за функции центрального зрения и за его остроту. Лютеин и зеаксантин образуют защитный фильтр от вредных лучей синего спектра солнечного света, а также действуют как антиоксиданты, защищая сетчатку от окислительного стресса. Организм человека не может синтезировать каротиноиды и, соответственно, должен получать их извне — с рационом питания и пищевыми добавками.

Высокая профилактическая ценность комбинации лютеина, зеаксантина, витаминов и минералов с антиоксидантной активностью, омега-3 жирных кислот в отношении возрастной макулярной дегенерации была доказана в таких масштабных клинических исследованиях, как AREDS2, LAST, POLA, BLUE MOUNTAINS EYE study и др. В экспериментальном исследовании R.A. Kowluru и соавт. (2014) было убедительно доказано, что назначение каротиноидов и других антиоксидантов животным с СД предотвращает развитие окислительного стресса и повреждение митохондрий клеток сетчатки, снижает уровень провоспалительных медиаторов, предупреждает усиление апоптоза капиллярных клеток, появление дегенеративных капилляров и ухудшение функции сетчатки (по данным электроретинографии).

Дозировка и соотношение лютеина и зеаксантина в комплексе НУТРОФ® TOTAL соответствуют оптимальным (согласно результатам исследования AREDS).

НУТРОФ® TOTAL целесообразно употреблять как для профилактики развития заболеваний глаз, например ДР у больных СД, так и при их наличии, чтобы замедлить прогрессирование патологии и отсрочить ухудшение зрения.

❓ Какие методы рекомендованы для лечения ДР?

— В настоящее время для лечения ДР используются медикаментозные, лазерные и хирургические методы.

Возможности медикаментозной терапии ДР пока еще достаточно ограничены. В настоящее время терапевтические методы либо оказывают симптоматическое действие, либо направлены на торможение патологического диабетического процесса в тканях. Патогенетически

обоснованное медикаментозное лечение включает такие группы препаратов, как антиоксиданты, реокорректоры, нейропротекторы и др. На ранних стадиях целесообразно включение в схему лечения ДР фенофибратов, который в исследованиях FIELD и ACCORD-EYE продемонстрировал способность замедлять прогрессирование ДР. Также в план лечения пациентов с ДР целесообразно включать нейротропные витамины (группы В) и ангиопротекторы.

В качестве нового золотого стандарта лечения диабетического макулярного отека со снижением центрального зрения рассматривается внутривитреальная анти-VEGF терапия (ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов). Наиболее целесообразно применение данного метода в комбинации с лазерной коагуляцией сетчатки или витреоретинальными вмешательствами. Осложняющими моментами являются достаточно высокая стоимость анти-VEGF препаратов и необходимость повторных инъекций. Также для лечения макулярного отека используют введение в стекловидное тело кортикостероидов длительного действия.

❓ Когда необходимы лазерные методы лечения и насколько они эффективны?

— В настоящее время лазерная коагуляция сетчатки является одним из радикальных и зачастую незаменимых методов лечения ДР, если применяется согласно показаниям. Эффективность лазерной фотокоагуляции была доказана еще четверть века назад в исследованиях DRS и ETDRS. В исследовании DRS с участием более 1700 пациентов с пролиферативной стадией ДР панретинальная лазерная фотокоагуляция позволила на 60% сократить риск потери зрения. В ETDRS принимали участие 3711 пациентов с более ранними стадиями ДР (с умеренной и тяжелой непролиферативной). В данном исследовании у больных с клинически значимым отеком макулы фокальная лазерная коагуляция снижала риск ухудшения зрения более чем на 50%, в то время как применение аспирина не препятствовало прогрессированию ДР.

Таким образом, фокальная лазерная коагуляция в настоящее время показана пациентам с непролиферативной ДР при наличии клинически значимого отека макулы, а панретинальная — при препролиферативной и пролиферативной ДР.

❓ В каких случаях применяются хирургические методы?

— Показаниями к витреоретинальному хирургическому вмешательству являются гемофтальм, приводящий к снижению зрения и не поддающийся медикаментозному рассасыванию, выраженная пролиферативная



ДР с формированием витреоретинальных фиброзных тяжей, тракционное отслоение сетчатки, эпиретинальные мембраны макулы. При вторичной неоваскулярной глаукоме проводят антиглаукоматозные операции. Современная витреоретинальная хирургия активно развивается как в области технологий, так и техники операций, и при своевременном применении по показаниям обеспечивает положительные результаты у большинства пациентов.

В целом же необходимо подчеркнуть, что в лечении и профилактике прогрессирования ДР крайне важным является комплексный подход со своевременным привлечением медикаментозных, лазерных и витреоретинальных хирургических методов.

По итогам беседы с профессором О.В. Недзвецкой можно сделать вывод, что патогенез ДР является сложным и многофакторным, поэтому и подход к лечению данной патологии должен быть комплексным. Он подразумевает контроль гликемии и других многочисленных факторов риска, оптимальное сочетание фармакологических средств, лазерной коагуляции сетчатки и хирургических вмешательств по показаниям.

Подготовила **Наталья Мищенко**



ДАЙДЖЕСТ

Метформин у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек или хроническим заболеванием печени

Результаты нового исследования, опубликованного американскими учеными, позволили ответить на вопрос, действительно ли лечение метформином пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа противопоказано при наличии у них застойной сердечной недостаточности (ЗСН), хронической болезни почек (ХБП) или хронического заболевания печени (ХЗП). Современные данные свидетельствуют о том, что предыдущие опасения по поводу возникновения лактацидоза у пациентов с СД и умеренными ЗСН, ХБП или ХЗП были в значительной степени необоснованными.

Ученые проанализировали материалы 17 наблюдательных исследований, проведенных в 1994-2016 гг., в которых изучали исходы у взрослых пациентов с СД 2 типа и ХБП (со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²), ХЗП или ЗСН, которые принимали метформин в составе комплексного лечения СД.

11 наблюдательных испытаний показали, что метформин обеспечивал снижение риска смерти на 22% в сравнении с аналогичным показателем в группе больных, которые не получали данный препарат (ОР 0,78; p=0,003). Кроме того, в ходе последующего наблюдения ОР повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов, принимавших метформин, был на 13% ниже, чем у участников, которые его не использовали (ОР 0,87; p=0,009).

Результаты исследования показали, что применение метформина было связано со снижением уровня смертности от всех причин у пациентов с ЗСН, ХБП или ХЗП, с уменьшением частоты повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у больных с ХБП или ХЗП.

В США появится микропомпа для длительной доставки эксенатида пациентам с сахарным диабетом 2 типа

3 февраля Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration – FDA) приняло заявку на рассмотрение ITCA 650 для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа.

ITCA 650 – осмотическая микропомпа для длительной доставки эксенатида, которая имплантируется под кожу 1 или 2 раза в год. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании 3-й фазы FREEDOM-1

оценивалась эффективность и безопасность применения мини-помпы ITCA 650 у пациентов с СД 2 типа, у которых диета, физическая активность и стандартные препараты не позволили снизить уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до целевых значений. В исследование приняли участие 460 пациентов с уровнем HbA_{1c} от 7,5 до 10%. Участников рандомизировали в 3 группы – 1-й и 2-й группе имплантировали ITCA 650, а пациентам 3-й группы имплантировали помпу с плацебо. Среднее значение HbA_{1c} у участников FREEDOM-1 на момент начала исследования составило 8,5%. Длительность терапии – 39 недель; через 13 недель от начала лечения имплантат заменили на новый с новой дозировкой и оставили еще на 6 месяцев. Было показано, что применение ITCA 650 значительно превосходит по эффективности плацебо: в группах, получавших ITCA 650, через 39 недель средний уровень HbA_{1c} снизился в среднем на 1,4%.

У пациентов, у которых на начало исследования уровень HbA_{1c} был очень высоким (более 10%), его значение к 39-й неделе лечения снизилось в среднем на 3,4%, а у 22% таких пациентов достигло нормального уровня. При этом применение препарата в течение 39 недель позволило достичь целевого уровня HbA_{1c} у 25% пациентов, у которых не достигался контроль гликемии при применении других сахароснижающих препаратов.

В основе ITCA 650 лежит комбинация эксенатида с системой доставки Medici Drug Delivery System™. Это имплантируемая осмотическая микропомпа размером чуть меньше спички. Микропомпа представляет собой титановый цилиндр, внутри которого находится полупроницаемая мембрана, осмотический двигатель, поршень, сам препарат и дозатор. После имплантации под кожу вода из тканевой жидкости начинает поступать в помпу через полупроницаемую мембрану. После этого она оказывается в осмотическом двигателе, который представляет собой специальный состав, расширяющийся при контакте с водой. Увеличение объема осмотического двигателя смещает поршень вперед в резервуар с эксенатидом. Далее препарат в виде микроскопических биоразлагаемых сфер через дозатор попадает в ткань. Главная особенность этой помпы в том, что высвобождение лекарства происходит постоянно и в контролируемой дозировке. Один цилиндр может обеспечивать лечение на протяжении 6-12 месяцев. Затем его следует заменить.

В случае одобрения ITCA 650 станет первой и единственной неинъекционной терапией на основе глюкагоноподобного пептида-1, которая обеспечивает лечение СД в течение 12 месяцев.

М.Д. Тронько, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, д.мед.н., професор, А.Є. Коваленко, д.мед.н., професор, А.М. Кваченюк, д.мед.н., М.Ю. Болгов, д.мед.н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Школа ендокринної хірургії України

Науково-практичний досвід лікування хворих із патологією залоз внутрішньої секреції сформував новий напрям у розвитку медицини – ендокринну хірургію. У розвиток ендокринної хірургії України неоціненний внесок зробили такі хірурги, як М.І. Коломійченко, Д.Ф. Скріпніченко, М.П. Черенько, М.М. Ковальов, І.І. Кальченко, О.О. Шалімов, О.К. Горчаков, Н.Г. Цариковська, Г.Г. Караванов, Є.М. Боровий, М.П. Павловський. Одним з основоположників вітчизняної ендокринної хірургії по праву можна вважати члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора І.В. Комісаренка (1933-2013), який заклав основи хірургічного лікування захворювань залоз внутрішньої секреції в Україні. Під його керівництвом 52 роки тому під час формування Інституту ендокринології та обміну речовин було створено відділ хірургії ендокринних залоз, який став першою в нашій країні спеціалізованою клінікою, фахівці якої незмінно працюють над розробленням проблем діагностики, хірургічного та комбінованого лікування різних ендокринопатій.

Наразі науково-практичні розробки хірургічного відділу ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» охоплюють різні аспекти патології ендокринних залоз: дослідження патогенезу, методів діагностики, медикаментозного та хірургічного лікування захворювань щитоподібної залози, парашитоподібних, статевих, надниркових залоз, підшлункової залози, гіпофізу, вивчення питань ендovasкулярної хірургії, мікрохірургії, трансплантології.

На сьогодні в Україні спостерігається велика кількість ендокринних хворих, які потребують хірургічного лікування, збереження і поліпшення якості життя післяопераційних втручань. Якщо кілька десятиліть тому хірургічні втручання на ендокринних органах виконували загальні хірурги, то нині понад 90% операцій проводять у спеціалізованих центрах, що значно підвищило ефективність лікування, зменшило кількість ускладнень і дало змогу застосовувати сучасні спеціальні методи операційних втручань. Розвиток ендокринної хірургії пов'язаний не тільки зі стрімким багатоплановим розвитком клінічної та експериментальної ендокринології, а й з успіхами, досягнутими у вивченні гістоструктури ендокринних залоз із використанням сучасних цитологічних, імуногістохімічних та електронно-мікроскопічних методів, передопераційної візуалізації пухлин, завдяки широкому впровадженню в клінічну практику ультразвукового дослідження, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії.

Основні напрями науково-практичної діяльності відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»:

- хірургічне лікування доброякісних і злоякісних захворювань щитоподібної залози (вузлові форми зоба, аденоми й карциноми щитоподібної залози, дифузний токсичний зоб);
- операційне лікування первинного та вторинного гіперпаратиреозу;
- хірургічне лікування хромафіних пухлин надниркової та позанадниркової локалізації;
- лікування ендокринного гіперкортицизму (діагностика, диференціація форм, хірургічне та комбіноване лікування різних варіантів синдрому Іценко-Кушинга);
- лікування інцидентом – випадково виявлених пухлин надниркових залоз (диференціальна діагностика, показання та принципи хірургічного лікування);
- операційне лікування кортикостером, альдостером, гормонально неактивних доброякісних і злоякісних пухлин надниркових залоз ендоскопічним і заочеревинним доступами;
- хірургічне лікування захворювань молочних залоз, коригуючі операції при вроджених захворюваннях ендокринної системи в дітей;
- періопераційне ведення хворих, знеболювання в ендокринній хірургії.

Розроблення цих програм ґрунтується на поглибленому вивченні різних аспектів патогенезу ендокринних захворювань. Великий досвід щодо діагностики та хірургічного лікування пухлин щитоподібної залози, наднирників, розроблення та впровадження протоколів діагностики та лікування інцидентом надниркової залози, основних принципів періопераційного ведення хворих із кортикостеромами, феохромоцитомами, альдостеромами, гормонально неактивними пухлинами надниркових залоз ставить ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» в один ряд зі всесвітньо відомими закладами.

Хірургія щитоподібної залози. Найбільшу кількість операцій в ендокринній хірургії виконують на щитоподібній залозі. Дотепер в Україні залишається доволі висока операційна активність при лікуванні тиреоїдних захворювань, яка становить 1,69 операції на 10 тис. населення, що, безумовно, потребує визначення строгих показань і проведення стандартизації протоколів лікування вузлових форм зоба, пухлин щитоподібної залози.

Хірургічна тактика лікування пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози за останні роки зазнала значних змін. Так, у клінічній тиреоїдології стали доступними методи ультразвукової, гормональної, цитологічної, рентген-радіологічної діагностики. Ці методи постійно удосконалюються, даючи змогу лікареві наблизитися до верифікації морфологічної структури ураження щитоподібної залози перед початком лікування і прийняти рішення щодо характеру лікування, показань та обсягу операції. Змінилися погляди на патогенез і тактику лікування доброякісної тиреоїдної патології. В останні роки інтеграція Інституту з Європейським товариством ендокринних хірургів (ESES) забезпечила можливість запровадити сучасні стандарти хірургічного лікування пацієнтів із хворобою Грейвса, аутоімунними тиреоїдами, зобною трансформацією, зобом внутрішньогрудинної локалізації. Сучасні високоточні анатомічно орієнтовані втручання з візуалізацією органів

аеродигестивного тракту дають змогу виконувати операції на органах ший і середостіння з мінімальним ризиком ускладнень.

Перший і найважливіший напрям роботи – післячорнобильський високодиференційований рак щитоподібної залози. 30-річний досвід роботи дав змогу визначити основні тенденції цього захворювання в Україні, що поступово зростає і становить 6,8 на 100 тисяч населення. Звертає на себе увагу щорічний темп приросту захворюваності близько 4-6%; визначено, що до 2019 року папілярні тиреоїдні карциноми стануть третьою найпоширенішою формою раку в жінок. За рік в Україні виявляють до 30 тис. нових тиреоїдних вузлів, із яких 9% є злоякісними, що вказує на актуальність цієї проблеми для охорони здоров'я України.

Робота, виконана в рамках українсько-американського тиреоїдного проєкту, підтвердила зв'язок тиреоїдних карцином у постраждалого населення з радіаційними патогенетичними чинниками і впливом скринінгових заходів. І дотепер ризик розвитку папілярних тиреоїдних карцином демонструє чітку монотонну лінійну залежність упродовж усього часу спостереження.

Відділення має унікальний досвід діагностики та хірургічного лікування злоякісних пухлин щитоподібної залози і працює згідно із сучасними стандартами й протоколами провідних клінік Європи та США. Здійснюється динамічне спостереження за пацієнтами з різними формами раку щитоподібної залози, спрямоване на своєчасне виявлення можливого рецидиву захворювання із застосуванням сучасних маркерів.

Створено програму ранньої діагностики тиреоїдних карцином із точністю до 88,5%, яка ґрунтується на сучасній ехосеміотиці, цитоморфології, імуноцитохімії, мутаційному генетичному скринінгу. Дослідження раннього післячорнобильського періоду підтвердили високий біологічний потенціал злоякісності післячорнобильських карцином, що характеризується екстратиреоїдним поширенням, інтра-тиреоїдною дисемінацією, регіонарним метастазуванням, а застосовуваний



М.Д. Тронько



А.Є. Коваленко



А.М. Кваченюк

нами діагностичний протокол, ранній скринінг дозволили значно поліпшити виявлення пухлин на ранніх стадіях їхнього розвитку й знизити кількість поширених форм захворювання.

Було проведено стандартизацію тактики лікування високодиференційованого тиреоїдного раку згідно з європейськими критеріями. Наразі база даних налічує понад 7 тис. пацієнтів із карциномою щитоподібної залози. Розроблено протокол радикального лікування, що ґрунтується на виконанні тиреоїдектомії, профілактичній дисекції ший з абляцією радіоактивним йодом. Упроваджено хірургічну концепцію «fast-track surgery», засновану на виконанні мінімально інвазивного оперативного втручання прецизійного характеру.

Розроблено персоналізований підхід до лікування радіоїод-рефрактерних тиреоїдних карцином, рецидивів, резидуальних метастазів, що ґрунтується на стратифікації індивідуального ризику й прогнозуванні результату захворювання. Залишається актуальним питання виконання операцій підвищеної радикальності з резекцією органів верхнього аеродигестивного тракту при локально інвазивних формах раку.

Упроваджені гібридні методи навігації й нові візуалізуючі технології (ультразвукове дослідження в режимі реального часу, доплерівське картування, мультиспіральна комп'ютерна томографія з болюсним контрастуванням, магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія) допомагають точно визначати поширеність онкологічного процесу й планувати обсяги операційного втручання. Доступними стали скінтиграфія з аналогами



Терапія радіоактивним йодом вискодиференційованого раку щитовидної залози



Відеоасистуюча адреналектомія з використанням високочастотної електрохірургії



Співробітники відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

соматостатинових рецепторів, радіометаболічна терапія, ад'ювантна терапія мультикіназними інгібіторами.

Такий підхід дав можливість у 8,3% спостережень виконати радикальні комбіновані оперативні втручання при локально інвазивних формах раку і метастазах. Розроблені хірургічні підходи дали змогу скоротити терміни лікування, знизити частку рецидивів у 2,5 раза й досягти п'ятнадцятирічної виживаності 98,9% у групі дітей, постраждалих унаслідок радіаційного впливу.

Необхідно наголосити, що впровадження зазначених методів лікування стало можливим завдяки спільній комплексній роботі науковців та експериментаторів із багатьох інститутів НАМН України: ДУ «Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О.О. Шалімова», Національного Інституту раку, Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Інституту ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України, Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Успішно розвивається напрям мінімально інвазивної та ендоскопічної хірургії, що сприяло розробленню власної методики операцій на щитоподібній залозі з використанням вітчизняного апарату Патонмед ЕКВЗ 300. Методика, яка підтверджена патентами наших співробітників, принципово відрізняється тим, що всю операцію можна виконувати без використання шовного матеріалу й практично на «сухому» операційному полі.

Застосування височастотної електрозварювальної технології в ендокринній хірургії дає змогу значно знижувати об'єм інтраопераційних крововтрат, зменшити тривалість хірургічних втручань, уникнути розвитку

інтра- та післяопераційних ускладнень, забезпечити надійну онкологічну радикальність, знизити травматичність втручань і покращити післяопераційну реабілітацію пацієнтів.

Такі умови, у свою чергу, дозволяють надійно візуалізувати поворотний гортанний нерв і парашитоподібні залози й надійніше зберегти їхню цілісність і кровопостачання. Крім того, використання запропонованого підходу дало змогу скоротити довжину шкірного розрізу (в середньому до 4 см) при збереженні адекватного доступу до всіх відділів щитоподібної залози. Розвиток операційних технологій, удосконалення хірургічних інструментів дало можливість упроваджувати в практику мінімально неінвазивні доступи невеликого розміру, так звані «плаваючі» доступи. За цією методикою вже прооперовано сотні пацієнтів, її ефективність доведена цілеспрямованими дослідженнями, відеоматеріали неодноразово демонструвалися на ендокринологічних та хірургічних конференціях.

Упровадження операційних технологій із мінімальною інвазивністю і травматичністю — ендоскопічної відеоасистуючої техніки й гармонійного ультразвукового скальпеля, збільшувальної оптики — дає змогу зменшити кількість ускладнень, скоротити термін перебування пацієнта в стаціонарі, зменшити його больові відчуття, зробити операції на щитоподібній залозі безпечнішими та економічно дешевшими. Застосування зазначених операційних втручань у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» дало змогу зменшити кількість хірургічних ускладнень та больових відчуттів пацієнта, вдвічі скоротити термін його перебування в стаціонарі.

Останнім часом співробітники нашої клініки опанували ендоскопічні операції на щитоподібній залозі. На сьогодні у нас виконано дві ендоскопічні операції на щитоподібній залозі з аксиларно-мамарного доступу. Дві такі операції в 2012 році в Києві виконав німецький хірург Мартін Штрік, після чого

аналогічні втручання, як нам відомо, у Києві більше не виконували. Нам не відомі подібні втручання в інших ендокринологічних центрах, за винятком одного повідомлення обласної клінічної лікарні м. Луганська в 2014 році. Можна стверджувати, що майбутнє однозначно за ендоскопічними методиками, які дають змогу мінімізувати доступ й забезпечити найкращий косметичний та реабілітаційний ефекти.

Хірургія парашитоподібних залоз. В останні десятиліття збільшується кількість хвороб, пов'язаних із порушенням обміну кальцію, з-поміж яких велика частка належить патології парашитоподібних залоз при їхньому пухлинному або гіперпластичному ураженні. В Україні наразі відсутня своєчасна діагностика ранніх стадій цього захворювання. Поширеність первинного гіперпаратиреозу в популяції становить 0,1-0,4%, а захворюваність сягає 90 нових випадків на 100 тис. населення на рік. З огляду на частоту первинного гіперпаратиреозу, наближену до мінімальної, згідно з даними літературних джерел в Україні налічується близько 200-250 тис. хворих із цим захворюванням і їх кількість продовжує зростати.

Для вирішення в Україні проблеми первинного гіперпаратиреозу необхідне проведення скринінгу за кальцієм, насамперед серед хворих груп ризику, яких найчастіше безуспішно лікують не за профілем в урологічних, гастроентерологічних, ревматологічних, терапевтичних, психіатричних стаціонарних відділах.

Головними особливостями паратиреоїдних операцій при найчастішій хірургічній патології парашитоподібних залоз — гормонально активній аденомі (варіант первинного гіперпаратиреозу) є точна передопераційна топічна діагностика (паратиреоцинтиграфія 99Тс-МІВІ (технецій, мічений мета-йод-бензил-ізонітрілом), мультиспіральна комп'ютерна томографія із контрастуванням і магнітно-резонансна томографія). Сканування 99Тс-МІВІ дає змогу точно діагностувати аденому парашитоподібної залози навіть за її атипичного розташування. Метод має більшу діагностичну цінність навіть порівняно з комп'ютерною томографією і ядерно-магнітним резонансом.

Перспективним напрямом є виконання малоінвазивної та відеоендоскопічної паратиреоїдектомії, що дає змогу використовувати мінімальні розрізи над зоною локалізації аденоми. Завдяки точній сучасній діагностиці та інтраопераційній оцінці градієнта паратгормона для верифікації солідарності аденоми й повноти її видалення дедалі рідше використовують традиційну широку цервікотомію для дослідження всіх зон локалізації парашитоподібних залоз. Сучасні методи дозволяють не тільки поліпшити результати хірургічного лікування, а й діагностувати більшість аденом парашитоподібних залоз іще на передклінічній стадії.

Алотрансплантація парашитоподібних залоз. Профілактика й хірургічне лікування післяопераційного гіпаратиреозу — основні напрями ендокринної хірургії. У цьому аспекті найпоширенішими є методи трансплантації парашитоподібних залоз при операціях на щиті, а серед них — аутоотрансплантація «свіжої» парашитоподібної залози при її випадковому видаленні під час тиреоїдних операцій.

Складним залишається питання компенсації гормональної недостатності багатьох залоз внутрішньої секреції. Однією з пріоритетних розробок є клітинна терапія паратиреоїдною недостатності за допомогою методу мікроінкапсулювання паратиреоцитів у напівпроникні альгінатні мікрокапсули. При застосуванні цього методу досягається контрольована доставка і довготривалий вихід терапевтичних речовин, минаючи небажану імунну відповідь реципієнта та використання імунодепресантів. Наразі виконують передклінічні випробування спільно з відділом фундаментальної ендокринології Інституту.

Хірургія гіпофізарно-надниркової системи. Проблема лікування пухлин гіпофіза та хвороби Іценко-Кушинга все ще залишається актуальною для охорони здоров'я населення України. За останні 20 років більш ніж удвічі зросла кількість діагностованих аденом гіпофіза. Прогресивно зростає кількість нововиявлених випадків хвороби Іценко-Кушинга, що становить 3,9 випадку на рік на 1 млн населення.

Найбільш визнаною у світі і, на жаль, не на належному рівні розвитку в Україні є патогенетична терапія аденом гіпофіза та хвороби Іценко-Кушинга, що ґрунтується на трансфеноїдальному видаленні пухлин хіазмально-селлярної локалізації із застосуванням ендоскопічного контролю. У цьому напрямі ми працюємо спільно з нейрохірургами, доповнюючи лікування використанням інгібіторів стероїдогенезу та у разі автономії коркового шару надниркових залоз — адреналектомії. Перспективним методом лікування хвороби Іценко-Кушинга можна вважати селективне опромінення гіпофіза протонним пучком. Українською залишається проблема лікарського забезпечення глюкокортикоїдами пацієнтів із хронічною наднирковою недостатністю.

Один із провідних напрямів в ендокринній хірургії — лікування пухлин надниркових залоз. В останні роки спостерігається зростання інтересу до цієї проблеми у зв'язку з упровадженням у практику нових методів візуалізуючої діагностики, що дає змогу виявляти безсимптомні аденоми невеликих розмірів. Маємо дослідження, які підтверджують, що аденоми наднирників до 1-2 см можна виявити в 1% населення. За даними Bertil Hamberger (2001), майже 1% населення мають пухлини наднирників розмірами 1 см або більше. Згідно з даними нашої клініки за останні роки кількість операцій, виконаних із приводу пухлин надниркових залоз, зросла в 2,6 раза, що за загальною кількістю перевищує всі клініки України.

Наразі практично всі ендокринологічні клініки України мають можливість оцінити наявність або відсутність гормональної активності виявлених аденом наднирників. Стало доступним дослідження адреналектомічного гормону, кортизолу, альдостерону, реніну, метанефринів, катехоламінів.

Одним із важливих питань ендокринної хірургії є цілеспрямоване проведення гормонального скринінгу серед осіб, які страждають на гіпертонічну



Ультразвукова і цитологічна діагностика пухлин щитоподібної залози



Продовження на стор. 32.

М.Д. Тронько, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, д.мед.н., професор, **А.Є. Коваленко**, д.мед.н., професор, **А.М. Кваченюк**, д.мед.н., **М.Ю. Болгов**, д.мед.н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Школа ендокринної хірургії України

Продовження. Початок на стор. 30.

хворобу. Залишається нез'ясованим питання своєчасної діагностики первинного альдостеронізму та пухлин хромафінної тканини. Відомо, що первинний альдостеронізм спричиняє 1% усіх випадків артеріальної гіпертонії, а в 1/3 хворих на феохромоцитому не було змоги за життя встановити правильний діагноз.

Розвиток хірургії надниркових залоз, точна топічна діагностика пухлин, оцінка ризику їхньої злоякісності та клінічної значущості стали можливими завдяки доступності гормональної діагностики й нової візуалізуючої рентген-радіологічної техніки. Останніми роками добре зарекомендувала себе мультиспіральна комп'ютерна томографія. Високоточна рентген-радіологічна топічна діагностика пухлин ендокринних органів допомагає оцінити онкологічний ризик, визначити показання до оперативного лікування або можливості спостереження і за необхідності вибрати правильний операційний доступ.

Дискусійним питанням залишається вибір показань до хірургічного лікування «німих» пухлин надниркових залоз. Більшість авторів наполягають на оперативному лікуванні гормонально неактивних пухлин розмірами більш як 3 см. Пухлини менших розмірів підлягають динамічному спостереженню. Однак така тактика не є виправданою для виявлення злоякісних пухлин на ранніх стадіях. Пункційна біопсія невеликих пухлин надниркових залоз наразі перебуває на стадії розробки.

Окремою проблемою є вибір оперативного доступу під час виконання адреналектомії. Перспективним є впровадження методів малоінвазивної хірургії – відеоендоскопічної адреналектомії. Впровадження ендоскопічної техніки дало змогу перейти на такий метод під час виконання переважної більшості операцій при пухлинах надниркових залоз. Максимальний розмір ендоскопічно видаленої пухлини в клініці нашого Інституту становить 10 см.

Фактично тільки однозначно злоякісні пухлини, пухлини великих розмірів і відкриті операції на органах черевної порожнини є наразі протипоказаннями до застосування ендоскопічного підходу в нашій клініці, як, власне, і у провідних ендокринологічних центрах світу.

У клініці розроблено метод виконання високочастотної електрозварювальної техніки під час виконання відкритих та ендоскопічних адреналектомій. Під час їх виконання вищезгадана технологія дає змогу значно зменшити інтраопераційну крововтрату із м'язів

паранефральної клітковини, скоротити тривалість доступу та спростити мобілізацію надниркової залози. Надійний гемостаз поліпшує диференціацію центральної та додаткової вени надниркової залози в операційній рані. При злоякісних пухлинах надниркових залоз електрозварювальна технологія підвищує аблястичність операції та забезпечує адекватну онкологічну радикальність. У разі інвазії пухлини надниркової залози в печінку, підшлункову залозу або селезінку з'являється можливість проведення необхідних об'ємів резекції цих органів без ризику інтенсивних кровотеч.

Фахівці відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» надають високу кваліфіковану допомогу хворим із патологією залоз внутрішньої секреції з усіх регіонів України. Щороку тут виконують понад 1400 складних операцій.

У відділі проводять передопераційну підготовку хворих із тяжкою супутньою соматичною патологією і перший етап реабілітації хворих після хірургічного лікування. Унікальне поєднання ендокринологічної, лабораторної та хірургічних служб дає змогу максимально повно здійснювати передопераційне обстеження пацієнта, виконувати високотехнологічні операції з використанням сучасної апаратури, здійснювати адекватну гормональну реабілітацію з ретельним індивідуальним підбором замісної терапії в післяопераційному періоді.

Хірургічні втручання виконують висококваліфіковані фахівці, які стажувалися в провідних клініках США, Німеччини, Франції, Японії. Сучасна матеріально-технічна база відділення анестезіології та реанімації забезпечує надання спеціалізованої медичної допомоги всім пацієнтам із невідкладною ендокринною патологією. Досвідчені лікарі-анестезіологи проводять анестезію хворим із гормонально активними пухлинами, із захворюваннями щитоподібної та паращитоподібних залоз, із цукровим діабетом та іншими ендокринними захворюваннями. Збереження у відділі високих стандартів безпеки анестезії підтримують завдяки стратифікації ризику ускладнень у періопераційному періоді, контролю і ретельній підготовці пацієнтів, спрямованій на компенсацію гомеостазу та функціонування життєво важливих систем організму на тлі ендокринопатій.

Упродовж багатьох років триває впровадження нових, наукоємних, високо-ефективних діагностичних та лікувальних технологій. Розробки співробітників відділу хірургії ендокринних залоз внесли нові уявлення про патогенез складних розладів при різних захворюваннях надниркових залоз, хвороби

Іценко-Кушинга, щитоподібної і паращитоподібних залоз, дали змогу розробити й упровадити в клінічну практику алгоритмізовані діагностичні й лікувальні комплекси, найбільш доцільні та найбільш шадні операційні доступи й нові хірургічні технології.

Завдяки власним розробкам і накопиченому досвіду колектив відділу хірургії ендокринних залоз упровадив у практику охорони здоров'я України чимало нових методів діагностики та лікування різних захворювань залоз внутрішньої секреції. Пріоритет цих розробок підтверджено понад 900 опублікованими науковими роботами, 38 патентами, 7 монографіями.

Упродовж багатьох років відділ хірургії залоз внутрішньої секреції є науково-методичним центром спеціалізації та підготовки хірургів-ендокринологів усіх регіонів України, підтримує науково-практичні зв'язки з авторитетними клініками Франції, Німеччини, Росії, Японії. Співробітники відділу є дійсними членами Асоціації ендокринологів України, Європейської асоціації ендокринних хірургів (ESES), Всесвітньої асоціації хірургів (WSA).

У ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з 1996 року створено й функціонує електронний реєстр пацієнтів у режимі реального часу. Наразі він охоплює всі клінічні підрозділи клініки та поліклініки, починаючи з реєстратури, й налічує майже 250 тис. пацієнтів. Подібні за обсягом і тривалістю електронні реєстри в ендокринологічних центрах України відсутні, що дозволяє нам вважати його унікальним. На основі даних цього реєстру виконано численні наукові дослідження і захищено кандидатські та докторські дисертації. Так, на великому клінічному матеріалі спостереження за пацієнтами встановлено ймовірність зникнення вузлових утворень щитоподібної залози, яка становила на 20 тис. випадків 0,18%. Відомо, що зникнення вогнищевих утворень щитоподібної залози вважається надзвичайно рідкісним явищем, проте тільки на основі аналізу великої кількості даних можна отримати об'єктивне цифрове вираження цього факту. За безпосереднього використання електронного реєстру отримано відсотки виявлення у віддаленому періоді злоякісності в первинно доброякісних, за даними пункційної біопсії, утвореннях. Через 10 років злоякісність становитиме 2,9% від усіх спостережуваних. Серед оперованих пацієнтів цієї групи карциноми щитоподібної залози були виявлені в 10% випадків. Це також загально відомі факти, однак тільки на основі електронного реєстру їх змогли точно визначити для когорти жителів України, що особливо важливо при врахуванні чинника впливу Чорнобильської катастрофи 1986 року.

Широке впровадження в клінічну практику інформаційних комп'ютерних технологій, електронних реєстрів дає змогу оптимізувати лікувально-діагностичний процес в ендокринній хірургії.



Розроблено методику тиреоїдектомії з використанням вітчизняного апарату високочастотної електрохірургії Патонмед ЕКВЗ-300 без застосування лігатур

Ендокринна хірургія – це нова галузь клінічної ендокринології, що розвивається і допомагає розширити можливості надання медичної допомоги пацієнтам із захворюваннями залоз внутрішньої секреції, має соціальну значущість і надзвичайно важлива під час нинішнього реформування охорони здоров'я України.

Наш Інститут є головною установою професійної Асоціації ендокринологів України. Сьогодні в системі ендокринологічної допомоги населенню України працює понад дві тисячі лікарів-ендокринологів. Приємно наголосити, що навіть у нелегких умовах сьогодення наша ендокринологічна громада докладає всіх зусиль, аби не знизити обсягів та якості надання медичної допомоги, розробляє та впроваджує нові ефективні засоби лікування і профілактики захворювань. Завдання збереження та зміцнення здоров'я населення здатні вирішити тільки кваліфіковані фахівці своєї справи, віддані медицині люди. Лікар-ендокринолог завжди відіграватиме важливу роль у нашому суспільстві, буде необхідним у зв'язку зі збільшенням ендокринної патології, впливом Чорнобильської катастрофи, старінням населення України тощо.

Незважаючи на труднощі нашого часу, основним завданням залишається збереження академічної школи ендокринної хірургії в Україні, що забезпечує координацію підготовки та сертифікацію хірургів-ендокринологів.

Відрядно, що поступово відбувається централізація основних видів хірургічної допомоги пацієнтам із захворюваннями залоз внутрішньої секреції. Більшість операцій виконують у спеціалізованих відділеннях ендокринної хірургії, оснащених належною лабораторною, функціонально-діагностичною, оперативною базою.

Залишається актуальною проблема оцінки якості хірургічної допомоги населенню. Важливим є завдання визначення показань до хірургічного лікування ендокринних захворювань і стандартизація операцій в ендокринній хірургії.

Необхідно пришвидшити впровадження в клінічну практику діагностичних протоколів, стандартів лікування, що ґрунтуються на принципах доказової медицини, забезпечити створення на державному рівні нормативно-правової та економічної бази розвитку науково-практичних напрямів хірургічної допомоги пацієнтам із захворюваннями залоз внутрішньої секреції.

Насамкінець необхідно зазначити, що на сьогодні вітчизняна хірургічна ендокринологія визначилася як самостійна наукова галузь, що має власну історію, традиції та перспективи. Хірургічні методи лікування захворювань залоз внутрішньої секреції наразі посіли належне місце в терапії ендокринних захворювань. Безумовно, що науковий і технічний прогрес, подальший розвиток ендокринної хірургії сприятимуть досягненню нових перспективних результатів.



Ендоскопічні операції на щитоподібній залозі з аксиллярно-мамарного доступу

Школа ендокринолога — передовий вітчизняний досвід у лікуванні метаболічних розладів

Цьогоріч продовження науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога» розпочалось 23 лютого у м. Києві. У ньому взяли участь провідні ендокринологи України та фахівці з суміжних спеціальностей. Традиційно цей науковий форум мав мультидисциплінарний характер. Лекції та практичні семінари (так звані воркшопи) торкнулися важливих питань діагностики та лікування ожиріння та метаболічного синдрому, дієтотерапії метаболічних розладів, цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень, захворювань щитоподібної залози, надниркових залоз тощо. З частиною доповідей ми пропонуємо ознайомитись нашим читачам.

Керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор Любов Костянтинівна Соколова присвятила свою доповідь новим принципам лікування хворих ЦД високого серцево-судинного ризику.



Про зв'язок між гіперглікемією і серцево-судинними захворюваннями відомо давно. У пацієнтів з ЦД 2 типу ризик розвитку серйозних кардіальних подій приблизно вдвічі вищий, ніж у пацієнтів без діабету. Крім того, у хворих на діабет набагато більший ризик розвитку серцевої недостатності і дисфункції лівого шлуночка порівняно з особами без діабету. З огляду на тісний взаємозв'язок між порушенням вуглеводного обміну і розвитком серцево-судинних захворювань, лікування пацієнтів з діабетом має включати цукрознижувальні препарати в поєднанні з ліпідзнижувальною та антигіпертензивною терапією.

Відповідно до сучасних рекомендацій препаратом першого вибору в лікуванні ЦД 2 типу є метформін, який знижує інсулінорезистентність і покращує чутливість тканин до інсуліну. В останні роки були вивчені інші сприятливі ефекти цього препарату. Зокрема, було показано, що метформін позитивно впливає на ліпідний обмін, прискорює фібриноліз і знижує концентрацію фібриногену, має протипухлинну дію. Препарат здатний підвищувати експресію рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 в клітинах підшлункової залози.

Традиційно застосування метформіну обмежується при нирковій та серцевій недостатності. Проте покази до застосування препарату у цієї категорії пацієнтів останнім часом розширюються.

Так, за даними S.P. Romero (2011), метформін зменшує рівень захворюваності та смертності у пацієнтів з ЦД 2 типу та серцевою недостатністю. Згідно з положеннями оновлених рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) у пацієнтів з серцевою недостатністю та збереженою фракцією викиду метформін є безпечним і може бути препаратом вибору.

За результатами когортного дослідження у пацієнтів зі зниженою функцією нирок (зі швидкістю клубочкової фільтрації 30-45 мл/хв/1,73 м²) терапія метформіном не призводила до підвищення ризику серцево-судинних захворювань, загальної смертності, ацидозу і тяжких інфекцій, а переваги метформіну переважали над можливими ризиками (N. Ekstrom, 2012).

Відповідно до сучасних рекомендацій на другій лінії терапії ЦД 2 типу можна призначити будь-який цукрознижувальний препарат, включаючи інсулін. У більшості випадків лікарі призначають інсулін пацієнтам з ЦД 2 типу тільки при вираженій декомпенсації захворювання, що не піддається корекції 2-3 пероральними цукрознижувальними препаратами. Це зумовлено страхом гіпоглікемій і необхідністю обтяжливого для пацієнта ін'єкційного введення.

У той же час сучасні інсуліни дозволяють істотно знизити ризик гіпоглікемій. Наприклад, новий інсулін гларгін (препарат Тожео) характеризується більш плавним вивільненням з депо, забезпечуючи високу схожість з фізіологічною базальною секрецією інсуліну.

Терапія інсуліном при ЦД 2 типу асоціюється з численними перевагами: відновленням функції бета-клітин, забезпечення довгострокового глікемічного контролю, зниження частоти мікросудинних ускладнень тощо.

Обов'язково слід коригувати артеріальний тиск до цільових показників 140/90 мм рт. ст. (антигіпертензивні препарати, обмеження споживання солі, фізичні навантаження). При неефективності монотерапії високу ефективність демонструє комбінація інгібітора АПФ з сечогінним препаратом.

Дуже важливим моментом лікування є корекція вмісту ліпідів крові за допомогою статинів. Згідно з оновленими рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) та Європейського товариства з вивчення атеросклерозу (EAS, 2016) всі пацієнти з ЦД 2 типу без додаткових факторів ризику повинні отримувати статини в середніх дозах. Цільовий рівень ліпопротеїдів низької щільності має становити 2,6 ммоль/л.

Статини у високих дозах повинні отримувати пацієнти з ЦД 2 типу і кардіоваскулярними захворюваннями або хронічною хворобою нирок, пацієнти з ЦД 2 типу без кардіоваскулярних захворювань старше 40 років за наявності одного і більше факторів серцево-судинного ризику або ураженням органів-мішеней. Цільовий рівень ліпопротеїдів низької щільності повинен бути меншим 1,8 ммоль/л. За неможливості досягти цього показника їх концентрація має знизитись хоча б вдвічі від вихідного рівня.

Хворі високого кардіоваскулярного ризику, яким була проведена ревазуляризація, повинні обов'язково отримувати протягом року подвійну антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилова кислота в комбінації з клопидогрелем/тікагрелором).

Для поліпшення стану ендотелію доцільно призначати донатори оксиду азоту. З метою профілактики мікросудинних ускладнень можна застосовувати жиророзчинні форми вітаміну В₁. Зокрема було показано, що терапія тіаміном в дозі 300 мг/добу призводить до регресу секреції альбуміну з сечею у пацієнтів з ЦД 2 типу та мікроальбумінурією.

Завідувач науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук Валерія Леонідівна Орленко розповіла про проблему ожиріння у практиці лікаря-ендокринолога. Згідно з визначенням Американської асоціації метаболічних та бариатричних хірургів ожиріння — це хронічне рецидивуюче багатфакторне нейроповедінкове захворювання, при якому збільшення кількості жиру в організмі сприяє дисфункції жирової тканини та біомеханічному впливу жирової тканини на оточуючі тканини з розвитком метаболічних та психосоціальних наслідків для здоров'я.



Доведено, що у осіб з ожирінням низька очікувана тривалість життя, вищий ризик розвитку ЦД 2 типу, серцево-судинних захворювань, тромбозу глибоких вен, депресії, патології опорно-рухового апарату та онкологічних захворювань. У людей з ожирінням часто занижена самооцінка та менші можливості працевлаштування.

У 90-95% випадків ожиріння є первинним (екзогенно-конституціональним), що зумовлено переїданням та гіподинамією. Вторинне ожиріння може бути пов'язане з генетичними дефектами, ендокринною патологією, нейрогенними порушеннями, психічними розладами, прийомом лікарських засобів.

Серед нейрогенних причин ожиріння найбільш частим є гіпоталамічний (діенцефальний) механізм ожиріння, що розвивається внаслідок пошкодження

нейронів ядер гіпоталамуса. При цьому відбувається стимуляція синтезу та секреції нейропептиду Y та/або зниження чутливості до факторів, що інгібують синтез нейропептиду Y. Крім того, відбувається підвищення синтезу нейромедіаторів, що беруть участь у формуванні відчуття голоду.

До основних ендокринних механізмів ожиріння відносять лептиновий (абсолютна чи відносна лептинова недостатність, що супроводжується підвищенням апетиту та надлишковим споживанням їжі), гіпотиреоїдний (недостатність тиреоїдних гормонів зі зниженням енергозатрат організму), наднирковий (як ефект надлишку глюкокортикоїдів), інсуліновий (збільшення кількості та/або гіперсенситизація рецепторів інсуліну, що супроводжується активацією літогенезу в адипоцитах) пролактиновий (синдром гіперпролактинемії) та порушення синтезу статевих гормонів.

Тому для диференційної діагностики вторинного ожиріння рекомендується визначити:

- рівень гормонів щитоподібної залози;
- показники вуглеводного обміну (глюкоза, HbA1c, інсулін, індекс НОМА);
- рівень статевих гормонів (дегідроепіандростерон-сульфат, лютеїнізуючий гормон, загальний тестостерон, фолікулоstimулюючий гормон, естрадіол);
- пролактин;
- кортизол.

Необхідно пам'ятати і про ятрогенні варіанти ожиріння, викликані прийомом лікарських засобів. Найчастіше ожиріння розвивається на тлі прийому деяких бета-блокаторів (пропранолол, атенолол, метопролол), дигідропіридинних блокаторів кальцевих каналів (ніфедипін, амлодипін, фелодипін), інсуліну, препаратів сульфонілсечовини, тіазолідиніонів, меглітинідів, деяких трициклічних антидепресантів (амітриптілін, доксерін, іпрамін), деяких селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (пароксетин).

Стратегія зниження ваги та її подальшої підтримки включає немедикаментозну терапію (дієтотерапія, фізична активність, поведінкова терапія), фармакотерапію та хірургічні втручання, направлені на зниження ваги у разі неефективності консервативного лікування або вираженого ожиріння (ІМТ >40 кг/м² за відсутності супутніх захворювань, ІМТ >35 кг/м² за наявності тяжких супутніх захворювань).

Починати лікування ожиріння рекомендується з немедикаментозних методів. Якщо протягом 3 міс зниження ваги становить понад 5%, немедикаментозне лікування варто продовжувати. Якщо за вказаний проміжок часу маса тіла знизилась менше ніж на 5%, рекомендується додати медикаментозні засоби. У разі зниження ваги в наступні 3 міс більше ніж на 5% фармакотерапію можна відмінити.

На сьогодні для лікування ожиріння в Україні дозволено застосовувати орлістат. Препарати, що містять сібутрамін, заборонені до використання. Також можна в невеликих дозах застосовувати інгібітор зворотного захоплення серотоніну — флуоксетин, що має властивість пригнічувати апетит.

Про особливості дієтотерапії ендокринологічних хворих розповів головний спеціаліст МОЗ України з дієтології, кандидат медичних наук Олег Віталійович Швець.



Здорове харчування допомагає зберігати здоров'я та утримувати низький ризик небезпечних захворювань, зокрема таких, як діабет, ожиріння, серцево-судинна патологія, хвороби щитоподібної залози, рак. Крім того, дієтотерапія є незамінним компонентом у лікуванні перелічених патологічних станів.

Рекомендації щодо харчування для пацієнтів повинні враховувати поточний нутритивний статус хворого, його звичний раціон харчування, особливості перебігу наявного захворювання,

Продовження на стор. 38.

Школа ендокринолога — передовий вітчизняний досвід у лікуванні метаболічних розладів

Продовження. Початок на стор. 37.

а також повинні мати доведену ефективність відповідно до принципів доказової медицини. Важливо, щоб запропоновані пацієнту індивідуальні рекомендації були зрозумілими та нескладними у виконанні. Виключення харчових продуктів і страв має бути обґрунтованим.

Дієтотерапія має велике значення у лікуванні метаболічного синдрому (МС), який призводить до формування інсулінорезистентності з подальшим розвитком ЦД 2 типу. Крім того, у пацієнтів з МС часто відмічається наявність неалкогольної жирової хвороби печінки. До основних причин розвитку МС відносять спадковість, гіперкалорійну дієту з переважним вживанням технологічно обробленої їжі з високим вмістом цукру, солі і жиру, включаючи трансжири, порушення кишкової мікробіоти (зменшення розмаїття мікроорганізмів, загальної кількості бактерій та частки Bacteroidetes), низьку фізичну активність тощо.

Індивідуальна профілактика МС та ЦД ґрунтується на споживанні адекватного калоражу в поєднанні з високою фізичною активністю, обмеженням вживання обробленої їжі та збільшенням споживання натуральних продуктів. Для визначення енергетичної адекватності дієти можна застосовувати регулярне зважування.

Відповідно до останніх рекомендацій ВООЗ щодо здорового харчування для попередження набору ваги необхідно обмежити загальну частку жирів <30% від загальної кількості калорій. Доцільно віддавати перевагу ненасиченим жирам та повністю виключити споживання технологічних трансжирів. Слід обмежити частку простих вуглеводів <10% від загальної калорійності раціону харчування. Для попередження розвитку артеріальної гіпертензії вкрай важливо зменшити споживання солі ≤5 г/день.

Зменшити споживання їжі допомагають зміни харчових звичок. Зокрема, це зменшення швидкості вживання їжі (основний прийом їжі має тривати 20-30 хв), прийом їжі тільки у спеціально призначених для цього місцях, вживання їжі разом з іншими членами сім'ї. Якщо їжа вживається за переглядом телепрограм чи під час заняття іншими справами, людина не помічає, скільки та чого вона з'їла. Перед та під час їди рекомендується вживання рідини у вигляді води або безкалорійних напоїв.

У хворих з МС досить часто виявляють неалкогольну жирову хворобу печінки. Тому дієтотерапію у пацієнтів з МС доцільно доповнювати препаратами есенціальних фосфоліпідів, що сприяють відновленню структур та функцій мембран гепатоцитів.

Керівник Інсульного центру клініки «Оберіг» (м. Київ), кандидат медичних наук, доцент Юрій Володимирович Фломін розкрив основні підходи до ведення пацієнтів з діабетичною полінейропатією (ДПН).



Доповідач нагадав, що ДПН є найбільш частим ускладненням ЦД, що зустрічається у 45-60% хворих з цією патологією. Нерідко ДПН зустрічається на стадії предіабету, а приблизно у 10% пацієнтів є першим клінічним проявом ЦД 2 типу. Неврологічні порушення та зумовлені ними функціональні обмеження (парестезії, біль, хиткість, падіння, порушення сну, обмеження фізичної активності) суттєво порушують якість життя пацієнтів.

До факторів ризику розвитку ДПН відносять поганий глікемічний контроль, давність діабету, високий зріст пацієнта, куріння, артеріальну гіпертензію, підвищений рівень холестерину та зловживання алкоголем.

Оскільки приблизно у половини хворих ДПН має безсимптомний перебіг, а скарги на біль та парестезії виникають переважно на її пізніх стадіях, у всіх пацієнтів з діабетом необхідно проводити активний скринінг цього ускладнення. Всі пацієнти повинні пройти скринінг на ДПН через 5 років після встановлення діагнозу ЦД 1 типу та на момент встановлення діагнозу ЦД 2 типу. В подальшому скринінг проводять щорічно. Обов'язково має бути проведена оцінка больової/температурної чутливості (оцінка стану

тонких нервових волокон) та вібраційної чутливості при 128 Гц (оцінка стану товстих нервових волокон) та тактильної чутливості за допомогою 10-грамового монофіламенту.

За відсутності вібраційної чутливості на великому пальці стопи чи відчуття тиску монофіламенту суттєво зростає ризик розвитку виразки стопи. Тому такі пацієнти крім адекватної терапії мають бути поінформовані про особливості догляду за стопами, а також перебувати під наглядом подолога. Якщо ДПН має швидкопрогресуючий перебіг або переважають моторні порушення, хворого слід направити на консультацію до невролога.

Слід пам'ятати, що причиною розвитку периферичної нейропатії є не лише діабет. У 10-26% пацієнтів з ЦД виявляють кілька причин нейропатії. Наприклад, нейропатія може зустрічатися при гіпотиреозі, хронічній нирковій недостатності, що супроводжується розвитком анемії, ВІЛ-інфекції, гепатитах В та С, хворобі Лайма, дефіциті вітамінів групи В (В₁, В₆, В₁₂), інтоксикаціях (алкоголь, отрути, ртуть, миш'як) системних та несистемних васкулітах та ін.

Тому пацієнтам з вперше виявленою нейропатією крім показників вуглеводного обміну (рівень глікованого гемоглобіну, глюкоза натще, тест на толерантність до глюкози) рекомендовано виконати розгорнутий клінічний аналіз крові, розширений метаболічний профіль, включаючи показники електролітів, рівень тиреотропного гормону та вільного Т₄, концентрацію вітаміна В₁₂ та фолату.

Лікування ДПН передбачає адекватний контроль основного захворювання, проведення адекватної патогенетичної та симптоматичної терапії, профілактику вторинних ускладнень.

З метою усунення невропатичного больового синдрому рекомендується застосовувати такі препарати, як прегабалін, габапентин, амітриптилін. Їх починають призначати з невеликої дози та повільно титрують до досягнення терапевтичного ефекту. Оцінку ефективності знеболення проводять через 6-8 тижнів від початку лікування. Рекомендується застосовувати і місцеві засоби — капсаїцин, лідокаїн.

На сьогодні єдиним варіантом патогенетичного лікування ДПН з доведеною ефективністю в клінічних дослідженнях є антиоксидант α-ліпоєва кислота. Це такі відомі дослідження, як ALADIN I, ALADIN II, SYDNEY, SYDNEY II, DEKAN, NATHAN I, NATHAN II тощо, в яких тривала терапія α-ліпоєвою кислотою забезпечувала зниження вираженості симптомів ДПН та неврологічного дефіциту.

Переконались в ефективності α-ліпоєвої кислоти в лікуванні ДПН дало змогу вітчизняне дослідження START, у якому взяли участь 1511 пацієнтів з діабетом та ДПН. Препарат α-ліпоєвої кислоти (у цьому випадку Берлітрон) призначався за наступною схемою: протягом перших 10-15 днів по 600 мг/добу в розведенні 200 мл 0,9% хлориду натрію внутрішньовенно крапельно за 30-45 хвилин. В подальшому пацієнтів переводили на пероральний прийом препарату протягом 2-2,5 міс. При вказаному курсі лікування α-ліпоєва кислота забезпечувала зменшення вираженості симптомів нейропатії (по шкалам NSS та TSS) приблизно на 75%.

Кандидат медичних наук Юлія Богуславівна Бельчіна ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» в своїй лекції надала сучасні критерії діагностики гестаційного ЦД (ГЦД) і розповіла про основні підходи до лікування діабету у вагітних жінок.



Доповідач зазначила, що порушення вуглеводного обміну в організмі вагітної чинить негативну дію на плід. Відомо, що гіперглікемія матері призводить до розвитку гіперінсулінемії плода (збільшення його ваги), синдрому передчасного внутрішньоутробного розвитку та діабетичної фетопатії (багатоводдя, набряк тканин, органомегалія), що є основною причиною перинатальних втрат у жінок з ГЦД.

ЦД представляє небезпеку і для вагітної жінки. У разі діабету під час вагітності зростає ризик розвитку гіпоглікемії та кетоацидозу, підвищується частота ускладнень вагітності та відбувається швидке прогресування судинних ускладнень (ретинопатії, нефропатії, ішемічної хвороби серця).

Виділяють кілька варіантів порушення вуглеводного обміну у вагітних — діабет 1 чи 2 типу, що передували вагітності, або ГЦД. Під терміном «ГЦД» розуміють діабет будь-якої етіології або порушення толерантності до глюкози, що вперше виникли або вперше були виявлені під час вагітності. ГЦД діагностують у 2-14% вагітних і частіше це захворювання розвивається у другій половині вагітності. Верифікація діагнозу ГЦД не залежить від ступеня підвищення рівня глюкози крові, потреби в інсулінотерапії та можливої нормалізації глікемії після пологів. Навіть якщо в післяпологовому періоді всі параметри вуглеводного обміну повернулись до норми, підвищений ризик розвитку діабету в майбутньому зберігається. Більш ніж у 34% жінок, що мають в анамнезі ГЦД, захворювання розвивається протягом 10 років після вагітності і у 50% жінок — через 15 років після вагітності.

Діагноз ГЦД встановлюють на основі результатів скринінг-тесту з навантаженням 75 г глюкози (більше відомого як пероральний глюкозотолерантний тест) в період 24-28 тиж вагітності. Якщо ГЦД мав місце при попередній вагітності, рекомендований час проведення скринінгу — 16-18 тиж вагітності.

Окрім того, виділяють низку факторів, за наявності яких ризик розвитку ГЦД підвищується. Сюди відносять:

- вік (старше 25-35 років);
- ожиріння (>80/90 кг або >120/115% від ідеальної ваги) до вагітності;
- ЦД у родичів першого ступеня споріднення;
- ГЦД в анамнезі;
- підвищення рівня глюкози крові протягом доби або вранці натще під час вагітності;
- глюкозурія у вранішній порції сечі два та більше разів під час вагітності;
- макросомія плода під час наявної вагітності або в анамнезі;
- народження дітей з масою тіла 4000-4500 г;
- мертвородження в анамнезі;
- народження дітей з вродженими вадами розвитку в анамнезі.

За наявності більше двох з перерахованих факторів ризик розвитку ГЦД є високим. В такому випадку пероральний глюкозотолерантний тест з 75 г глюкози рекомендується проводити відразу при виявленні гестації та на 24-28-му тижні вагітності. Жінкам з середнім (1-2 фактори) та низьким (без факторів) ризиком ГЦД пероральний глюкозотолерантний тест з 75 г глюкози проводять на 24-28-му тижні гестації.

Згідно з наказом МОЗ України від 15.12.2003 № 582 показом до негайного обстеження на ГЦД (крім наявності кількох факторів ризику) є глікемія натще в плазмі венозної крові ≥5,83 ммоль/л або в цільній капілярній крові ≥5 ммоль/л.

Тактика ведення вагітних з ГЦД залежить від значень показників глікемії натще. При рівні глікемії в межах 5,83-6,9 ммоль/л рекомендується притримуватись дієти з контролем глікемії через тижень. Якщо показники глікемії натще <5,83 ммоль/л, а через годину після прийому їжі <7,8 ммоль/л, рекомендується притримуватись дієти до завершення вагітності. Якщо ж показники глікемії натще >5,83 ммоль/л, а через годину після прийому їжі >7,8 ммоль/л, необхідно поєднувати дієту з інсулінотерапією.

Якщо рівень глікемії натще перевищує 6,9 ммоль/л, лікування розпочинають з комбінації дієти та інсулінотерапії. У випадку неконтрольованого перебігу захворювання компенсація діабету проводиться в умовах стаціонару.

Правильно підібрана дієта в поєднанні з дозованими фізичними навантаженнями дозволяє більш ніж у 70% випадків досягти компенсації захворювання.

Калорійність добового раціону обчислюється з розрахунку 30-35 ккал/кг ідеальної маси (тобто близько 2000-2400 ккал/добу). Повністю виключають легкозасвоювані вуглеводи (моносахариди), рекомендують вживання продуктів, багатих на клітковину.

Добовий раціон рекомендується розділити на 5-6 прийомів їжі невеликими порціями, що мають включати фрукти та овочі. Після їжі рівень глікемії слід контролювати за допомогою глюкометра. Корисні будь-які фізичні навантаження, які допомагають утилізації глюкози та сприяють зниженню її концентрації у крові.

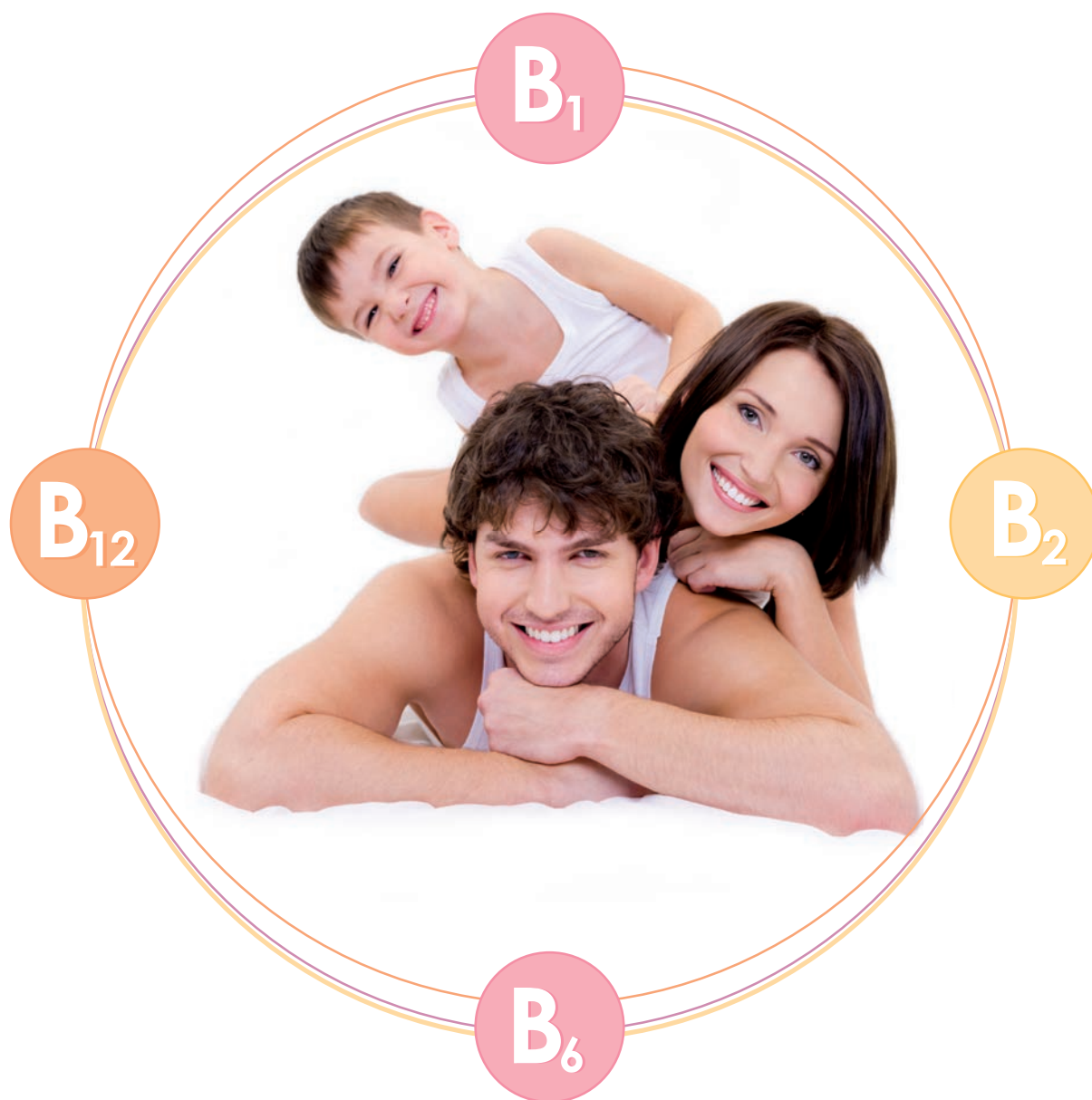
Підготував В'ячеслав Килимчук





НЕЙРОВІТАН®

Вітаміни спеціально для нервів



- Ефективна терапія та профілактика неврологічних розладів при цукровому діабеті та дисфункції щитоподібної залози¹
- Еволюційно обґрунтований шлях надходження вітамінів в організм пацієнта на відміну від ін'єкційного введення²

Для Вашого пацієнта з полінейропатією



4 таблетки на добу протягом 4 тижнів 2 рази на рік

1 - Кравчук Н.А., Землянична О.В., Козаков А.В. Применение препарата Нейровитан для лечения полинейропатий при эндокринных заболеваниях. Методические рекомендации. – Киев – Харьков, 2004.

2 - Винчук С.М., Уніч П.П., Ілляш Т.І., Розова С.В. Вертеброгенні больові синдроми попереково-крижового відділу хребта та їх лікування з використанням вітамінів групи В // Новості медицини і фармації. — 2008. — №16. — С. 18–20.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Нейровітан.

Склад: 1 таблетка містить октотіаміну 25 мг, рибофлавіну 2,5 мг, піридоксину гідрохлориду 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. Побічні ефекти. Дуже рідко. Загальні розлади: слабкість, підвищення температури, підвищена пітливість. Кардіальні порушення: тахікардія. Судинні розлади: артеріальна гіпотензія/гіпертензія, відчуття жару. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, шкірні прояви, у тому числі свербіж, висип, кропив'янка, гіперемія, печіння. Шлунково-кишкові розлади: диспептичні розлади (біль в епігастральній ділянці, підвищення кислотності шлункового соку, печія, нудота, блювання, відрижка, відчуття переповнення шлунка, здуття, метеоризм, діарея), сухість у роті. Порушення з боку органів зору: відчуття свербежу і печіння в очах. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Вітамін В1 протипоказано застосовувати при алергічних захворюваннях. Вітамін В6 протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Вітамін В12 протипоказано застосовувати при еритремії, еритроцитозі, тромбоемболії.

Р.п.: №UA/7433/01/01 від 18.01.2013.



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

Актуальні проблеми ендокринологічної служби України: у фокусі — діабет

Національна наукова експертна рада, м. Київ, 10 лютого 2017 року

Поширеність цукрового діабету (ЦД) у світі стрімко зростає, а його контроль, на жаль, усе ще залишається незадовільним. В Україні через особливу політичну та економічну ситуації стан справ іще складніший і, на думку провідних ендокринологів, потребує негайного втручання медичної спільноти та органів влади. Щоб обговорити найбільш актуальні проблеми ендокринологічної служби України та можливі шляхи їх вирішення, відомі вітчизняні науковці та клініцисти у галузі ендокринології зібралися на Раду експертів. Захід відбувся у лютому цього року в м. Києві під егідою Асоціації ендокринологів України, громадської організації «Діабетичний Альянс», за підтримки національної фармацевтичної компанії «Фармак» та під головуванням президента Асоціації ендокринологів України, академіка НАМН України, директора ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України, доктора медичних наук, професора Миколи Дмитровича Тронька. Головною темою зустрічі стало несвоєчасне виявлення ЦД 2 типу та необхідність впровадження масштабної скринінгової програми. Також експерти обговорили шляхи покращення глікемічного контролю у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Ситуацію із поширеністю та контролем ЦД в Україні висвітлює завідувач науково-практичного відділу надання амбулаторної та поліклінічної допомоги хворим з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук Валерія Леонідівна Орленко. Вона нагадала, що станом на 1 січня 2016 року в Україні було зареєстровано 1 223 607 хворих на ЦД (дані без урахування статистики АР Крим та окупованих територій Донецької та Луганської областей), що становить трохи більше 3% від дорослого населення. Водночас згідно з даними Міжнародної діабетичної федерації поширеність ЦД у країнах Європи становить щонайменше 7-8%. Отже, можна припустити, що на кожен зареєстрований випадок ЦД у нашій країні припадає ще один-два випадки не діагностованого захворювання. Всі ці хворі не отримують необхідного лікування, не контролюють свій рівень глікемії та піддаються величезному ризику розвитку хронічних діабетичних ускладнень. У результаті вже на момент встановлення діагнозу ЦД 2 типу ускладнення виявляють у понад половини пацієнтів. Тож чи варто дивуватися високій поширеності й значній тяжкості цих ускладнень в Україні, на лікування яких, до речі, держава витрачає величезні кошти? Звісно, що ні. Саме тому наша країна потребує негайного впровадження загальнонаціональної скринінгової програми для активного виявлення хворих на ЦД, що буде економічно вигідніше, ніж лікування запущених ускладнень.

Особливостям взаємодії між ендокринологами та сімейними лікарями в умовах реформування медицини в Україні присвятила свою доповідь завідувач кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, голова асоціації ендокринологів Івано-Франківської області, доктор медичних наук, професор Надія Василівна Скрипник. Доповідач зазначила, що з реформуванням галузі саме на лікарів загальної практики покладається основна відповідальність не тільки за первинну профілактику ЦД 2 типу в групах ризику та його своєчасне виявлення, а й за діагностику, амбулаторне лікування (за виключенням інсулінотерапії), профілактику ускладнень та диспансерний нагляд пацієнтів із ЦД 2 типу. Направлення пацієнта із ЦД 2 типу до ендокринолога доцільне

при незадовільній компенсації захворювання на тлі адекватної стандартної пероральної терапії, необхідності призначення інсуліну, значному зменшенні ваги, вагітності, виявленні ускладнень діабету, гострих станах та за підозри на ЦД у дітей та підлітків. Для того щоб робота сімейних лікарів із хворими на ЦД 2 типу була ефективною, надзвичайно важливою є їхня післядипломна освіта з питань діабетології. Такому навчанню, зокрема, приділяють велику увагу на кафедрі ендокринології, яку очолює доповідач. Так, на кафедрі чотири рази на рік проводять курс тематичного удосконалення «Питання ендокринології в практиці сімейного лікаря».

Свою думку щодо ролі сімейних лікарів у діагностиці та лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу поділилася завідувач кафедри ендокринології ДУ «Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова», доктор медичних наук, професор Марина Володимирівна Власенко. Вона вважає, що на лікарів загальної практики покладається дуже широке коло обов'язків з ведення пацієнтів із різноманітними захворюваннями, отже, їм необхідно знати набагато більше, ніж вузьким спеціалістам. Щоб полегшити роботу сімейних лікарів, варто розробити чіткий (скорочений) варіант протоколу діагностики та лікування ЦД 2 типу, крім того, корисною буде консультативна допомога та підтримка з боку ендокринологів у їхній повсякденній роботі.

Досвідом реалізації постійно діючої програми скринінгу ЦД 2 типу на регіональному рівні (один із районів Харківської області) поділилася завідувач відділення фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського» НАМН України, доктор медичних наук, професор Нонна Олександрівна Кравчук. До цієї програми були залучені сімейні лікарі, які проводили скринінг серед умовно здорового населення району з груп ризику (напівкількісним експрес-методом), та лікарі різних спеціальностей стаціонарів, що призначали лабораторне визначення рівня глюкози крові хворим із факторами ризику, госпіталізованим з будь-якою іншою патологією. Спеціально для цієї програми були розроблені анкета (заповнюють на всіх обстежених та вклеюють в амбулаторну карту) та паспорт



учасника скринінгу (заповнюють при виявленні гіперглікемії і видають пацієнтові на руки). У разі виявлення порушень вуглеводного обміну пацієнтів направляли на консультацію до ендокринологів. Упровадження цієї скринінгової програми дало змогу виявити предіабет та ЦД 2 типу у значній кількості осіб із груп ризику (близько 20% від обстежених), що вказує на її ефективність.

Завідувач відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова вважає, що якщо програму скринінгу доповнити електронною базою даних, це дозволить проаналізувати результати й більш чітко сформулювати групи ризику, які в майбутньому мають бути залучені до скринінгу.

Обговоривши питання скринінгу і враховуючи економічну ситуацію в Україні, експерти вирішили запропонувати МОЗ проводити скринінг хворих на ЦД під модерцією та в рамках можливостей Асоціації ендокринологів України без додаткового державного фінансування, але за організаційного сприяння МОЗ (відповідні доручення обласним управлінням та департаментам охорони здоров'я). У свою чергу, підтримку Асоціації ендокринологів України в реалізації цього проекту запропонувала фармацевтична компанія «Фармак». У райони, де немає ендокринологів, необхідно організувати періодичний виїзд обласних спеціалістів, які допоможуть лікарям загальної практики у проведенні скринінгу та подальшому веденні хворих.

Дуже важливу тему вартості лікування порушив завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор Вадим Валерійович Корпачев. Він наголосив, що, з одного боку, важливо економічно розподіляти ті відносно невеликі кошти, що виділяє сьогодні держава на обстеження та лікування хворих на ЦД. З іншого боку, не завжди використання дешевих препаратів є виправданим, адже оцінювати слід не тільки і не стільки ціну, скільки співвідношення вартість-результат (з урахуванням як клінічної ефективності, так і безпеки





тієї чи іншої терапії). Зокрема, надзвичайно важливо враховувати віддалений серцево-судинний ризик під час використання цукрознижувальних препаратів.

Продовжуючи тему фармакоекономіки лікування ЦД, доцент кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук **Надія Миколаївна Жердєва** акцентувала увагу на питанні використання генеричних препаратів. За словами доповідача, ці препарати дають змогу суттєво зекономити кошти на лікуванні, проте все-таки важливо обирати препарати з доведеною біоеквівалентністю оригінальним засобом. Адже будь-яка економія не має шкодити ефективності та безпечності терапії. Щодо метформіну, який є препаратом першої лінії у лікуванні ЦД 2 типу, то доведену біоеквівалентність референтному препарату має Діаформін SR. У свою чергу, Діаглізид MR біоеквівалентний оригінальному гліклазиду MR, тому може бути більш економічною і водночас ефективною та безпечною альтернативою для другої лінії терапії.

Директор ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», доктор медичних наук, професор **Юрій Іванович Караченцев** звернув

увагу на те, що сьогодні держава забезпечує хворих на ЦД переважно інсулінами, тоді як на таблетовані препарати спрямовують украї мало коштів. Крім того, не виділяють фінансування на засоби самоконтролю, тест-смужки, голки, що значно ускладнює контроль діабету.

Доповідач акцентував увагу на ще одній важливій проблемі: необхідності комплексного підходу до ведення пацієнтів із ЦД 2 типу. Професор наголосив, що лікарі не мають зосереджуватися лише на цукрознижувальній терапії, уваги потребують й інші фактори ризику розвитку діабетичних ускладнень (дисліпідемія, артеріальна гіпертензія) та фактори погіршення глікемічного контролю (депресія, деменція тощо).

Після активного обговорення зазначених проблем учасники Ради експертів вважають за необхідне вжити таких заходів:

- Створити Національну експертну раду з ендокринології при МОЗ України за активної участі Асоціації ендокринологів України та інших зацікавлених сторін з метою розробки та впровадження нової Державної програми «Цукровий діабет» на 2017-2021 роки, яка буде спрямована на вирішення актуальних питань із профілактики, діагностики та лікування ЦД в Україні.

- Запровадити національну програму скринінгу ЦД 2 типу серед населення України (враховуючи економічну ситуацію в Україні, в рамках можливостей Асоціації ендокринологів України та за організаційного сприяння МОЗ).

- Плануючи систему відшкодування вартості препаратів хворим на ЦД на державному рівні, взяти до уваги, що є потреба у фінансуванні забезпечення не тільки інсулінами, а й таблетованими препаратами.

- З огляду на високу поширеність ЦД 2 типу й велику кількість ускладнень у цих хворих, запропонувати МОЗ України прийняти регуляторний акт, що передбачатиме використання генеричних цукрознижувальних препаратів з доведеною біоеквівалентністю чи терапевтичною еквівалентністю.

- Рекомендувати при рівних умовах проведення державних закупівель лікарських засобів для лікування ЦД 2 типу, а саме тих молекул цукрознижувальних препаратів, що не увійшли в реімбурсацію, віддавати перевагу препаратам вітчизняного виробництва з наявною та належним чином оформленою доказовою базою ефективності та безпеки (доведеною біоеквівалентністю).

Підготувала **Наталія Міщенко**

31

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 ООО «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?

Nota bene: гипогликемия!

Лечение сахарного диабета (СД) могло бы быть более успешным, если бы не одно «но» – гипогликемия. Она повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, вызывает когнитивную дисфункцию, существенно снижает качество жизни людей с диабетом. Все это оказывает выраженное негативное влияние на комплаенс больных, а также заставляет многих врачей проявлять чрезмерную осторожность в ведении пациентов с СД. Поэтому проблема гипогликемии заслуживает самого пристального внимания со стороны клиницистов. Напомнить об ее основных аспектах и рассказать о наиболее часто допускаемых ошибках, приводящих к развитию гипогликемических состояний, мы попросили главного внештатного эндокринолога Министерства здравоохранения Украины, члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

! Сахароснижающая терапия: тщательно взвешивайте пользу и риск

Для того чтобы снизить риск развития хронических диабетических осложнений, следует поддерживать показатели гликемии на уровнях, близких к физиологическим. Однако чем интенсивнее лечение СД, тем выше риск развития гипогликемии, которую часто называют обратной стороной медали сахароснижающей терапии. Стоит ли бояться этого явления?

Однозначного ответа не существует. Врач должен помнить, что лечение диабета – это, прежде всего, поиск баланса. На одной чаше весов – хронические осложнения СД, на другой – гипогликемия и прибавка веса, причем отклонение в любую сторону крайне нежелательно для больного. Поэтому хороший контроль диабета подразумевает отсутствие не только существенного повышения уровня глюкозы крови, но и гипогликемических состояний.

! Факторы риска

При выборе схемы сахароснижающей терапии и индивидуальной цели гликемического контроля следует учитывать такие факторы риска развития гипогликемических состояний:

- длительный анамнез СД;
- пожилой возраст;
- выраженная вариабельность гликемии;
- наличие гипогликемических состояний, особенно тяжелых, в анамнезе;
- печеночная и почечная недостаточность;
- употребление алкоголя;
- нерегулярная/неадекватная физическая активность;
- рвота, диабетический гастропарез, синдром мальабсорбции;
- беременность, ранний послеродовой период, период лактации.

Кроме того, следует брать во внимание факторы риска неблагоприятных последствий гипогликемии, даже если вероятность ее развития невелика:

- наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, поскольку каждый эпизод гипогликемии может оказаться фатальным у этой группы пациентов;
- потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания, в том числе управление автомобилем;
- синдром атипичной гипогликемии (нейрогликопения без предвестников);
- когнитивная дисфункция.

✗ Ошибки врачей, повышающие риск гипогликемии

Помимо перечисленных выше факторов риск гипогликемии может повышаться также при некоторых врачебных ошибках. Основной из них является отсутствие индивидуального подхода в определении целевого уровня гликемии. Напомню, что не для всех пациентов $HbA_{1c} \leq 7\%$ будет безопасной целью. Менее интенсивный контроль гликемии ($<7,5\%$) оправдан для лиц с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, высоким риском гипогликемии, серьезной патологией сердечно-сосудистой и других систем.

Второй ошибкой является неадекватный выбор препаратов (с высокой вероятностью гипогликемии) пациентам из группы риска.

Третья ошибка – отсутствие титрации и коррекции дозы или неправильный режим приема. Многие сахароснижающие препараты следует назначать в минимальной дозе с последующим постепенным ее повышением, что позволяет получить оптимальный результат при минимальном риске. Коррекция дозы может потребоваться при смене препаратов разных производителей или, например, генно-инженерного человеческого инсулина

на аналог. Такие случаи требуют более жесткого самоконтроля гликемии пациентом. Иногда врачи назначают сахароснижающие препараты длительного действия (гликлазид, глимепирид) в 2 приема, что может привести к непредсказуемым фармакокинетическим взаимодействиям и повышать риск развития гипогликемии.

Четвертая ошибка заключается в нерациональных сочетаниях препаратов, поскольку не все классы сахароснижающих средств безопасно комбинируются между собой. Например, нельзя сочетать друг с другом секреттагоги (производные сульфонилмочевины с глинидами), а также очень осторожно стоит их применять в сочетании с инсулинами. Разновидностью этой ошибки и серьезной проблемой даже в развитых странах мира является терапевтическое дублирование (использование более чем одного лекарственного средства из того же класса у одного пациента). Например, по данным исследования К. Schmadер и соавт. (1994), в одной из американских клиник общей практики терапевтическое дублирование обнаружено в назначениях 5,7% больных. В канадском исследовании с участием 12560 пациентов пожилого возраста этот показатель составил 4% (R. Tamblyn et al., 2003). Причиной такого дублирования чаще всего является недопонимание между пациентами, врачами и провизорами. Например, пациент принимает один препарат амбулаторно, а при госпитализации другой врач изменяет лечение, но пациент после выписки решает, что должен принимать оба препарата. Однако иногда причиной дублирования могут быть и недостаточные знания врачей. Что касается лечения СД, то назначение, например, сразу двух производных сульфонилмочевины существенно повысит риск гипогликемии.

И наконец, очень важной ошибкой является отсутствие или некачественное обучение больных, поскольку в лечении СД результат во многом зависит от правильных и своевременных действий пациента.

✓ Препараты и технологии, снижающие риск гипогликемии

У пациентов с высоким риском гипогликемии и/или ее неблагоприятных последствий предпочтение следует отдавать препаратам с низким потенциалом в отношении этого осложнения: метформин, агонисты глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ингибиторы α -глюкозидазы. Среди производных сульфонилмочевины стоит выбирать препараты нового поколения (гликлазид, глимепирид), которые характеризуются значительно более низким риском гипогликемии по сравнению с глибенкламидом.

Что касается инсулинотерапии, повысить безопасность лечения могут современные технологии и препараты: аналоги инсулина, инсулиновые помпы, системы постоянного мониторинга гликемии.

✗ Ошибки пациента и непредвиденные факторы, повышающие риск гипогликемии

Основные ошибки, которые допускают пациенты с СД, связаны с нарушением режима лечения, питания и физической активности. Так, больной может по забывчивости пропустить прием сахароснижающего препарата, а затем постараться наверстать упущенное применением двойной дозы. Иногда пациенты с когнитивной дисфункцией просто забывают о том, что уже принимали лекарство, и делают это повторно.

Особенно высок риск ошибок при инсулинотерапии, прежде всего с выбором дозы, поскольку ее нужно рассчитывать с учетом питания и физической активности. Целый ряд нарушений техники инъекции инсулина может быть причиной гипогликемии (внутримышечное введение, неправильная ротация мест инъекций, массаж места инъекции и др.). Бывают и такие случаи, когда пациент некоторое время вводил себе «ослабленный» инсулин, который неправильно хранился или был просроченным,



Б.Н. Маньковский

а потом начинает колоть «свежий» инсулин в такой же дозе, что приводит к развитию гипогликемии. Все еще в клинической практике можно встретить пациентов, которые вводят инсулин в концентрации 40 ЕД в 1 мл. При переходе на введение инсулина в концентрации 100 ЕД в 1 мл и введении такого же количества «делений шприца» больной получает дозу инсулина в 2,5 раза большую, что, естественно, приводит к гипогликемии.

Что касается непредвиденных факторов, то пациента может подвести неисправный глюкометр или инсулиновая шприц-ручка.

✓ Обучение пациента

Уменьшить риск гипогликемических состояний у пациентов с СД 1 и 2 типа, особенно получающих инсулинотерапию, можно с помощью обучения их самоконтролю диабета. Больного необходимо научить рассчитывать дозу инсулина в зависимости от количества получаемых с пищей хлебных единиц, выполняемой физической нагрузки, реакции на инсулин, которую отмечает пациент в дни предшествующих инъекций, а также обучить правильной технике его введения. Попросите пациента повторить ваши инструкции, чтобы проверить их понимание. Больному с когнитивными нарушениями не лишним будет предложить принести с собой на прием лекарства, которые он принимает, и провести их ревизию для исключения терапевтического дублирования и применения просроченных средств.

Второй важный аспект обучения касается поведения пациента при появлении признаков гипогликемии. В первую очередь важно разъяснить больному СД возможные причины этого состояния и его симптомы. Опрос пациентов с СД, проведенный несколько лет назад в Украине, показал, что многие респонденты не сразу стали связывать симптомы с гипогликемическими приступами, относя их на счет инфекций, других внутренних заболеваний или же вообще не имея представления об их причине. Только со временем после консультаций с врачом, чтения специализированной литературы или участия в школе диабета пациенты получили навыки распознавания приступов гипогликемии. Во вторую очередь следует акцентировать внимание на необходимости постоянного наличия при себе легкоусвояемых углеводов. Для формирования и поддержания этого навыка рекомендуется при каждом амбулаторном визите просить пациента показать углеводы, которые тот имеет при себе на случай гипогликемии.

? Какие симптомы свидетельствуют о гипогликемии?

Все симптомы гипогликемии условно можно разделить на две группы: вегетативные (связанные с активацией автономной нервной системы) и нейрогликопенические (обусловленные недостаточным снабжением головного мозга глюкозой). Первыми появляются вегетативные симптомы, к которым относятся дрожь, потливость, учащенное сердцебиение, мидриаз, бледность кожи, чувство голода, беспокойство, тошноту. Вторая группа симптомов свидетельствует о более тяжелой гипогликемии и включает слабость, головную боль, головокружение, затрудненную речь, нарушение концентрации внимания, координации и зрения, эмоциональную лабильность, повышенную тревожность. При очень тяжелой гипогликемии возникают судороги, спутанность сознания и, в конце концов, развивается кома.

Важно понимать, что далеко не все перечисленные симптомы возникают при каждом эпизоде гипогликемии; ее клиническая картина может не только значительно отличаться у разных пациентов, но и меняться у одного и того же больного. Об этом важно рассказать пациенту, чтобы он не ожидал появления всех перечисленных симптомов, а немедленно предпринимал необходимые действия даже при появлении отдельных признаков.

Роль гама-аміномасляної кислоти в етіопатогенезі дисфункції гіпоталамуса. Методи корекції та попередження нейромедіаторних порушень (Огляд літератури та власні дані)

Дисфункція гіпоталамуса (ДГ) – це нейроендокринна патологія, яка раніше описана неврологами під терміном «вегето-судинна дистонія» (ВСД) ще в 1972 році [3, 25]. Основою патогенезу вегетативної дисфункції, чи ВСД, є порушення інтегративної діяльності надсегментарних вегетативних структур (лімбіко-ретикулярного комплексу) з розвитком дезінтеграції вегетативних, емоційних, сенсорно-моторних, ендокринно-вісцеральних співвідношень та порушенням циклу «сон-активність» і, як наслідок, порушенням циркадного ритму гормонів і системи «зворотного зв'язку» гормональної регуляції. Клінічно ДГ, як і ВСД, проявляється неспецифічними симптомами судинної дистонії, тому «нейроциркуляторна дистонія» чи «вегето-судинна дистонія» є основними ознаками гіпоталамічної дисфункції, а не окремими захворюваннями [3, 6, 25, 30]. За даними епідеміологічних досліджень, близько 80% населення страждають різними вегетативними розладами, які клінічно проявляються симптомами вегетативної дисфункції і мають генералізований, переважно системний, характер.

Порушення рівноваги між переднім і заднім відділами гіпоталамуса, з активністю симпатико-адреналової системи (САС) і пригніченням синтезу дофаміну (ДА) і гама-аміномасляної кислоти (ГАМК), з порушенням центрів парасимпатичної і симпатичної нервової системи, що регулюють роботу серця, тонус судин, терморегуляцію, психоемоційний стан, когнітивний і емоційний контроль апетиту тощо, саме і призводить до ДГ.

Таким чином, «Дисфункція гіпоталамуса» – це симптомокомплекс ендокринних, вегетативних і метаболічних порушень, які пов'язані з розладом функції гіпоталамуса і є правомірно визнаним діагнозом (код МКХ10: Е 23.3),

включаючи різні клінічні форми [1, 3, 6, 11, 14, 25, 26, 27]. Встановлено, що ДГ супроводжується порушенням функції майже усіх ендокринних залоз, змінами рецепторної чутливості тканин до гормонів, порушеннями ліпідного, вуглеводного та білкового обміну і при прогресуванні призводить до формування гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, цукрового діабету (ЦД) 2 типу, погіршення статевого здоров'я та проблем репродукції, що, в свою чергу, впливає на якість життя людини, на її працездатність та соціальну адаптованість. Отже, зрозуміло, що своєчасне виявлення, раціональне лікування та попередження розвитку ускладнень ДГ – не тільки важлива медична, але й соціальна проблема.

Взагалі, мозок людини – це жива система, яка іноді починає давати збій в роботі через перевтоми, різні хвороби, вікові процеси і, особливо, стрес.

В сьогоденні сформувалась така соціально-психологічна ситуація, яка на тлі спадкових факторів ризику розвитку хвороб та екопатогенів зумовлює більш високий рівень психоемоційного напруження, що і визначає стан хронічного стресу в організмі. Такий хронічний стрес можна визначити як «гіпоталамічний стрес», оскільки гіпоталамус – це своєрідний «вартівний» центральний нервової системи (ЦНС) і гомеостазу, який запускає роботу стрес-системи з гіпоталамічною дисфункцією у відповідь на дію стресора, що призводить до гормонального дисбалансу з порушенням енергетичного, ліпідного, вуглеводного обміну і нейросудинних порушень та порушень функціонування статевої системи в організмі.

Безпосередню причину ДГ з'ясувати, як правило, не вдається. Пусковим механізмом розвитку патології є спадковий фактор, який під дією екзогенних, або «пускових», факторів призводить до «гіпоталамічного стресу», що і стає основною причиною виникнення гіпоталамічної дисфункції.

До спадкових факторів ризику розвитку ДГ належать особливо ті чинники, що мають аутосомно-домінантний тип спадкової передачі, а саме: гіпертонічна хвороба, ожиріння, ЦД 2 типу, аутоімунні ендокринні синдроми і хвороби. Екзогенними факторами ризику виникнення ДГ є ендогенні депресії або хронічний стрес, який провокується наступними станами: патологічний перебіг вагітності (фетоплацентарна недостатність, токсикози чи гестози I та II половини вагітності), ускладнений перебіг вагітності (гострі та загострення хронічних хвороб під час вагітності, отруєння, інтоксикації тощо), патологічні чи

ускладнені пологи (передчасні пологи, слабкість пологової діяльності, кесарів розтин, обвиття пуповиною тощо), родові травми (асфіксія, кефалогематоми), нейроінфекції, хронічний тонзиліт, неендокринні аутоімунні захворювання, черепно-мозкові травми, рецидивуючі тяжкі бронхіти (ХОЗЛ), ендокринні «disruptors» чи хімічні поллютанти та психоемоційне напруження.

Стресори, що призводять до дистресу, розділяють на три групи (табл. 1), серед яких: дія іонізуючого випромінювання, йододефіцит та різні ендокринні «disruptors» і хімічні поллютанти, та відносять до середовищних стресорів – екопатогенів.

Таким чином, хронічний стрес є основною і найважливішою причиною виникнення ДГ. Після довготривалого стресу відбувається виснаження саме ГАМК унаслідок активації ГАМК-трансферази, що призводить до надмірного збудження та психоемоційного неспокою з порушенням балансу системи «збудження-гальмування». Оскільки основна фізіологічна роль ГАМК – це забезпечення стабільної рівноваги між збуджуючими і гальмувальними системами, нормалізація сну та забезпечення мозку енергією і його стійкості до гіпоксії, а також інших шкідливих впливів, у тому числі і до стресу, то при зниженні рівня ГАМК порушується рівновага збуджуваних і гальмівних нейронів, що призводить до дисбалансу нейротрансмісії, порушення балансу нейроендокринної регуляції і, як наслідок, до гіпоталамічної дисфункції. Обмежувати активність стрес-системи і надмірну збудливу реакцію на центральному і периферичному рівні регуляції здатні стрес-лімітуючі системи.

У деяких випадках ДГ відмічається при розвитку пухлинного процесу в мозку (наприклад, краніофарингіома, септо-оптична дисплазія), порушеннях когнітивних реакцій, психічних порушеннях і епілепсії або неповноцінності гіпоталамуса, яка проявляється з підліткового віку [25].

При черепно-мозковій травмі спрацьовує гідродинамічний вплив спинномозкової рідини, яка пошкоджує ядра гіпоталамуса, що виступають в дно III шлуночка.

Серед інфекційних факторів на перше місце виходить вірус грипу та нейротропні аденовіруси, які, маючи низьку молекулярну масу і дуже малі

Гамалате В₆ Відновлює нейро-ендокринний баланс



Регулює **функціонування гіпоталамуса** і відновлення зворотного зв'язку між центральними і периферичними ендокринними залозами

Відновлює дію гормонів на клітини-мішені

Сприяє нормалізації **репродуктивної функції**, відновлюючи синтез гонадоліберину

Усуває **метаболічні порушення**, нормалізуючи взаємозв'язок гіпоталамуса-гіпофіза-кори надниркових залоз



Інструкція надана в скороченому варіанті.
Склад: діючі речовини: 1 таблетка вкриті оболонкою, містить магнію глютамату гідроброміду (безводного) (МГТ) 75 мг; γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) 75 мг; γ-аміно-β-оксимасляної кислоти (ГАБОМ) 37 мг; вітаміну В6 (піридоксину гідрохлориду) 37 мг.
Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою. Фармакотерапевтична група. Психостимулюючі та ноотропні засоби. Показання. Дорослим як допоміжний засіб при функціональній астенії з проявами: емоційної лабільності; порушення концентрації уваги та пам'яті; депресії та астенії; низької здатності до адаптації. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату. γ-аміномасляна кислота: гостра ниркова недостатність; піридоксину гідрохлорид: виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (у зв'язку із можливістю підвищення кислотності шлункового соку).

Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики

Таблиця 1. Стресори в етіопатогенезі ДГ

Фізіологічні	Средовищні (екопатогени)	Психоемоційні (соціальної, побутової чи психологічної природи)
– різні, особливо інфекційні, хвороби; – фізичні перевантаження; – травми; – хірургічні операції, наркоз, крововтрати; – гіпоксія; – ін'єкції чужорідного білка	– довготривалий вплив холоду або тепла; – хімічні та інші поллютанти; – ендокринні «disruptors»; – довготривала дія радіонуклідів («малі» дози, зокрема Cs-137 і Sr-90); – довготривалий вплив електромагнітного поля, шуму, вібрації; – йододефіцит; – надлишок або недостатнє освітлення	– сильні емоції: образа, злість, розчарування, страх, тривога, неспокій, ревності, заздрість, переляк, тощо

розміри, легко уражують гіпоталамічні нейрони і блокують синтез ГАМК.

На розвиток ДГ впливають й токсичні агенти, серед яких ключову роль відіграють наркотики і алкоголь, які безпосередньо впливають на функцію аркоподібних ядер, особливо на два дискретних пула нейронів першого порядку, які продукують нейропептид-У (НПУ) і агуті-подібний білок (АПБ), проопіомеланокортин (ПОМК) і кокаїн-амфетамін-регульований транскрипт (КАРТ) та знижують синтез ГАМК. Саме ця група клітин в першу чергу отримує і трансформує інформацію про стан енергетичного балансу організму з контролем маси тіла та викликає порушення ЦНС з вегетативними проявами і з порушенням когнітивних і емоційних реакцій, що призводить до трагічних наслідків [7, 19].

Оскільки гіпоталамус – це складний регуляторний комплекс, який допомагає координувати гомеостаз і взаємодію між гормонами та клітинами-мішенями в звичайних умовах, то саме він відіграє провідну роль в активації і координації усіх змін в організмі у відповідь на стрес і зумовлює адаптивну реакцію на стресори. Довготривала дія стресора призводить до порушення адаптаційних механізмів організму і до розвитку *дистресу* та, як наслідок, до маніфестації різних захворювань – так названих психосоматичних хвороб.

В сьогоденні «психосоматичним» вважають захворювання за умови наявності чіткого зв'язку: схильність-особистість-ситуація, що стає поштовхом до прояву психосоматичної хвороби, яка потім розвивається відповідно до специфічності патогенезу. До таких хвороб належать: хронічний головний біль (цефалгія напруги); синдром хронічної втоми; захворювання серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, аритмії, гіпертонічна хвороба); захворювання ендокринної системи (порушення терморегуляції, ЦД, гіперпролактинемія, гіперандрогенія, ожиріння, порушення репродуктивної системи, дифузний нетоксичний зоб, аутоімунний тиреоїдит – тобто окремі прояви або різні варіанти ДГ); онко-процеси; бронхіальна астма; захворювання шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки, неспецифічний виразковий коліт, дискінезії, синдром подразнення кишечника); порушення імунної системи (вторинний імунodefіцит, аутоімунна агресія, стрес-генетично детерміноване пригнічення Т-клітинного імунітету); тромбози.

Відомо, що психосоматичне захворювання має спадковий фактор розвитку, який в умовах дії стресора (фізіологічного, екологічного або психоемоційного) на тлі індивідуального типу реагування на нього призводить до порушення адаптаційних механізмів організму і до дистресу з порушенням гомеостазу та з дисонансом нейромедіаторів у відповідь. Індивідуальний тип реагування на стресори насамперед зумовлений станом нейротрансмітерів та інших мозкових структур, що безпосередньо або опосередковано впливають на функціонування гіпоталамуса з розвитком «гіпоталамічного стресу» і в подальшому – гіпоталамічної дисфункції.

Необхідно звернути увагу ще й на такий фактор провокації розвитку ДГ, як дія так названих ендокринних руйнівників («Endocrine-disruptors») [7]. До них належать: пластифікатори, поліхлоровані біфеніли, діоксин, пентахлорфенол та інші; штучні барвники (зокрема, тартазан (Е 102), хінолон (Е 104), сансет (Е 110), понсо 4-Р (Е 124); пестициди; фунгіциди (вінклозолін, просімідон, іпродіон); рослинні естрогени (пиво, продукти сої); фармпрепарати (діетилstilbestрол, глюкокортикоїди); продукти і напої, що містять аспартам, кофеїн, кокаїн, амфетамін або надмірну кількість кофеїну. Дія «Endocrine-disruptors» призводить переважно до зниження або блокування синтезу ГАМК, що призводить до гіпоталамічного дисбалансу і маніфестації ДГ.

Крім вищезазначених факторів, що провокують розвиток ДГ, є генетичні мутації – загалом приблизно 996 генів відповідають за розвиток ожиріння і ДГ.

Ризик виникнення ДГ значно зростає за наявності трьох і більше факторів ризику одночасно.

Найбільш важливими періодами життя, коли взаємозв'язок між нервовою і ендокринною системою проявляється найбільше, є народження, пубертат, вагітність і клімактеричний період. Вважається, що ДГ – це захворювання переважно підліткового (14-16 років) і репродуктивного віку. В пубертатному періоді зазначена патологія відмічається переважно у дівчат, а в молодому репродуктивному періоді – у чоловіків і жінок в рівному співвідношенні. Однак в останні роки побільшало випадків ДГ і в допубертатному періоді [25].

Етіологічні чинники ДГ призводять до порушень рецепторної чутливості до інсуліну і лептину та зниження основних нейромедіаторів ЦНС, перш

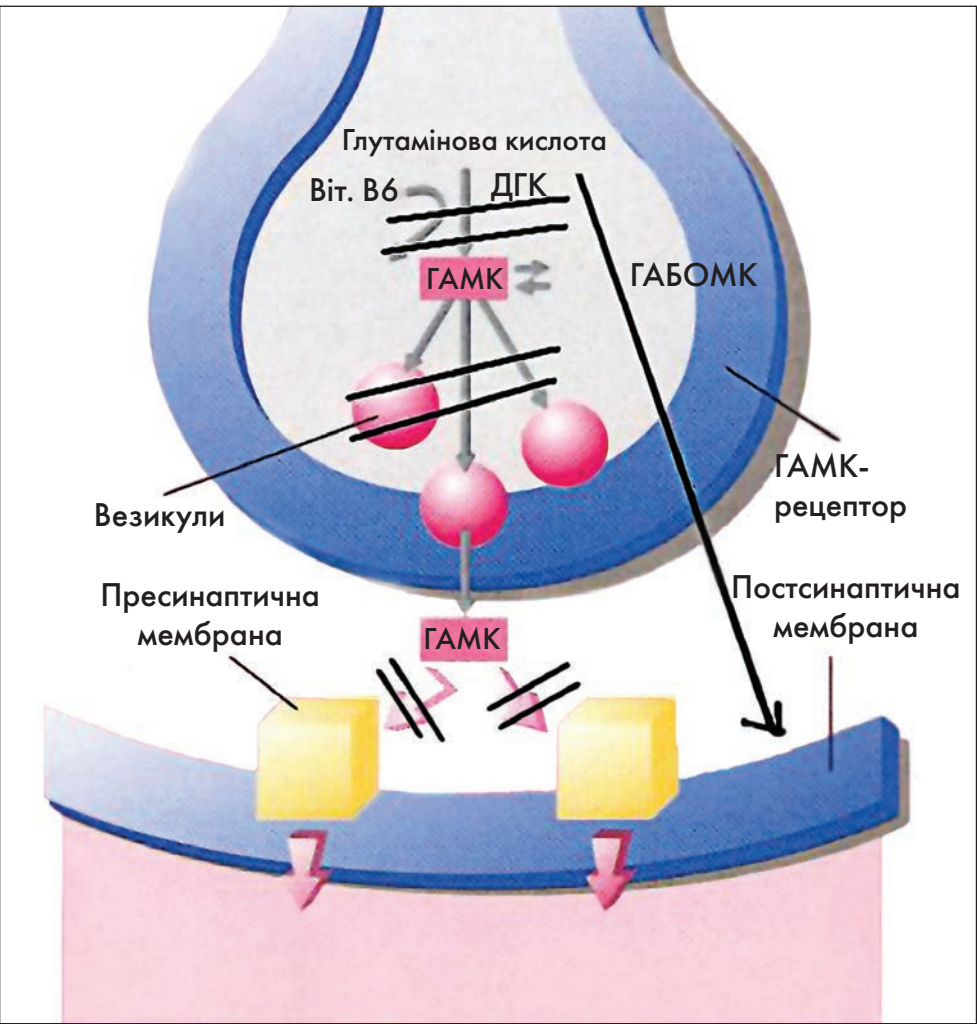


Рис. Порушення синтезу і впливу ГАМК на передачу нервового імпульсу та взаємодії з гіпоталамічними нейронами під дією стресора на тлі дефіциту вітаміна В₆. ДГК – декарбоксилаза глутамінової кислоти

за все ДА і ГАМК, які безпосередньо через D1-, D2-рецептори та два вищезгаданих дискретних пула нейронів аркоподібних ядер, які продукують НПУ і АПБ, та ПОМК і КАРТ, впливають на синтез гіпоталамічних і гіпофізарних гормонів з подальшим порушенням функціонування периферичної ендокринної системи.

Відомо, що гіпоталамус є найважливішим координатором сигналів і взаємозв'язку між нервовою системою та ендокринною. Крім того, гіпоталамус виконує роль своєрідного комутатора з багатьма гормонами, нейромедіаторами і нутрієнтами, греліном, НПУ, β-ендорфіном, сприймаючи нервові імпульси від органів чуття, трансформує їх в гормональну відповідь через нейротрансмітери ДА і серотонін при активній участі ГАМК і, таким чином, регулює енергетичний обмін і гомеостаз. Оскільки гіпоталамус регулює періодичність фізіологічних процесів і реакцій, має центри сну і активності, голоду і насиченості, терморегуляції, формує захисні реакції (гнів, страх) та синтезує релізінг-гормони (ліберини і статини), які регулюють функцію гіпофіза та периферичних ендокринних залоз, то при ДГ відбувається збій в функціонуванні тієї чи іншої системи, що проявляється у вигляді вегетативного пароксизму (кризу), з порушенням центрів парасимпатичної і симпатичної нервової системи, які регулюють роботу серця, тонус судин, терморегуляцію, психоемоційний стан, когнітивний і емоційний контроль апетиту та інше.

Наявність у гіпоталамусі специфічних рецепторів до гормонів периферичних ендокринних залоз разом з рецепторами до тропних гормонів гіпофізу визначає його особливе положення у системі «зворотного зв'язку». Таким чином, в гіпоталамусі відбувається переключення інформації з нервово-медіаторного на нейрогормональний шлях, котрий формують ліберини і статини.

При ДГ перш за все порушується фізіологічний «зворотний зв'язок» між центральними та периферичними ендокринними залозами, і, як наслідок, концентрація периферичних гормонів, особливо гормонів надниркових залоз

(ННЗ), не співпадає зі ступенем активації тропних гормонів гіпофіза.

Розробками в нейроендокринології [3, 4, 5, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 19, 22, 24, 27] доведено приналежність нейромедіаторів до нейроендокринної інтегративної дії нейросекреторних нейронів, які регулюють секрецію тропних гормонів гіпофіза. До цих нейромедіаторів належать норадреналін, адреналін, ДА, серотонін, ГАМК, гістамін, ацетилхолін, соматостатин, тироліберин (ТРГ), кортиколіберин (КРГ), соматоліберин та інші. Новий клас сполук цих нейромедіаторів регулює ендокринні функції і взємозв'язок між гіпоталамусом, гіпофізом та периферичними ендокринними залозами.

Систематичний гіпоталамічний стрес запускає в організмі ланцюг порушень – від незначних косметичних змін (наприклад, поява сивини у молодому віці) до формування тяжких і небезпечних хвороб, таких як онкологічні захворювання, які теж відносять до психосоматичних захворювань.

В організмі людини є специфічний білок Р-53, який здатний пригнічувати ріст пухлин, тобто є своєрідним «вартим» структури ДНК. Встановлено, що при хронічному стресі значно знижується об'єм протеїна Р-53, а також кісептина-54 (ментастин), що стає причиною порушень в геномі і розвитку онко-процесу. Крім того, через бета-аррестин і G-білки при хронічному стресі адреналін проникає в живу клітину і теж порушує структуру ДНК. Унаслідок довготривалого зниження ГАМК на тлі хронічного стресу на розвиток онкологічних процесів впливає і зниження мелатоніну, оскільки мелатонін сприяє зв'язуванню екзогенних канцерогенів і попереджає прогресування канцерогенезу [2].

Після довготривалого стресу відбувається зниження синтезу і виснаження саме ГАМК унаслідок активації ГАМК-трансамінази та порушується передача нервового імпульсу в нейронах з підвищенням глутамату (ексайтотоксичної амінокислоти), що

Продовження на стор. 46.

Таблиця 2. Основні фактори, які впливають на зниження дофаміну і ГАМК	
Зниження ГАМК	
Хронічний стрес	
Недосипання (сон менше 7 годин)	
Недостатність вітамінів В ₁ і В ₆	
Довготривалий вплив радіації (переважно Cs-137 і Sr-90) та електромагнітних випромінювань	
Дефіцит глутаміну	
Недостатність заліза, цинку, марганцю, магнію	
Надмірне вживання кофеїну	
Довготривалий вплив надмірного шуму	
Хронічний біль	

Таблиця 3. Вплив нейромедіаторів на синтез гормонів гіпоталамуса і гіпофіза					
Нейромедіатори	Гіпоталамічні і гіпофізарні гормони				
	КРГ – АКТГ	ГнРГ – ЛГ, ФСГ	Пролактин	СТ-РГ – СТГ	ТРГ-ТТГ
Дофамін	-	+	-	+	-
ГАМК	-	+	-	+	-
Серотонін	++	-	+	+	-
β-ендорфіни	-	-	+	+	-
Ацетилхолін	++	+	+	?	?
Норадреналін	-	+	-	+	+

Роль зама-аміномасляної кислоти в етіопатогенезі дисфункції гіпоталамуса. Методи корекції та попередження нейромедіаторних порушень (Огляд літератури та власні дані)

Продовження. Початок на стор. 44.

призводить до апоптозу клітин і відмирання нейронів та підвищення збудження з порушенням циклу Кребса і погіршенням когнітивних функцій організму (рис.).

На зниження ГАМК, яка саме і сприяє розвитку ДГ, впливають різні фактори і стани, які наведені у таблиці 2.

Зниження активності ГАМК і ДА призводить до підвищення синтезу КРГ, ТРГ і пролактину (Прл) та зниження синтезу гонадоліберинів (ГнРГ) і соматоліберину (СТ-РГ). Таким чином, при зниженні ДА і ГАМК на тлі хронічного стресу, ендокринної депресії чи недосипання відбувається значне підвищення гіпофізарних гормонів: аденокортикотропного гормону (АКТГ), гонадотропінів (ЛГ, ФСГ), тиреотропного гормону (ТТГ) і гормону росту (СТГ) з відповідним підвищенням гормонів периферичних ендокринних залоз, які регулюються цими тропними гормонами гіпофіза, в першу чергу – кортизолу, дегідроепіандростерону сульфату, інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР1) та тиреоїдних гормонів.

Вплив нейромедіаторів на синтез різних гормонів гіпоталамуса і гіпофіза різних – наведено у таблиці 3.

Отже, при зниженні синтезу ГАМК відбувається підвищення КРГ-АКТГ, Прл і ТРГ-ТТГ з порушенням їх взаємозв'язку з секрецією гормонів периферичними ендокринними залозами. Таким чином, концентрація периферичних гормонів, особливо гормонів ННЗ, в першу чергу кортизолу, не співпадає зі ступенем активації тропних гормонів гіпофіза.

Дефіцит ГАМК в нейронах призводить до відчуття тривоги та стану неспокою з посиленням гіпоталамічного стресу і, як наслідок, порушенням гормональної рівноваги.

Патогенетичні аспекти розвитку ДГ включають порушення обміну біологічно-активних речовин, в першу чергу активацію САС і зниження ДА, ГАМК, опіатів, що призводить до гіперпродукції Прл і КРГ, з подальшим підвищенням синтезу і секреції так званих гормонів руйнівної дії: кортизолу, надниркових андрогенів, Прл, ТТГ, СТГ і, відповідно, ІФР-1 з порушенням їх циркадного ритму. На тлі гіперсекреції цих гормонів відбувається гіперплазія і гіперфункція окремих органів і систем та деструктивні зміни на клітинному, тканинному і органному рівні, що призводить до порушення рецепторів та рецепторної чутливості як до гормонів, так і до біологічно-активних речовин,

нейроамінів та нутрієнтів, з ушкодженням тканин, що оточують рецептори, та з подальшим формуванням больового синдрому.

На тлі хронічного стресу і зниження синтезу ГАМК порушується основна фізіологічна роль ГАМК – формування стійкої рівноваги між збуджувальними і гальмівними системами. Таким чином, при дефіциті або блокуванні синтезу ГАМК знижується продуктивність мислення і пам'ять, відмічається порушення когнітивних функцій, підвищується тривожність і дратівливість, з'являється агресивність, знижується стійкість до гіпоксії, дії стресорів та витривалість організму, порушується цикл сну і, як наслідок, циркадний ритм гормонів. ГАМК по праву називають природним «заспокійливим агентом» мозку.

У відповідь на хронічний стрес розвивається загальний адаптаційний синдром або ДГ, який має три стадії динаміки (табл. 4). У будь-якій стадії розвитку ДГ відмічається зниження синтезу ГАМК чи повне її виснаження, що призводить до порушення психоемоційного стану та порушення синтезу гіпоталамічних гормонів та порушення реакції стрес-лімітуючих систем з розвитком психосоматичних хвороб, у тому числі і онко-процесів та порушення репродуктивної системи (табл. 4).

Таким чином, на усіх трьох стадіях розвитку дистресу при ДГ відмічається пригнічення синтезу ГАМК, що призводить до дисбалансу нейротрансмітерної регуляції синтезу гормонів у гіпоталамусі та до порушення системи «зворотного зв'язку» між гіпоталамічно-гіпофізарними і периферичними гормонами та між центральними та периферичними ендокринними залозами і клітинами-мішенями з порушенням рецепторної чутливості клітин-мішеней до гормонів, що призводить до розвитку такого патологічного процесу, як інсулінорезистентність (ІР) з розвитком ожиріння і ЦД 2 типу.

Центральний контроль енергетичного обміну відбувається з участю ефektorних систем головного мозку при участі нейромедіаторів, зокрема ГАМК, нейропептидів, моноамінів, ендоканаліоїдів та інших біогенних амінів. Периферична регуляція енергетичного обміну і гомеостазу регулюється сигналами від гормонів, які контролюють об'єм жирових депо (лептин, інсулін), гормонів шлунково-кишкового тракту (глюкагоноподібний пептид-1, грелін та інші) та нутрієнтів (глюкоза, вільні жирні кислоти та інші) [22, 24, 25, 27]. ЦНС отримує інформацію про енергетичний обмін від периферичних органів через

ендокринні і невральні сигнали, на основі яких формуються адекватні реакції, направлені на довготривалий контроль і підтримку маси тіла, та короткотривалий контроль гомеостазу. В реалізації цього контролю першочергово бере участь гіпоталамус і ствол мозку, які тісно взаємодіють з кортико-лімбічними структурами і, таким чином, забезпечують когнітивний мотиваційний і емоційний контроль харчової поведінки [11, 12, 16, 17, 22, 24, 25, 27].

До складу гіпоталамуса входять 32 пари ядер. Аркоподібні ядра гіпоталамуса грають пріоритетну роль в інтеграції сигналів, що забезпечують енергетичний гомеостаз і масу тіла. Нейрони, що містять НПУ і АПБ, стимулюють прийом їди, тобто чинять анаболічний вплив, в той час як інші пул клітин, з ПОМК і КАРТ, – притамовує апетит і процеси вживання їжі, тобто має катаболічний ефект. Обидві групи нейронів пов'язані з паравентрикулярними і вентромедіальними ядрами та дорсомедіальною, латеральною і перифорніальною ділянкою гіпоталамуса, де містяться нейрони другого порядку, які також беруть участь у регуляції харчування і витрачання енергії. ПОМК- і АПБ-нейрони аркоподібних ядер безпосередньо чи опосередковано взаємодіють з багатьма гормонами, нейромедіаторами і нутрієнтами, що беруть участь в енергетичному обміні, зокрема з лептином, інсуліном, глюкозою, греліном, НПУ, β-ендорфіном, ДА, ГАМК, серотоніном, орексинами, ендокринними каналіоїдами тощо. В свою чергу, інсулін і лептин інгібують активність нейронів, які містять НПУ/АПБ і стимулюють ПОМК/КАРТ-продукуючі нейрони, що призводить до пригнічення апетиту і зниження маси тіла. На противагу цьому, грелін підвищує апетит за рахунок блокади ПОМК/КАРТ-нейронів і активації НПУ/АПБ-нейронів.

Отже, гіпоталамус виконує роль своєрідного комутатора з багатьма гормонами (лептином, інсуліном, пролактином, прогестероном, андрогенами, естрогенами, ІФР-1), нейромедіаторами і нутрієнтами (глюкозою), греліном, НПУ, β-ендорфіном, сприймаючи нервові імпульси від органів чуття, трансформує їх в гормональну відповідь через нейротрансмітери ДА і серотонін при активній участі ГАМК і, таким чином, регулює енергетичний обмін і гомеостаз [19].

Враховуючи порушення дофамінергічної регуляції зі зниженням рівня ДА і ГАМК, провідна роль в патогенетичних аспектах розвитку ДГ з його клінічними

проявами відводиться Прл як основному стресовому гормону і орексигену, зважаючи на його участь здебільшого в адіпогенезі та вплив на репродуктивну систему і фертильність.

Відомо, що секреція Прл у людини відбувається не тільки в гіпофізі, а й в інших органах і тканинах, включаючи адіпоцити, переважно у підшкірних і вісцеральних адіпоцитах. Прл впливає на диференціювання не тільки білих, але й бурих адіпоцитів, блокує секрецію адіпонектину, подавляє продукцію інтерлейкіну-6, підсилює продукцію лептину і сприяє лептинорезистентності.

Пролактин – це класичний орексигенний гормон. Його рецептори знаходяться в декількох зонах ЦНС, що асоціюються з регуляцією апетиту, включаючи аркоподібні, вентромедіальні, паравентрикулярні і дорсомедіальні ядра гіпоталамуса.

Встановлено, що Прл негативно впливає не тільки на секрецію гонадотропінів з порушенням їх циркадного ритму, але й на інші гормони репродуктивної системи, з підвищенням продукції прогестерону і порушенням естроген-прогестинного балансу, а також проявляє метаболічні ефекти, що призводять до підвищення маси тіла та ожиріння. Метаболічні ефекти гіперпролактинемії, навіть транзиторної, в подальшому трансформуються в розвиток атеросклерозу, ожиріння і ЦД. Метаболічні ефекти гіперпролактинемії посилюються за наявності ІР на тлі гіперкортизолемії, дефіциту вітаміну D, гіперандрогенемії, підвищення СТГ і ІФР-1.

Період маніфестації ДГ у ранньому пубертаті зумовлений активацією тропних функцій гіпофіза під впливом зниження концентрації ГАМК і ДА та підвищення активності серотоніну в клітинах мозку з активацією САС.

Значну роль у патогенезі ДГ відіграє гормон жирової тканини лептин, який відповідає за посилення відчуття насиченості. Концентрація лептину у крові хворих на ДГ в багато разів перевищує фізіологічні показники, особливо за абдомінального типу ожиріння. На цьому тлі формується лептинорезистентність, яку посилюють гіперпролактинемія і надлишок кортизолу і андрогенів ННЗ [4, 5, 12, 15, 16, 22, 27, 28].

На тлі зниження синтезу ДА, ГАМК і мелатоніну, з порушенням функції дофамінових рецепторів (Д-1 і Д-2) і підвищенням активності САС та, як наслідок, з підвищенням секреції кортизолу, андрогенів-ННЗ, СТГ, ІФР-1, виникає ІР, що призводить до підвищення секреції імунореактивного інсуліну і С-пептиду. Клінічно це проявляється підвищенням апетиту, розвитком ожиріння і стеатогепатозу. В свою чергу, рівень гіперінсулінемії та ІР безпосередньо залежить від ступеня ожиріння і значно зростає при абдомінальному його типі. З розвитком ІР та гіперінсулінемії виникають порушення вуглеводного обміну.

ДГ має поліморфну клінічну картину і залежить від специфіки етіопатогенезу та вираженості гормональних порушень. Проблема і складність діагностики ДГ полягає в тому, що симптоми хвороби неспецифічні, проявляються як симптоми ВСД або НЦД з порушенням психоемоційного стану залежно від вираженості дефіциту ГАМК.

Сучасні технології лікування ДГ зважають на світовий досвід виявлених етіопатогенетичних особливостей патології з урахуванням перш за все змін балансу нейромедіаторів і, відповідно, гормонального балансу організму та особливості клінічних проявів цих змін. Однак необхідно зауважити, що рандомізовані дослідження ефективності такої терапії не проводились.

Таблиця 4. Три стадії динаміки дистресу при дисфункції гіпоталамуса

Стадія тривоги (шок – протишок)	Стадія резистентності	Стадія виснаження (катадоксичний стан)
Шок: ↓АТ, гіпотермія, згущення крові, гіпоглікемія, катаболізм білків, ↓ЧД і ЧСС → стимулюється ренін-ангіотензин-альдостеронова система, ↑ синтез простагландинів, ↑β-ендорфіни, серотонін і глутамат + ↓ГАМК. Протишок: викид КА, ↑АКТГ→↑глюкокортикоїдів (ГК) і мінералокортикоїдів (МК), ↑Прл, ↑глюкагон: прискорюється ЧСС і ЧД, гіпертермія, ↑АТ і м'язовий тонус, посилюється ліполіз і глюконеогенез → гіперглікемія → гіперінсулінемія → накопичення глікогену в печінці → стеатогепатоз. Мобілізується імунна система.	Кора ННЗ – гіпертрофується →↑ГК, МК, ДЭАс → підвищується функціональний резерв кори ННЗ → синтез гормонів стає стабільно високим при ↓АКТГ; + ↑ активність стрес-лімітуючих нейроендокринних систем, але ↓ГАМК і ДА → ↑ СТГ і Прл → активуються анаболічні процеси + ↓ЛГ і ФСГ, ↓ТТГ і Т 4, ↓статеві стероїди. Стресіндукована гіперглікемія + стеатогепатоз → Г і ІР тканин-мішеней → ожиріння → ЦД 2 типу.	↑ катаболічні процеси і гіподинамія, + гіпотермія, + імунодепресія + ↓ ГАМК, ДА і мелатонін при ↑ ІФР-1 і Прл → онко-процеси, артрити, патологія ШКТ → ДГ або метаболічний синдром, + астенія, депресія, + мастопатія, + порушення репродуктивної системи + ожиріння + ЦД 2 типу з виснаженням β-клітин чи апоптоз β-клітин, + апоптоз клітин щитоподібної залози (часто аутоімунний тироїдит з гіпотиреозом).

47

Діабетична хвороба нирок

Історія відкриття патологічних змін у нирках при цукровому діабеті (ЦД) налічує понад століття. У 1840 році в паризькому госпіталі С. Bernard, виконуючи патоморфологічне дослідження пацієнта з уперше виявленим ЦД, зафіксував виражене збільшення розмірів нирки [1, 2]. Термінальну стадію діабетичної нефропатії (ДН) уперше описали ще в 1936 році Р. Kimmelstiel і С. Wilson. Відтак було висунуто гіпотезу, що нефропатія зумовлена гіперглікемією [3]. За час, що минув відтоді, було досягнуто певного прогресу й розуміння природи зазначеного ускладнення, механізмів його розвитку та методів впливу на них. Утім, незважаючи на досягнуті успіхи, про вирішення цієї проблеми наразі не йдеться.

На сьогодні ДН є найбільш серйозним ускладненням ЦД, посідає високі позиції у структурі компонента дорослих хворих, які потребують проведення гемо- або перитонеального діалізу [4]. Тривалий час нефропатію діагностували у стадії, коли розвивалися симптоми нефротичного синдрому й формувалася хронічна ниркова недостатність (ХНН). Із 80-х років минулого століття виникла можливість діагностувати клінічні стадії ДН і проводити її профілактику [5]. Частота появи ДН безпосередньо залежить від тривалості ЦД. Цей зв'язок встановлений у хворих на ЦД 1 типу. В перші 5 років від початку ЦД 1 типу, який має відносно точну дату свого початку, оскільки пов'язаний з інсуліновою недостатністю, ДН не розвивається. Хоча в окремих роботах (R.P. Hamman, 1997) зазначалося, що у хворих із ЦД 1 типу з тривалістю захворювання до 5 років у 18% спостерігалася альбумінурія. Більш виражена стадія ДН – стадія протеїнурії – рідко розвивається упродовж 5 років від початку ЦД 1 типу. За даними клініки Stena (м. Копенгаген), ДН у хворих на ЦД 1 типу з тривалістю діабету до 10 років становить 5-6%, при тривалості захворювання до 20 років – 25-30%, до 30 років – 35-40% [6]. У разі тривалості захворювання на ЦД понад 30-35 років, якщо ДН не розвинулася, ймовірність її виникнення становить 1% нових випадків на рік. Це свідчить про можливість генетичної захищеності цих пацієнтів від патологічного впливу метаболічних факторів на нирки. Встановлено, що частота ДН при ЦД 1 типу залежить від того, у якому віці почалося захворювання. Так, частота виявлення ДН досягала 44-45% в осіб із розвитком ЦД у пубертатному віці 15-20 років. Якщо ЦД розпочинався, коли пацієнтові виповнилося 20 років, то ДН траплялася у 30-35% випадків. Припускають, що вікові відмінності у прогресуванні ДН пов'язані з патологічним впливом метаболічних порушень у цей період, зумовлених гормональною перебудовою організму (активна секреція гормону росту й статевих гормонів). Поширеність ДН при ЦД 2 типу менше вивчено, оскільки встановлення точного часу початку захворювання ускладнено. ЦД 2 типу розвивається в осіб немолодого віку, тож при цьому симптоми захворювання можуть нашаровуватися на прояви інших супутніх захворювань, які з'явилися до початку ЦД: гіпертонічна хвороба та інша серцево-судинна патологія, гломерулонефрит, пієлонефрит, сечокам'яна хвороба. Більш того, альбумінурія в 15-40% випадків виявляється при першому виявленні ЦД 2 типу або навіть передуює встановленню діагнозу [6]. При першому виявленні ЦД 2 типу протеїнурія зустрічається у 7-10% хворих [6]. Однак при ЦД 2 типу простежується так само, як і при ЦД 1 типу, залежність частоти розвитку ДН від тривалості захворювання. ДН спостерігається у 7-10% хворих із ЦД 2 типу тривалістю не більше 5 років, 20-35% – у пацієнтів

із ЦД 2 типу зі стажем 20-25 років і 50-57% – при більш тривалих термінах захворювання [7]. Незважаючи на подібну частоту розвитку ДН у хворих на ЦД 1 і 2 типу, смертельний наслідок від термінальної ниркової недостатності в пацієнтів із ЦД 2 типу настає рідше, ніж у хворих на ЦД 1 типу (5-10% випадків при ЦД 2 типу проти 45% при ЦД 1 типу). Це пов'язано з тим, що у хворих із ЦД 2 типу на тлі нефропатії спостерігається весь клінічний спектр серцево-судинної патології, тож смерть цих хворих насамперед настає від серцево-судинної катастрофи. Необхідно зазначити, що при ЦД 2 типу (30% хворих) і при ЦД 1 типу (8-12% хворих) виявлена протеїнурія може свідчити, що ураження нирок не пов'язане із ЦД, тому необхідно проводити диференційний діагноз.

Стереотипне уявлення про ДН може маскувати різні захворювання нирок, зокрема діабетичний гломерулосклероз, ішемічну нефропатію, інфекцію сечових шляхів, гіпертонічний нефросклероз, інтерстиціальний нефрит, гломеруло-нефрит тощо. Це пов'язано з особливостями метаболічних порушень, властивих ЦД. Для цього захворювання характерні мікро- і макроангіопатії, схильність до інфекційних ускладнень, підвищений ризик серцево-судинних захворювань.

Опубліковано результати обстеження пацієнтів із ЦД 2 типу у віці 40 років і старше. ХНН встановлено у 13% хворих, серед них альбумінурію зафіксовано лише у 28%, протеїнурію – у 19%, діабетичну ретинопатію (ДР) – у 28%.

У 30% хворих із ЦД 2 типу з ХНН була відсутня як ретинопатія, так і альбумінурія [8].

Це дало змогу зробити висновок, що патологія нирок у хворих на ЦД 2 типу часто зумовлена захворюваннями паренхіми нирок, які відрізняються від діабетичного гломерулосклерозу, й рекомендувати обов'язкове визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) як доповнення до моніторингу екскреції альбуміну та оцінки змін судин очного дна. Взаємозв'язок ДР і ДН у хворих на ЦД 2 типу – особлива тема. ДР встановлюють у майже 90% хворих на ЦД 1 типу з протеїнурією і тільки у 50% хворих із ЦД 2 типу [8]. Це може відображати наявність у нирках патологічних процесів, які не залежать від ефектів гіперглікемії, а також мають різний термін розвитку і диференційовану відповідь на дію факторів, які впливають на зниження ниркової функції. Більш того, у разі ізольованої ДН хворі мають кращий нирковий і кардіальний прогноз незалежно від контролю рівня артеріального тиску (АТ) і метаболічних показників.

Наявність ДР як одного з базових показників асоціюється із більш значимими ризиками зростання рівня креатиніну в сироватці крові, кінцевої стадії ХНН, летальності [8]. На підставі аналізу факторів ризику зниження ШКФ, збільшення креатиніну в крові та смертності було

встановлено значущість таких факторів, як рівень альбуміну, систолічний рівень АТ, рівень глікованого гемоглобіну крові (HbA_{1c}), паління та вік пацієнта [8]. Протеїнурію розглядають як надзвичайно важливий негемодинамічний предиктор прогресування ДН. Редукція протеїнурії до менш ніж 1 г/добу є такою ж важливою, як і мета досягнення цільових показників глікемії, АТ, ліпідів сироватки крові для запобігання прогресуванню ДН.

У країнах Європи чітко встановлено подвоєння кількості пацієнтів, які хворіють на ЦД, із термінальною стадією ниркової недостатності (за 9-річний період спостереження – із 12,7 до 23,6 на 1 млн населення) [9]. Навіть у країнах із відносно низькою захворюваністю на ЦД – Австралії та Новій Зеландії – відзначено майже двократне зростання кількості хворих на термінальну ниркову недостатність за рахунок пацієнтів із ЦД 2 типу [10]. Менш урахуваною і дослідженою залишається група хворих на ЦД із помірною нирковою недостатністю, що ускладнює прогнозування динаміки поширеності термінальної ниркової недостатності й потреби в замісній нирковій терапії (ЗНТ). Діабетологія і нефрологія – доволі витратні галузі охорони здоров'я. Економічні витрати, спрямовані на забезпечення ЗНТ хворим ЦД, продовжують зростати.

ДН – специфічне ураження нирок при ЦД, що супроводжується формуванням вузликового або дифузного гломерулосклерозу, термінальна стадія якого характеризується розвитком ХНН.

Сучасні уявлення про патогенез ДН

Наразі не існує єдиного уявлення про механізми розвитку ДН. Згідно з результатами численних досліджень сьогодні основну увагу приділяють таким чинникам:

- порушення внутрішньониркової гемодинаміки у вигляді клубочкової гіпертензії, яка відіграє визначальну роль на ранніх стадіях ураження нирок при ЦД;
- пряма токсична дія альбуміну на епітеліоцити проксимальних каналців із подальшою індукцією процесів запалення та фіброзу в тубулоінтерстиціальному просторі;
- формування ендотеліальної дисфункції капілярів ниркових клубочків. Ключовим моментом у розумінні патогенезу ДН було відкриття В.М. Веггера (1996) феномена гіперфільтрації і внутрішньоклубочкової гіпертензії. Цей механізм запускається хронічною гіперглікемією, викликаючи спочатку функціональні, а згодом структурні зміни в нирках. Внутрішньоклубочкова гіпертензія розвивається внаслідок дилатації приносної артерії клубочка під дією надлишкової кількості глюкози, а також глюкагону, простагліну, оксиду азоту (NO). Тривала дія потужного гідралічного преса ініціює механічне подразнення прилеглих структур клубочка, що сприяє гіперпродукції колагену і його



М.В. Власенко

накопиченню в ділянці мезангіуму, початком склеротичних процесів, порушенням архітектоніки і проникності базальної мембрани клубочка. Іще одним важливим відкриттям було визначення надвисокої активності локальної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при ЦД. Встановлено, що локальна ниркова концентрація ангіотензину II (АГ II) в 1000 разів перевищує його вміст у плазмі. Механізми його патогенної дії при ЦД зумовлені не лише його потужною вазоконстрикторною дією, а й проліферативною, прооксидантною і протромбогенною активністю. У нирках АГ II викликає внутрішньоклубочкову гіпертензію, сприяє склерозуванню і фіброзуванню ниркової тканини опосередковано через викид цитокінів і факторів росту. Гіперглікемії належить провідна роль у розвитку мікро- та макросудинних ускладнень.

Гіперглікемія індукуює неферментне глікування білків, окислювальний стрес, активацію протеїну С, мітоген-активуючого протеїну, дію чинників зростання, вазоактивних факторів, цитокінів, що спричиняють ушкодження нирок на рівні клітини. Це призводить до розвитку ниркової гіпертрофії та акумуляції екстрацелюлярного матриксу, що передують таким незворотним змінам, як гломерулосклероз і тубулоінтерстиціальний фіброз. Підтверджують роль гіперглікемії у розвитку ДН результати великого дослідження DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group), в ході якого було виявлено можливість запобігти розвитку ДН у хворих на ЦД 1 типу при ідеальній компенсації вуглеводного обміну і у хворих на ЦД 2 типу – дослідження UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group) і ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease). Прогресуванню ДН також сприяють обмінні порушення у вигляді дисліпопротеїнемії, як завдяки здатності ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності індукувати процеси фіброгенезу, так і гіперурикемії. Механізми розвитку тубулоінтерстиціального компонента запалення і фіброзу є універсальними як для ДН, так і для хронічних недіабетичних захворювань нирок. Значення протеїнурії як маркера прогресування уражень нирок багато в чому зумовлене механізмами токсичної дії окремих компонентів білкового ультрафільтрату на епітеліоцити проксимальних каналців та інші структури ниркового тубулоінтерстицію. Відомо, що білки плазми індукують процеси тубулоінтерстиціального запалення і фіброзу, які називають протеїнуричним ремоделюванням тубулоінтерстицію, вираженість якого є одним з основних факторів, що визначають швидкість прогресування ниркової недостатності при хронічних

нефропатіях. Дослідження RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), в яке було залучено пацієнтів із ЦД 2 типу і ДН, продемонструвало протекторну ролі як найбільш значущий фактор ризику кардіоваскулярних подій і прогресування ДН незалежно від рівня АТ. Артеріальна гіпертензія (АГ) відіграє ключову роль у розвитку та прогресуванні ДН, так само як і в розвитку макроваскулярної патології. При прогресуванні ДН роль метаболічних факторів зменшується, натомість зростає роль гемодинамічних факторів (АГ, внутрішньоклубочкової гіпертензії). Запобігти розвитку і прогресуванню судинних ускладнень (у тому числі ДН) можна тільки за підтримки АТ на рівні не більш як 130/80 мм рт. ст. Більш жорсткий контроль АТ у хворих із нирковою патологією може призвести до зростання ризику кардіоваскулярних подій через гіперперфузію інших органів-мішенів. Велику увагу приділяють дослідженню розвитку анемії при прогресуванні ДН. Встановлено, що зниження рівня Нb у хворих із ЦД більш виражене порівняно з хворими з недіабетичними причинами хронічної хвороби нирок (ХХН) при зівставних величинах ШКФ. Рекомендації NKF K/DOQI (National Kidney Foundation) визначили цільові значення Нb у хворих ХХН, які отримують терапію еритропоетином у межах 110-120 г/л, але не вище 130 г/л через ризик більш частого виникнення мозкових інсультів. Довгий час тривали дебати про специфічність прояву ДН при ЦД 1 і 2 типу. Наразі існують доволі переконливі свідчення, що базові патофізіологічні механізми, які ведуть до розвитку й прогресування ДН, однакові при обох типах діабету. Однак при СД 2 типу, а також при метаболічному синдромі спостерігаються додаткові фактори ушкодження нирок, такі як ожиріння, гіперурикемія, дисліпідемія тощо. Деякі експерти вважають, що існує генетична схильність до діабетичного ураження нирок, хоча достовірних генетичних маркерів наразі не виявлено; крім того, не підтверджено теорію імунних факторів, тобто наявності антитіл до базальної мембрани клубочків та інсуліну.

Сучасне формулювання діагнозу

Клініко-морфологічна класифікація ДН. У зв'язку із зростанням кількості пацієнтів із нирковою недостатністю, яка розвивається унаслідок різних нозологічних форм, у 2002 році Національний фонд США запропонував об'єднати захворювання нирок із відомою причиною, з патологією, яка супроводжується зниженням ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м² протягом трьох місяців і більше навіть за відсутності лабораторно-інструментальних ознак

ураження нирок, незалежно від діагнозу в термін «хронічна хвороба нирок» (K/DOQ1-2002) [11]. Рівень ШКФ на сьогодні визнано кращим методом оцінки функції нирок. Нормальний рівень ШКФ співвідноситься з віком, статтю, площею поверхні тіла. Рівень ШКФ < 60 мл/хв/1,75 м² – порогова величина, що позначає втрату 50% фільтраційної здатності нормальної нирки. В міжнародній нефрологічній практиці частіше використовують класифікацію С.Е. Mogensen, основною перевагою якої є її орієнтація на виявлення ранніх стадій ДН [12]. З огляду на необхідність більш ранньої діагностики ДН, виникає запитання, на якій стадії лікар має можливість верифікувати ДН й розпочинати терапевтичні заходи щодо стримування прогресування ДН. Відповідно до класифікації С.Е. Mogensen розвиток ДН характеризується певними стадіями (табл. 1).

I стадія гіпертрофії нирок характеризується появою перших функціональних порушень у роботі нирок, які клінічно не проявляються. Екскреція білка із сечею – в нормі, АТ – в межах норми, набрякового синдрому немає. Однак ранні функціональні порушення нирок при ЦД виявляються в дебюті захворювання. Ці зміни характеризуються розвитком так званого процесу «гіперфільтрації», тобто підвищенням ШКФ вище нормальних значень (>140 мл/хв) і збільшенням ниркового кровотоку «гіперперфузії нирок». Встановлено, що у хворих із ЦД 1 типу в перші місяці після появи гіперглікемії ШКФ підвищується на 20-40% порівняно з нормою; це реакція нирок на стійку гіперглікемію. Однак така пряма залежність між глікемією і ШКФ зберігається при помірно високих значеннях цукру крові (до 13-14 ммоль/л); при більш високому рівні глікемії ШКФ починає лінійно знижуватися. Компенсація вуглеводних порушень призводить до нормалізації ШКФ. У 25% хворих на ЦД 1 типу навіть ідеальна компенсація ЦД супроводжується незначним зниженням ШКФ. Ця когорта хворих належить до групи високого ризику щодо майбутнього розвитку клінічної стадії ДН. Серед причин розвитку стійкої гіперфільтрації при ЦД розглядають різні гормонально-метаболічні фактори: гіперглікемію, гіперкетонемію, збільшення гормона росту і глюкагону, порушення балансу простагландинів, гіперпродукцію передсердного натрійуретичного пептиду, гіперпродукцію ендотеліального фактора релаксації (NO), порушення тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, високе споживання білка. Всі перелічені фактори сприяють підвищенню ШКФ, розширенню приносячої артерії клубочка нирки, що призводить до збільшення плазмотоку

в капілярах клубочка і ШКФ. При цій стадії відзначено і гіпертрофію нирок – збільшення ниркового кровотоку. Медіатори, що спричиняють гіперперфузію нирок і гіперфільтрацію, однакові. На цій стадії ДН фіксуються і структурні зміни нирок тканини: гіпертрофія клубочків і каналців. Гіпертрофія нирок – збільшення нирок у розмірі – спостерігається у 40% хворих на ЦД.

II стадія початкових структурних змін – безсимптомна (латентна) стадія ДН. Екскреція білка із сечею і рівень АТ, як і раніше, залишаються в межах нормальних значень, ШКФ і нирковий кровообіг – підвищені, як і на I стадії ДН. У 5% хворих із ЦД спостерігається ретинопатія. Морфологічна характеристика структурних змін при цій стадії така: спостерігається потовщення базальної мембрани капілярів клубочків і збільшення обсягу мезангіального матриксу.

III стадія розпочинається ДН. Як і попередня стадія, третя характеризується високою ШКФ і ниркового кровотоку, відсутністю білка в загальноклінічному аналізі сечі, нормальним або трохи підвищеним рівнем АТ. Відмінна особливість цієї стадії полягає в появі так званої мікроальбумінурії (МАУ). МАУ називають стан, що характеризується підвищеною екскрецією із сечею альбуміну (в межах 30-300 мг/добу або 20-200 мкг/хв). До клініко-лабораторних особливостей цієї стадії належать підвищення АТ на 10-15%, ретинопатія – у 20-50% хворих, периферична полінейропатія – у 30-50% пацієнтів, загальний аналіз сечі в нормі. Структурні зміни нирок схожі з попередньою стадією, збільшення мезангіального матриксу >20% від обсягу клубочка. Для виявлення істинної МАУ необхідна наявність багаторазових змін цього показника впродовж декількох тижнів. Якщо у хворих на ЦД виявляють МАУ, то за відсутності належного лікування існує висока ймовірність, що надалі показник екскреції альбуміну із сечею постійно підвищуватиметься і призведе через 8-10 років до протеїнурії. На сьогодні не потребує доказів той факт, що МАУ є не тільки передвісником розвитку клінічної стадії ДН, а й пов'язана з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень у цих хворих. Стійка компенсація вуглеводних порушень, а також застосування препаратів, що нормалізують ниркову гемодинаміку й біохімічний склад базальних мембран клубочків нирок, здатні зупинити патологічний процес у нирках на стадії альбумінурії. Тож дуже важливо своєчасно діагностувати ранню доклінічну стадію ДН і вжити всіх можливих профілактичних заходів для запобігання її подальшому прогресуванню.

IV стадія вираженої ДН характеризується постійною протеїнурією. При цьому екскреція альбуміну із сечею перевищує 200 мкг/хв, або 300 мг/добу, а екскреція білка перевищує 0,5 г (500 мг)/добу. Ця стадія зазвичай проявляється через 15-20 років від початку ЦД. З моменту появи протеїнурії у хворих починається зниження ШКФ зі швидкістю в середньому 1 мл/хв на місяць, що призводить до розвитку термінальної ниркової недостатності. Через 5-7 років від початку протеїнурії розвивається термінальна стадія. Збільшення протеїнурії до 3,5 г/добу і більше може призвести до розвитку класичного нефротичного синдрому, який включає протеїнурію, гіпоальбумінемію, гіперхолестеринемію, появу гіпоальбумінічних набряків.

Нефротичний синдром при ЦД має низку особливостей:

- набряклість тканин розвивається при більш високому рівні альбумінемії, ніж у хворих із первиннонирковими захворюваннями;
- висока протеїнурія зберігається навіть на стадії ХНН, коли 75% клубочків не працює, тоді як у хворих із первинним гломерулонефритом протеїнурія знижується при розвитку ХНН;
- набряки при ЦД резистентні до терапії діуретиками. Протеїнурія при ДН, як правило, ізолювана, тобто не супроводжується зміною осаду сечі (мікрогематурією, лейкоцитурією). Поява еритроцитів і лейкоцитів у сечі хворого на ЦД найчастіше свідчить про приєднання сечової інфекції. Протеїнурична стадія ДН характеризується швидким зростанням рівня АТ. З появою протеїнурії рівень АТ підвищується у 80-90% хворих, а патологічний процес у нирках втрачає свою безпосередню залежність від рівня гіперглікемії, оскільки відсутня кореляція між темпом зниження ШКФ і рівнем глікозування гемоглобіну [13].

Припускають, що факторами, які прискорюють розвиток ХНН у хворих на ЦД, є: початок діабету в пубертатному віці (50%); наявність АГ; гіперліпідемія (гіпертригліцеридемія); наявність набрякового синдрому; низький гематокрит; спадкова обтяженість за ЦД; незадовільна компенсація ЦД. Сукупність перелічених клінічних і лабораторних показників призводить до швидкого розвитку ХНН при ДН і вказує на необхідність більш агресивного лікування діабетичного ураження нирок. Протеїнурична стадія ДН характеризується наростанням тяжкості та інших мікро- і макросудинних ускладнень ЦД: ретинопатії – у 100% хворих, полінейропатії – у 100%, автономної нейропатії (ортостатизм, ентеропатія), гіпертензії – у 80-90% хворих, гіперліпідемії – у 60-80%, ішемічної хвороби серця – у 50-70% хворих. При цьому у 70% випадків виявляються найбільш тяжкі стадії ДР – препроліферативна і проліферативна, що призводять до втрати зору. Таке співдружне прогресування ДР і нефропатії дало змогу клініцистам виділити симптомокомплекс, що дістав назву нирково-ретинальний синдром. Зміни на очному дні завжди спостерігаються раніше, ніж з'являється протеїнурія. На стадії протеїнурії досить швидко прогресує і ДН – як периферична, так і автономна її форми. Це ще більше погіршує стан хворих із ДН. Протеїнурична стадія ДН супроводжується розвитком серцево-судинної патології. Цей взаємозв'язок можна зрозуміти: втрата білка із сечею призводить до надмірного синтезу атерогенних ліпідів. Регрес функціональних і структурних змін нирок на цій стадії ДН неможливий. Протеїнурична стадія ДН незворотня. Можна тільки сповільнити прогресування ДН до стадії ниркової недостатності, застосувавши тактику інтенсивної антигіпертензивної терапії.

V стадія (уремічна) – стадія хронічної ниркової недостатності. На цій стадії фільтраційна функція нирок продовжує знижуватися, що призводить до наростання концентрації у крові токсичних азотистих шлаків. Біохімічними критеріями зниженого ШКФ є підвищення креатиніну, сечовини сироватки крові, гіперкаліємія і гіперфосфатемія. На цій стадії спостерігаються структурні зміни (склероз >80% клубочків, артеріололіноз, тубулоінтестиціальний фіброз), що ведуть до зниження ШКФ. Морфологічно це визначається як тотальний дифузний або вузликовий гломерулосклероз.

Продовження на стор. 50.

М.В. Власенко, д.мед.н., професор, Ю.О. Кривов'яз,
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Діабетична хвороба нирок

Продовження. Початок на стор. 48.

На стадії ХНН може фіксуватися зниження протеїнурії, що вважається несприятливою прогностичною ознакою, яка свідчить про прогресуючу оклюзію ниркових клубочків. Термінальна стадія ураження нирок характеризується значним зростанням АТ, іноді тяжко керованого; приєднується затримка рідини з розвитком набрякового синдрому, резистентного до сечогінних препаратів; розвиваються симптоми серцевої недостатності, яка може ускладнитися розвитком набряку легень. На стадії ХНН різко прогресують й інші мікро- і макросудинні ускладнення ЦД: усі 100% хворих із ХНН мають ДР, із них 80% — препроліферативну і проліферативну стадії, що призводить до втрати зору в 30-40% хворих; усі хворі з ХНН мають периферичну полінейропатію, яка посилюється при уремії внаслідок специфічного ураження нервових волокон; посилюється автономна нейропатія, виявляється ортостатична гіпотензія, що ускладнює підбір адекватної дози антигіпертензивних препаратів; інфаркти міокарда та інсульты є основною причиною смерті хворих на ЦД на стадії ХНН, які отримують лікування гемодіалізом. На стадії уремії приєднуються і специфічні симптоми, характерні для хворих із вираженою втратою фільтраційної функції нирок: ниркова анемія (нормохромна і нормоцитарна), яка розвивається унаслідок порушення синтезу еритропоєтину в нирках; ниркова остеодистрофія — ураження скелета і м'яких тканин, що розвиваються внаслідок порушення фосфорно-кальцієвого обміну. Для ХНН характерні гіперфосфатемія і гіпокальціємія, які призводять до гіперплазії парашитовидних залоз і розвитку вторинного гіперпаратиреозу. Гіперпаратиреоз виникає при помірному зниженні ШКФ до 60-40 мл/хв, а у разі зниження фільтраційної функції нирок до 40-20 мл/хв розвиваються ознаки остеомалізації. При зниженні ШКФ<15 мл/хв розвивається уремічна інтоксикація організму азотистими шлаками (свербіж, нудота, блювота) та явища метаболічного ацидозу, що викликають дихання Ку-смауля. В таблиці 2 наведені обов'язкові та додаткові методи досліджень, що проводяться пацієнтам із ДХН.

Альбумінурія — маркер нирково-гломерулярних захворювань, високого серцево-судинного ризику і перших клінічних проявів діабетичної хвороби

нирки (ДХН) [14]. Не в усіх хворих із ДХН і зниженою ШКФ спостерігається альбумінурія. З іншого боку, зниження ШКФ<60 мл/хв/1,73 м² у хворих на ЦД без альбумінурії може бути проявом ХНН, яка виникла через іншу етіологічну причину, а не внаслідок розвитку ДХН, тож потребує уточнення причини ХНН.

Слід урахувати й велику варіабельність результатів альбумінурії (близько 40%). Для зменшення випадковості визначення альбумінурії в разовій або добовій сечі загальноприйнятним діагностичним тестом стало вимірювання альбумін-креатинінового співвідношення, яке дозволяє використовувати однократну ранкову порцію сечі [15]. Діагностичні показники альбумінурії наведені в таблиці 3.

Розвиток ДН у хворих на ЦД не тільки погіршує прогноз, а й потребує корекції застосованої цукрознижувальної терапії, специфічної профілактики ДН та лікування власне проявів-ускладнень ДН. Своєчасне виявлення ДН можливе лише при скринінговій оцінці функції нирок у хворих на ЦД за ШКФ. ДХН встановлюють на підставі зниження ШКФ<60 мл/хв/1,73 м² і ураження нирки за рівнем екскреції альбуміну, оціненого за співвідношенням альбумін/креатинін у сечі >30 мг/г [15].

У клінічній практиці використовують не вимірювання, а обчислення ШКФ. Для цього застосовують формули кліренса ендогенних фільтраційних маркерів (креатинін і цистатин С) [16]. На визначення ШКФ за рівнем ендогенних фільтраційних маркерів впливають безліч факторів, тому формули обчислення дають велику погрішність, особливо при високій ШКФ [16]. Для обчислення ШКФ рекомендовано використовувати розроблені формули.

Методи обчислення ШКФ

- Формула Кокрофта-Голта *:
ШКФ (мл/хв) = [(140-вік (роки)) × маса тіла (кг)] / 72 × креатинін сироватки (мкмоль/л) × 0,85 (для жінок).

- Формула MDRD:
ШКФ (мл/хв/1,73 м²) = 186 × (креатинін сироватки)^{-1,154} × (вік)^{-0,203} × 0,742 (для жінок) × 1,210 (для представників негроїдної раси).

- Формула CKD-EPI:
СКФ (мл/хв/1,73 м²) = 141 × min (креатинін сироватки / k, 1) × a × max (креатинін

сироватки / k, 1) —1,209 × 0,993 вік × [1,08 для жінок] × 1,159 [для представників негроїдної раси], де k — 0,7 для жінок і 0,9 для чоловіків, а — (–0,329) для жінок і (– 0,411) для чоловіків.

- Формула Шварцця (для дітей)*:
СКФ (мл/хв) = 4,3 × зростання (м) / креатинін сироватки.

- Формула Коунахана (для дітей):
СКФ (мл/хв/1,73 м²) = 3,8 × зростання (м) / креатинін сироватки.

Величину СКФ, обчислену за формулами Кокрофта-Голта та Шварцця, необхідно приводити до стандартної площі поверхні тіла 1,73 м².

У 2004 році цистатин С був офіційно визнаний Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими препаратами США (FDA) як маркер для альтернативного визначення ШКФ. Рекомендовано такі формули для обчислення ШКФ за одноразовим визначенням цистатину С у сироватці крові.

- ШКФ = 91,627* цистатин С; ШКФ = 80,35 / цистатин С — 4,32.

- ШКФ = 78 / цистатин С + 4; ШКФ = 119 / цистатин С — 33.

- ШКФ = 100 / цистатин С — 14.

Визначення сироваткового рівня цього показника може бути корисним для скринінгу ранніх стадій ХНН у хворих на ЦД [17]. Частота моніторингу ШКФ для осіб із ХНН або із ризиком її розвитку подано на рисунку.

На підставі рівня ШКФ визначають стадію ХНН, етіологічним чинником якої є ДН, що разом свідчить про ДХН.

Рекомендовано класифікацію ХНН на основі значень ШКФ і альбумінурії [16].

Первинне обстеження на наявність ДХН слід проводити відразу після встановлення діагнозу ЦД 2 типу і через 5 років від початку ЦД 1 типу [15]. За відсутності у хворого ДХН скринінгове визначення альбумінурії і ШКФ слід проводити щорічно (табл. 4).

Діагноз ДН відповідно до класифікації ХНН

У разі виявлення у хворого на ЦД альбумінурії або протеїнурії встановлюють діагноз з уточненням стадії ХНН (залежно від ШКФ, табл. 5): ДН, стадія МАУ, ХНН 1, 2, 3 або 4; ДН, стадія протеїнурії, ХНН 1, 2, 3 або 4; ДН, ХНН 5 (лікування замісною нирковою терапією). У разі виявлення у хворого ЦД зниження ШКФ<60 мл/хв і за відсутності інших ознак ураження нирок (альбумінурії, протеїнурії) встановлюють діагноз: ХНН 3 або 4; ХНН 5 (лікування замісною нирковою терапією).

Необхідність виявлення ДХН у хворих ЦД зумовлено не тільки зміною прогнозу, а й необхідністю корекції терапії та лікування ускладнень, таких як анемія, порушення фосфорно-кальцієвого обміну й підготовка до сучасної замісної терапії. Етапність діагностики і лікування ДН подано у таблиці 6.

		Категорії САК (мг/ммоль), опис і рівні		
		A1<3 Нормальне або незначно підвищене	A2 3-30 Помірно підвищене	A3>30 Виразно підвищене
Категорії ШКФ (мл/хв/1,73 м ²) Опис і рівні	G1 ≥ 90 Нормальна і збільшена	≤1	1	≥1
	G2 60-89 Незначне зниження відповідає нормальній у підлітків	≤1	1	≥1
	G3a 45-59 Незначно або помірно знижена	1	1	2
	G3b 30-44 Незначно або помірно знижена	≤2	2	≥2
	G4 15-29 Виразно знижена	2	2	3
	G5 < 15 Ниркова недостатність	4	≥4	≥4

Рис. Частота моніторингу ШКФ для осіб із ХНН або із ризиком її розвитку (NICE, 2014)

Таблиця 4. Групи ризику розвитку ДН (показано щорічний скринінг ДН із визначенням альбумінурії і ШКФ)	
Категорії хворих	Початок скринінгу
Хворі на ЦД 1 типу, які захворіли в ранньому дитинстві й постпубертатному віці	Через 5 років від початку СД, далі — щороку
Хворі на ЦД 1 типу, які захворіли в пубертатному віці	Відразу під час встановлення діагнозу, далі — щороку
Хворі на ЦД 2 типу	Відразу під час встановлення діагнозу, далі — щороку
Вагітні на тлі ЦД і хворі на гестаційний ЦД	1 раз на триместр

Таблиця 5. Стадії ХНН у хворих на ЦД		
ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	Хворі на ЦД	
	З ознаками ураження нирок (за аналізами сечі і/або даними віалізуючих методів дослідження)	Без ознак ураження нирок
>90	1	Норма
89-60	2	Норма
59-30	3	3
29-15	4	4
<15 або діаліз	5	5

Таблиця 3. Діагностичні показники альбумінурії

Категорія	Альбумінурія		Концентрація альбуміну в сечі (мг/л)	Співвідношення альбумін/креатинін сечі (мг/ммоль)
	Ранкова порція (мкг/хв)	За добу (мг)		
Нормоальбумінурія A1	<20	<30	<20	<2,5 (чоловіки) <3,5 (жінки)
Альбумінурія* A2	20-199	30-299	20-199	2,5-25,0 (чоловіки) 3,5-25,0 (жінки)
Протеїнурія A3	>200	>300	>200	>25

Примітка. * Мікроальбумінурія вважається доведеною за наявності двох позитивних результатів протягом 1 місяця.

Таблиця 2. Діагностика

Обов'язкові методи дослідження	Додаткові методи дослідження
• Визначення мікроальбумінурії та альбуміно-креатинінового коефіцієнта сечі (бажано в ранковій порції) • Протеїнурія (в загальноклінічному аналізі сечі і у сечі, зібраній упродовж доби) • Осад сечі • Креатинін, сечовина, калій сироватки • Розрахунок ШКФ	• Дуплексне ультразвукове дослідження нирок і ниркових судин. • Ангіографія ниркових судин для діагностики стенозуючого процесу, емболія судин тощо

Таблиця 6. Етапність діагностики і лікування ДН	
Заходи	Хто виконує
Виявлення груп ризику	Ендокринолог, сімейний лікар
Обов’язкові методи дослідження	Ендокринолог, сімейний лікар
Визначення клінічної стадії нефропатії	Ендокринолог
Вибір специфічного методу лікування: • стадія альбумінурії • стадія протеїнурії • стадія ХНН: - консервативна - термінальна	Ендокринолог Ендокринолог Ендокринолог Нефролог, ендокринолог

Комплексна терапія діабетичного ураження нирок передбачає кілька напрямів.

I. Компенсація вуглеводного обміну. Одним із критеріїв оптимальної компенсації є рівень $HbA_{1c} < 7,5\%$, що дає змогу запобігти розвитку ДН і значною мірою знизити темп її прогресування. Однак при зниженні ШКФ існування еритроциту вкорочене, що призводить до зниження HbA_{1c} [18]. При розвитку анемії у хворих із ДХН коректність оцінки визначення рівня HbA_{1c} додатково знижується, тож

Таблиця 7. Цукрознижувальні препарати, які можна застосовувати на різних стадіях ХХН	
Препарати	Стадія ХХН
Метформін	1-2
Глібенкламід (у тому числі мікронізований)	1-2
Гліклазид і гліклазид МВ	1-4
Глімепірид	1-3
Гліквідон	1-4
Гліпізид	1-4
Репалінід	1-4
Піоглітазон	1-4
Сітагліптин	1-3
Саксагліптин	1-4
Ексенатид	1-3
Ліраглутид	1-3
Акарбоза	1-2
Гліфлозіни	1-2
Інсуліни	1-5
Примітки. – При ХХН 4 необхідно знизити дозу препарату. – При ХХН 5 немає протипоказань до застосування препаратів інсуліну. Необхідно пам’ятати про підвищення ризику розвитку гіпоглікемії у хворих на інсулінотерапію при прогресуванні захворювання нирок від ХХН 1-2 до 3-5, що потребує редуцції дози інсуліну. Наразі даних про застосування інших цукрознижувальних препаратів на термінальній стадії ураження нирок недостатньо.	

Таблиця 8. Лікування ДН	
Стадія ДН	Принципи лікування
Альбумінурія, ХХН 1-3	• Досягнення індивідуальних цільових значень HbA_{1c} • Помірне обмеження тваринного білка (не більше 1,0 г/кг маси на добу) • Інгібітори АПФ або БРА як препарати вибору • Комбінована АГ-терапія для досягнення цільового АТ • Глікозаміноглікани (сулодексід) за відсутності протипоказів • Корекція дисліпідемії • Корекція анемії (засоби, які стимулюють еритропоез, препарати заліза) • Уникати використання нефротоксичних препаратів (аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні препарати) • Обережно виконувати рентгеноконтрастні дослідження
Протеїнурія, ХХН 1-3	• Досягнення індивідуальних цільових значень HbA_{1c} • Помірне обмеження тваринного білка (не більше 1,0 г/кг маси на добу) • Інгібітори АПФ або БРА як препарати вибору • Комбінована АГ-терапія для досягнення цільового рівня АТ • Глікозаміноглікани (сулодексід) за відсутності протипоказів • Корекція дисліпідемії • Корекція анемії (засоби, які стимулюють еритропоез, препарати заліза) • Уникати використання нефротоксичних препаратів (аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні препарати) • Обережно виконувати рентгеноконтрастні дослідження - Контроль статусу харчування
ХХН 4	• Досягнення індивідуальних цільових значень HbA_{1c} • Обмеження тваринного білка (0,7-0,8 г/кг маси на добу) - Інгібітори АПФ або БРА як препарати вибору; зменшення дози при ШКФ<30 мл/хв/1,73 м² - Комбінована АГ-терапія для досягнення цільового рівня АТ - Корекція гіперкаліємії - Корекція дисліпідемії • Корекція порушення фосфорно-кальцієвого обміну - Корекція анемії (засоби, які стимулюють еритропоез, препарати заліза) • Уникати використання нефротоксичних препаратів (аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні препарати) - Обережно виконувати рентгеноконтрастні дослідження - Контроль статусу харчування
ХХН 5	• Гемодіаліз • Перитонеальний діаліз • Трансплантація нирки

визначення рівня глікемії для вирішення питання корекції терапії є пріоритетним. У хворих із ДХН значно зростає ризик гіпоглікемії. Загалом у хворих із ЦД і ДХН рекомендоване зниження рівня HbA_{1c} до 7% для запобігання прогресуванню мікросудинних ускладнень ЦД, проте не нижче 7%. У пацієнтів із супутньою серцево-судинною патологією і ризиком гіпоглікемії цільовий рівень HbA_{1c} має становити >7%. При ШКФ<60 мл/хв/1,73 м² у разі ризику гіпоглікемії рекомендовано контроль глікемії з $HbA_{1c} < 8\%$ [15].

Препаратом вибору при лікуванні ЦД 2 типу є метформін. Метформін застосовують без корекції дози до ШКФ 45 мл/хв/1,73 м², у разі зниження ШКФ<45 мл/хв/1,73 м² необхідно зменшити дозу в 2 рази — до 1000 мг/добу [15]. При зниженні ШКФ<30 мл/хв/1,73 м², а також при гострому ураженні нирок, інфаркті міокарда метформін слід відмінити. Цукрознижувальні препарати, які застосовуються у хворих із ХНН, подано у таблиці 7.

Адекватну інсулінотерапію призначає ендокринолог. Найбільшого поширення на сьогодні отримала інтенсифікована (або базис-болюсна) схема людськими генно-інженерними інсулінами та інсуліновими аналогами. Лікування інсуліновою помпою (НППІ — безперервна підшкірна інфузія інсуліну, CSII — continuous subcutaneous insulin infusion) — набагато дорожчий метод, ніж традиційне лікування шприцами або шприц-ручками. Використання помпи не відміняє інтенсивну

інсулінотерапію, а допомагає вдосконалювати її, щоб доводити контроль вуглеводного обміну до цільових рівнів. Слід зазначити, що важливе значення в підтримці задовільної компенсації ЦД мають самоконтроль і навчання в Школі діабету.

II. Корекція внутрішньоклубочкової гіпертензії — найважливіший компонент патогенетичного лікування ДН. Для цього призначають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ). Згідно з літературними джерелами своєчасне і правильне призначення ІАПФ дає змогу значно знизити швидкість прогресування ДН. Слід зазначити, що ІАПФ у стадії протеїнурії рекомендований для постійного застосування. Препарати цієї групи широко використовують при ДН. В останні роки в літературі дедалі частіше згадують інші групи антигіпертензивних препаратів, у тому числі антагоністи рецепторів ангіотензину II 1 типу, як засоби корекції внутрішньоклубочкової і системної гіпертензії при ДН.

III. У клінічних дослідженнях продемонстрована доцільність застосування в лікуванні початкової ДН препаратів глікозаміногліканів, які мають здатність запобігати проліферації мезангія і гіперпродукції екстрацелюлярного матриксу, а також потовщення базальної мембрани клубочків і порушення її проникності й зарядоселективності.

IV. На сьогодні дискутується питання про обмеження тваринного білка в лікуванні ДН. Ці обмеження мають на меті зниження гемодинамічного навантаження на нирки, що провокується високобілковою дієтою, і зменшення фільтраційного навантаження білком на нирки. Окремі автори вважають не доцільним, особливо у дітей і підлітків, обмежувати білок як основний будівельний матеріал організму, що росте. В рекомендаціях ISPAD Consensus (2000) запропоновано використовувати дієту з помірним обмеженням білка (до 0,9-1,2 г/кг/добу) підліткам на стадії МАУ, а на стадії протеїнурії необхідно обмежувати білок до 0,8-0,9 г/кг/добу.

V. Гіполіпідемічна терапія (секвестранти жовчних кислот, нікотинова кислота та її похідні, фібрати, інгібітори ГМК-КоА-редуктази) — важливий компонент патогенетичного лікування у дорослих пацієнтів із ДН у стадії вираженої нефропатії, що поєднується із дисліпідемією. У дітей і підлітків із ДН у разі виявлення ліпідних порушень допустимо використовувати секвестранти жовчних кислот (холестирамін, холестинол).

VI. Наразі одним із перспективним напрямів патогенетичної терапії ДН розглядається питання корекції підвищеного рівня гомоцистеїну із застосуванням препаратів фолієвої кислоти й вітамінів групи В (у дітей та підлітків).

VII. Лікування супутньої патології сечової системи — окрема складова терапії, спрямованої на запобігання розвитку гломерулосклерозу при ЦД.

Принципи лікування ДН залежно від стадії вказані в таблиці 8.

VIII. Показами до початку замісної ниркової терапії у хворих на ЦД і ХНН є:

- ШКФ <15 мл/хв/1,73 м².
- Гіперкаліємія (>6,5 мекв/л), що не коригується консервативними методами лікування.
- Тяжка гіпергідратація з ризиком розвитку набряку легенів.
- Наростання білково-енергетичної недостатності.

Цільові значення HbA_{1c} у хворих на ЦД на діалізі:

- у хворих без виражених серцево-судинних ускладнень <7,5%;

- у хворих із тяжкими судинними ускладненнями та схильністю до гіпоглікемії: 7,5-8,0%.

Контроль рівня АТ у хворих на ЦД на діалізі:

- Цільовий рівень АТ у хворих ЦД до діалізу і між сеансами діалізу відрізняється від рекомендованого для всієї популяції діалітичних хворих загалом (130/80-140/90 мм рт. ст.).

- Препаратами першого ряду (як і в додіалітичному періоді) залишаються ІАПФ і БРА. Ниркова анемія у хворих на ЦД на діалізі
- Цільовий рівень гемоглобіну крові >11,0 г/дл, проте <12,0 г/дл.
- Лікування засобами, що стимулюють еритропоез (еповітан, епоетин-альфа), і препаратами заліза (пероральними й парентеральними).

На завершення слід зазначити, що своєчасна діагностика та лікування ДН багато в чому визначають якість життя і прогноз пацієнта із ЦД. Стимування темпів прогресування діабетичного ураження нирок найбільш перспективно на ранніх стадіях. Надалі своєчасне проведення лікувально-діагностичних заходів допоможе забезпечити зменшення кількості пацієнтів, які потребують замісної діалітичної терапії, знизити ризик серцево-судинної патології, асоційованої із ХНН.

Література

1. Bernard C. Compte Rendu de la Sosite du Biologie. 1849; 1: 80-81.

2. Ross J., Goldmann G.K. Effect of streptozotocin-induced diabetes of kidney weight and compensatory hypertrophy in the rat. Endocrinology. 1971; 88: 1079-1082.

3. Mogensen C.E., Andersen M.J. Increased kidney size and glomerular filtration rate in untreated juvenile diabetics. Normalisation by insulin treatment. Diabetologia, 1975; 11: 221-224.

4. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: фатальное или предотвратимое осложнение? Рус. мед. журнал, http:// www.rmj.ru/ 2007/3.

5. Gilbert R., Tsalamandris C., Allen T. et al. Early nephropathy predicts vision threatening retinal disease in patients with type 1 diabetes mellitus. J. Am. Soc. Nephrol. 1998 (9): 85-89.

6. Hamman R.E. Epidemiology of microvasenlar complications // In: International Textbook of Diabetes Mellitus. Ed. by R.G. M.M. Alberti., P. Zimmet, R.A. De Fronzo. — John Wiley, Sons Ltd. — 1997. — № 2. — P. 1293-1313.

7. Gall M.A., Rossing P., Skott P., Damsbo P. et al. Prevelence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulindependent) diabetic patients // Diabetologia. — 1991. — Vol. 34. — P. 655-661.

8. Шамхалова М.Т. и др. Терапевтический архив 2006 г. — № 10. — С. 27-33. Поражение почек при сахарном диабете 2 типа.

9. Postma M.J., de Zeeww D. The economic benefits of preventing end — stage renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus // Nephrol Dial. Tsansplant. — 2009. — № 24. — P. 2475-2980.

10. Villar E., Chang S.H., Me Donald S.P., Incidences, Treatments, Outcomes, Sex Effect on Survival in Patients With End — Stage Renal Disease by Diabetes Status in Australia and New Zealand (1991-2005) // Diabetes Care. — 2007. — № 30 (12). — P. 3070-3076.

11. NKF-K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification // Am. J. Kidney Dis. — 2002. — 39(suppl.1). — S. 17-31.

12. Mogensen C.E. The Diabetic Kidney. New Jersey: Humana Press. 2006.

13. Viberti G.V. 1992.

14. Bakris G.I., Molitch M. Microalbuminimuria as risk predictor in diabetes: the continuing saga. Diabetes Care. 2014; 37: 867-875.

15. Diabetic Kidney Disease: A Report Form an ADA Consensus Conference.Am J Kidney Dis. 2014; 64(4): 510-553.

16. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Inter.Med. 2013 Jun 4; 158 (11): 825-30.

17. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular disfunction [Text] / M. Conti, S. Moutereau, M. Zater [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. — 2006. — Vol 44 (3). — P. 288-291.

18. Vos F.E., Schollum J.B., Coulter C.V., Doyle T.C.A. Dufful S.B., Walker R.J. Red blood cell survival in long-tern dialysis patiets. Am.J.Kidney Dis. 2011; 58: 591-598.

19. Ellis D., Lloyd C., Becker D.J. et al. The changing course of diabetic nephropathy: Low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure correlate with regression of proteinuria // Am. J. Vid. Dis. — 1996. — Vol. 27. — P. 809-818.

Эндотелиальная дисфункция: перспективная терапевтическая мишень при диабетической нефропатии

Диабетическая нефропатия (ДН) является одной из основных причин заболеваемости и смертности у пациентов с сахарным диабетом (СД), а также занимает лидирующую позицию в этиологической структуре почечной недостаточности в общей популяции. Так, по оценкам экспертов, на ДН приходится от 30 до 47% всех случаев терминальной стадии заболевания почек различного генеза. Существуют убедительные доказательства того, что дисфункция эндотелия является ключевым событием в развитии и прогрессировании сосудистых диабетических осложнений, включая нефропатию. Считается, что гипергликемия и ее метаболические последствия приводят к нарушению функции эндотелиальных клеток. В этом обзоре рассмотрены механизмы развития эндотелиальной дисфункции при ДН и потенциальные способы воздействия на эту терапевтическую мишень.

Эндотелий

Эндотелий — это тип эпителия, который выстилает внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов. Он выполняет ряд важных функций, включающих регуляцию тонуса и проницаемости сосудов, их роста и регенерации, гемостаза, иммунных реакций и т.д. (рис.).

Перечисленные функции реализуются путем продукции различных паракринных факторов, в том числе:

- регулирующих тонус сосудов: эндотелиальный фактор релаксации (EDRF), эндотелиальный фактор контракции (EDCF), эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF);
- медиаторов воспаления: молекула межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1), молекула адгезии сосудистых клеток 1 типа (VCAM-1), ядерный фактор каппа-В (NF-κB);
- факторов роста: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и трансформирующий фактор роста β (TGF-β).

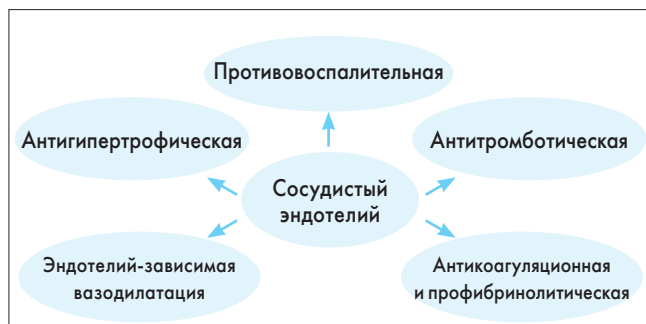


Рис. Функции эндотелия

Оксид азота

Оксид азота (NO), продуцируемый эндотелиальными клетками с помощью эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), играет важную роль в реализации многих эндотелиальных функций.

Так, NO принимает участие в регулировании сосудистого тонуса. Диффундировав из эндотелиальных клеток, он сразу активирует растворимую гуанилатциклазу (sGC), которая катализирует превращение гуанозинтрифосфата в циклический гуанозинмонофосфат (сGMP), а тот, в свою очередь, — протеинкиназу G (PKG). Последняя обеспечивает фосфорилирование ряда клеточных белков, что способствует сосудистой релаксации.

Антипролиферативное действие NO реализуется посредством сGMP-зависимого ингибирования поступления Ca^{2+} в клетку, а также за счет прямого подавления активности аргиназы и орнитиндекарбоксилазы, что уменьшает образование полиамидов, необходимых для синтеза ДНК.

NO оказывает также антитромботический эффект, диффундируя через мембрану тромбоцитов и ингибируя их агрегацию между собой и адгезию к эндотелию. Имеются в литературе и косвенные доказательства того, что NO может подавлять адгезию полиморфноядерных лейкоцитов к микрососудистому эндотелию (путем ингибирования NF-κB, индуцирующего экспрессию молекул адгезии).

Эндотелиальная дисфункция

Эндотелиальная дисфункция — это системное патологическое состояние, которое обусловлено, прежде всего, снижением активности eNOS и биодоступности NO, и проявляется дисбалансом секретируемых эндотелием паракринных факторов. Она характеризуется одним или несколькими из следующих признаков: снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, уменьшение фибринолитической активности, перепроизводство факторов роста, повышенная экспрессия

молекул адгезии и провоспалительных медиаторов, избыточная генерация реактивных форм кислорода (ROS) с развитием окислительного стресса, повышение проницаемости сосудистой стенки.

Эндотелиальная дисфункция может быть результатом ряда патологических состояний и заболеваний (СД, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, курение и др.), а также способствовать развитию и прогрессированию многих из них.

Диабетическая нефропатия и эндотелиальная дисфункция

Хроническая гипергликемия, наблюдаемая при СД, запускает целый каскад метаболических нарушений, который помимо прочего включает активацию протеинкиназы C, чрезмерное образование ROS и истощение эндогенных антиоксидантных систем с развитием окислительного стресса, накопление конечных продуктов неферментативного гликозилирования, снижение активности eNOS и биодоступности NO. При СД 2 типа негативное влияние гипергликемии дополняется также воздействием таких факторов, как артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность и хроническое воспаление. В результате все это приводит к дисфункции эндотелия и, в конечном итоге, к развитию микро- и макрососудистых осложнений СД, в том числе диабетической нефропатии.

ДН называют комплекс поражений артерий, артериол, клубочков и канальцев почек, возникающих в результате нарушения метаболизма углеводов и липидов при СД. При этом осложнении отмечаются гломерулярная гипертрофия, увеличение толщины базальной мембраны капилляров, накопление белков во внеклеточном матриксе, расширение мезангия, потеря подоцитов с постепенным развитием гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза.

Для ДН характерны такие клинические проявления, как артериальная гипертензия, отеки, снижение скорости клубочковой фильтрации и альбуминурия. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД с микроальбуминурией примерно в 7-40 раз выше, чем у лиц соответствующего возраста без СД и патологии почек.

Хотя в развитии и прогрессировании ДН участвуют многочисленные факторы, одна из ключевых ролей в ее патогенезе сегодня отводится окислительному стрессу и эндотелиальной дисфункции.

Окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция

Термин «окислительный стресс» описывает патологическое состояние, при котором отмечается чрезмерное продуцирование ROS и снижение активности эндогенных механизмов антиоксидантной защиты. Известно несколько ферментов, которые стимулируют образование ROS: НАДФН-оксидаза, альдегидоксидаза, ксантинооксидаза и глюкозооксидаза. При многих заболеваниях, в частности при СД, активность этих ферментов и продукция ROS может существенно увеличиваться.

Эндотелий — одна из важнейших мишеней окислительного стресса. В частности, окислительный стресс повышает проницаемость сосудистой стенки, способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, нарушает сигнальную трансдукцию в эндотелиальных клетках и экспрессию редокс-регулируемых факторов транскрипции (NF-κB и др.). Однако наиболее важно то, что ROS ускоряют деградацию NO (реакция между ними происходит быстрее, чем инактивация ROS супероксиддисмутазой), а в клетках, которые подвергаются окислительному стрессу, снижается экспрессия eNOS и продукция NO.

Дисбаланс между образованием NO и ROS является ключевым фактором развития диабетической эндотелиальной дисфункции.

Потенциальные терапевтические стратегии

Обязательными условиями профилактики развития и прогрессирования диабетических осложнений является модификация образа жизни, которая должна включать рациональное питание, регулярную физическую активность, нормализацию веса, контролируемое потребление натрия, отказ от курения.

Основными направлениями медикаментозной терапии ДН долгое время были только гликемический контроль и ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Однако как описано в данной статье, снижение уровня оксида азота, приводящее к развитию эндотелиальной дисфункции, является одним из наиболее важных и в то же время корректируемых факторов риска развития ДН. Поэтому особые надежды возлагаются на терапевтические вмешательства, способные нивелировать факторы повреждения эндотелия и улучшить его функцию. К лекарственным средствам, которые системно улучшают эндотелиальную функцию и способны защищать от развития сосудистых диабетических осложнений, относят: ингибиторы АПФ, статины, метформин, фолиевую кислоту/фолаты, полифенолы и другие антиоксиданты, ингибиторы протеинкиназы C, L-аргинин, тетрагидробиопртерин.

Реферативный перевод с англ. **Натальи Мищенко**

A. Arya, S. Rana, S. Gupta, L. Singh. Endothelial Dysfunction: An Evolving Target in Diabetic Nephropathy. Molecular Enzymology and Drug Targets. 2016. Vol. 2 No. 1.



Справка 3У

Следует отметить, что система синтеза и высвобождения оксида азота эндотелием обладает значительными резервными возможностями, однако повышенная потребность в NO, как например при СД, приводит к истощению запасов его субстрата — L-аргинина. Восполнить этот дефицит можно с помощью применения препаратов L-аргинина.

В 2009 году Y. Bai и соавт. представили результаты метаанализа 13 рандомизированных исследований, в которых изучали влияние перорального приема L-аргинина на функциональное состояние эндотелия. Было показано, что прием этого донатора NO даже короткими курсами улучшает функцию эндотелия по сравнению с группой плацебо.

Результаты экспериментального исследования, проведенного недавно T. Claybaug и коллегами (2014), продемонстрировали эффективность перорального применения L-аргинина в течение 8 недель в предотвращении развития нарушений фильтрационной функции почек наряду с выраженным улучшением толерантности к глюкозе при СД 2 типа.

Первым препаратом L-аргинина, появившимся на украинском фармацевтическом рынке, был Тивортин® («Юрия-Фарм»). Начинать лечение обычно рекомендуется с раствора Тивортина внутривенно капельно, особенно при острых состояниях и выраженной декомпенсации, с дальнейшим переходом на пероральный прием препарата Тивортин® аспарат.

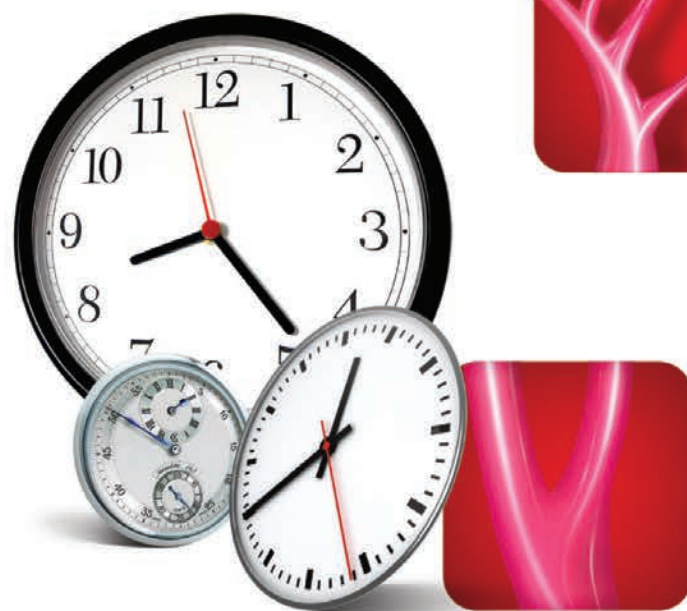
Тивортин® успешно применяется в отечественной клинической практике в течение нескольких лет и подтвердил свою эффективность в ряде клинических исследований. Что касается рассматриваемой проблемы, то представляет интерес исследование М.Н. Кочевой и соавт. (2016), в котором одна группа пациентов с СД 2 типа и артериальной гипертензией получала только стандартную терапию, а вторая — дополнительно Тивортин® аспарат в течение 4 недель. Помимо улучшения показателей эндотелиальной функции и чувствительности к инсулину Тивортин® обеспечил уменьшение суточной альбуминурии (маркера эндотелиальной дисфункции с поражением почек) на 26,8% по сравнению со снижением на 13,6% в контрольной группе.

ТИВОРТИН®

Незаменимый
донатор оксида азота



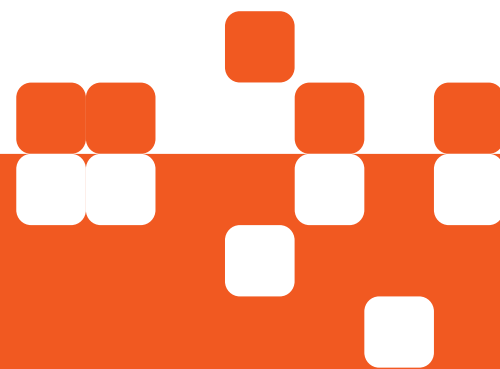
У Вас **нет**
времени
болеть



www.tivortin.com

 **ЮРІЯ-ФАРМ**

www.uf.ua



Антиоксидантная защита при метаболических нарушениях у пациентов с эндокринной патологией

Активные формы кислорода (свободные радикалы, прооксиданты) представляют собой молекулярные частицы, обладающие высокой реакционной способностью, которая приводит к повреждению белков, нуклеиновых кислот и липидов биологических мембран клеток. Они обладают антигенными свойствами, запускают аутоиммунные процессы повреждения тканей, являются важным звеном многих патологических процессов. В настоящее время многие ученые связывают стремительный рост распространенности аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета (СД), кардиальной и онкологической патологии с возрастающим влиянием оксидантной нагрузки на организм. О значении антиоксидантной защиты при метаболических нарушениях у пациентов с эндокринной патологией в рамках научно-практической конференции с международным участием Шестнадцатые Данилевские чтения рассказала кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения фармакотерапии эндокринных заболеваний ГУ «Институт проблем эндокринной патологии» Ирина Викторовна Чернявская.



И.В. Чернявская

Докладчик напомнила, что образование активных форм кислорода в организме человека является непрерывно происходящим физиологическим процессом. Им противостоит антиоксидантная система, которая удерживает перекисное окисление на низком уровне и обеспечивает определенный антиоксидантный статус организма.

Избыток свободных радикалов и накопление активных метаболитов кислорода сопровождается нарушением баланса между прооксидантными и антиоксидантными механизмами, что приводит к поражению мембран и клеточных структур, окислительной модификации липопротеинов, развитию воспаления, эндотелиальной дисфункции, повышению риску внутрисосудистого тромбообразования.

Различают ферментативные (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза) и неферментативные (витамины А, Е, каротиноиды, убихинон, глутатион, церулоплазмин и др.) составляющие антиоксидантной системы.

Мощным антиоксидантным эффектом обладает α -липоевая кислота. Кроме того, известно, что данная молекула участвует в переносе ацильных групп в процессе промежуточного обмена, а также является коэнзимом в реакциях цикла Кребса, обеспечивающих клетку энергией в виде АТФ.

Впервые о ее существовании предположил в 1948 г. бактериолог Irvin C. Gunsalus при исследовании аэробных бактерий. Он отметил прекращение их роста при отсутствии некоего соединения, получившего сначала название пируват оксидантного фактора. Несколько позже в 1951 г. американский биохимик Laster Reed с группой ученых выделил это вещество в кристаллическом виде из экстракта говяжьей печени. После расшифровки химической структуры в 1952 г. ему дали название α -липоевая кислота или тиоктовая кислота.

С того времени было проведено огромное количество экспериментальных и клинических исследований, в которых были продемонстрированы убедительные доказательства целесообразности ее применения при различных патологических процессах.

Например, полученные экспериментальные данные подтверждают ее способность непосредственно стимулировать поступление глюкозы в клетки путем воздействия на инсулиновые рецепторы и транспортеры глюкозы GLUT1 и GLUT4, что открывает широкие перспективы для ее применения при инсулинорезистентности и СД.

Кроме того, была показана способность экзогенной α -липоевой кислоты восстанавливать систему антиоксидантной защиты вне и внутри клетки (глутатион, коэнзим Q), нейтрализовать один из эффекторов воспаления α -фетопrotein, подавляя тем самым воспалительную реакцию. Обнаружено снижение количества α -гранул в тромбоцитах и способности последних к агрегации под влиянием α -липоевой кислоты.

Сегодня выделяют несколько основных свойств α -липоевой кислоты, обосновывающих целесообразность ее назначения при целом ряде патологических состояний.

1. Влияние на энергетический метаболизм, обмен глюкозы и липидов:

- участие в окислительном декарбоксилировании α -кетокислот (пирувата и α -кетоглутарата) с активацией цикла Кребса;

- усиление захвата и утилизации глюкозы клеткой, потребления кислорода; повышение основного обмена;

- торможение процессов глюконеогенеза и кетогенеза;

- антиатерогенная активность.

2. Цитопротективное действие:

- повышение антиоксидантной активности (прямое и опосредованное через систему витаминов С, Е и глутатионовую);
- стабилизация митохондриальных мембран.

3. Влияние на реактивность организма:

- стимуляция ретикулоэндотелиальной системы;
- иммуностропное действие (снижение уровней интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли- α); противовоспалительная и обезболивающая активность (связанная с антиоксидантным действием).

4. Нейротропное действие:

- стимуляция роста аксонов;
- положительное влияние на аксональный транспорт;
- уменьшение негативного влияния на нервные клетки свободных радикалов; нормализация нормального поступления глюкозы к нерву; предупреждение и уменьшение повреждения нервов при экспериментальном диабете.

5. Гепатопротективное действие:

- накопление гликогена в печени;
- повышение активности ряда ферментов, оптимизация функции печени.

6. Дезинтоксикационное действие: инактивация фосфорорганических соединений, свинца, мышьяка, ртути, сулемы, фенолятидов и др.

На сегодняшний день α -липоевая кислота показана с профилактической и лечебной целью в составе комплексной терапии СД и его осложнений, тиреопатий, заболеваний печени (неалкогольная жировая болезнь печени, гепатиты, цирроз), отравлении солями тяжелых металлов, грибами.

Наибольшее количество данных к настоящему времени накоплено об эффективности α -липоевой кислоты в лечении осложненной диабета, в частности диабетической полинейропатии. Результаты наиболее масштабных исследований в данной области (SYDNEY, SYDNEY II, а также NATHAN1) убедительно демонстрируют ее высокую клиническую эффективность, безопасность и хорошую переносимость. У пациентов с диабетической полинейропатией легкой и средней степени тяжести длительный прием α -липоевой кислоты в дозировке 600 мг в день приводил не только к выраженному снижению симптоматики, но и к замедлению прогрессирования заболевания.

Перечисленные эффекты можно объяснить определенными особенностями воздействия α -липоевой кислоты на нервную ткань, включая ее прямое действие на патогенез диабетической полинейропатии, нормализацию избыточного поступления глюкозы в нервные волокна и положительное влияние на аксональный транспорт.

Современный протокол лечения диабетической полинейропатии включает компенсацию диабета (целевой уровень HbA1c менее 7 ммоль/л), серосодержащие препараты (α -липоевая кислота, унитиол, тиосульфат натрия), комплекс витаминов группы В, симптоматическую терапию болевого синдрома и судорог (габапентин, нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики, трициклические антидепрессанты, притивосудорожные препараты), сосудорасширяющие препараты, физиотерапевтическое лечение и лечебную физкультуру.

В настоящее время препараты α -липоевой кислоты занимают ведущее место в патогенетической терапии синдрома диабетической стопы. Они уменьшают выраженность болевых ощущений, восстанавливают чувствительность нижних конечностей, способствуют более быстрому заживлению язв нижних конечностей и снижают риск ампутаций.

Определенные преимущества α -липоевой кислоты продемонстрировала и в лечении диабетической энцефалопатии. В частности, было показано, что она повышает способность концентрировать внимание, ускоряет скорость мыслительных процессов и улучшает качество кратковременной памяти. На фоне ее приема пациенты отмечают снижение утомляемости, пассивности, тревоги и чувства неудовлетворенности жизнью.

Применение α -липоевой кислоты в стандартных терапевтических дозах существенно улучшает метаболические процессы в сетчатке и снижает проявления диабетической ретинопатии.

Безусловно, применение α -липоевой кислоты оказывает влияние на течение самого диабета. Известно, что гипергликемия способствует образованию активированных кислородных метаболитов вследствие эффекта глютокотоксичности. Это приводит к повышению содержания свободных радикалов в организме, что усугубляет течение

СД и способствует прогрессированию его осложнений. Антиоксидантные эффекты α -липоевой кислоты позволяют: предотвращать вызванную гипергликемией модификацию белков; компенсировать недостаток основного антиоксиданта — глутатиона; увеличивать сниженный эндоневральный кровоток; снижать концентрацию диеновых конъюгатов, образующихся вследствие перекисного окисления липидов. Помимо этого, для α -липоевой кислоты свойственны и метаболические эффекты, связанные с ее гиполлипидемическим и гипогликемическим действием, нейротропными и иммуностропными эффектами. Будучи биокатализатором энергетического обмена, она противодействует энергетическим потерям в клетках и улучшает их энергетическое обеспечение.

Перечисленные положительные свойства α -липоевой кислоты обеспечивают ряд положительных клинических эффектов у лиц с диабетом. Доказано, что назначение α -липоевой кислоты пациентам с СД 2 типа снижает выраженность эндотелиальной дисфункции, уменьшает уровень HbA1c, общего холестерина и триглицеридов крови.

Одним из известных представителей α -липоевой кислоты на украинском фармацевтическом рынке является Альфа-Липон (ПАО «Киевский витаминный завод»). Это новый таблетированный препарат с лучшим на сегодняшний день соотношением цена/качество. Препарат показан для комплексного лечения СД и его осложнений, гипотиреоза, неалкогольной жировой болезни печени, гепатита, гепатостеатоза.

Рекомендованная суточная доза препарата Альфа-Липон составляет 600 мг 1 раз в сутки. Препарат принимается за 30 мин до завтрака, не разжевывая таблетку и запивая достаточным количеством жидкости. Для профилактики и лечения осложнений СД курс терапии должен быть не менее 2-4 мес. В случае необходимости курсы лечения препаратом можно проводить дважды в год.

Важно отметить, что α -липоевая кислота является безопасным и хорошо переносимым препаратом. Из осложнений возможны аллергические реакции. Следует учитывать, что использование α -липоевой кислоты у пациентов с диабетом может приводить к некоторому повышению риска гипогликемий в результате улучшения утилизации глюкозы. В связи с этим необходим тщательный контроль уровня гликемии, особенно в начале курса лечения. Из-за недостаточности данных относительно применения α -липоевой кислоты во время беременности и лактации ее не рекомендуется назначать беременным и кормящим грудью. В связи с отсутствием опыта применения препарат не назначают детям и подросткам.

Альфа-липоевая кислота незначительно взаимодействует с большинством лекарственных средств и не приводит к изменению их терапевтической эффективности. Исключение составляют ионные комплексы металлов (например, цисплатин), с которыми она вступает в реакцию и может снижать их эффект, и сахара (например, сорбитол), с которыми образует тяжелорастворимые комплексные соединения.

Подготовил Вячеслав Килимчук



Альфа-липон и Плестазол – лечение ангио- и невропатий при сахарном диабете



С.М. Черенько, д.мед.н., професор, заслужений діяч науки і техніки України; національний делегат України в Європейському товаристві ендокринних хірургів (ESES); віце-президент Української асоціації ендокринних хірургів (YAEX); завідувач відділу ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Первинний гіперпаратиреоз: від генетичних засад діагностики до прикрих реалій сьогодення в Україні

Віддавши вивченню та лікуванню первинного гіперпаратиреозу (ПГПТ) близько 20 років своєї медичної практики, я не можу залишитися байдужим до стало незадовільної ситуації, яка склалася навколо цієї надзвичайно актуальної проблеми ендокринології та хірургії. Вона здається такою ж нездоланною, як і корупція в Україні. Всі зусилля, яких докладають під час тематичних науково-практичних конференцій, випуску статей у медичних журналах та популярних виданнях, публікацій в Інтернеті, виступів на телебаченні та радіо, розбиваються на друзки при зіткненні з айсбергом базової медичної неосвіченості та відсутності бажання набувати сучасних знань більшістю лікарів різного віку, стажу та спеціальності. Це стосується як лікарів «широкого профілю» (терапевти, сімейні лікарі, педіатри), так і (можливо навіть більшою мірою) фахівців окремих напрямів, які не мають часу для підвищення медичної грамотності через лавину специфічної інформації. Винною у цьому я особисто вважаю систему медичної освіти, яка досі не може вийти за рамки «радянських» підручників (адже їх писали люди, які не знали цієї хвороби), та відсутність спеціалізованих практичних і теоретичних знань щодо зазначеного питання у викладачів інститутів, які якщо й згадують ПГПТ у своїх лекціях, то не мають особистого досвіду в його лікуванні. На жаль, мрія про великі університетські багатопрофільні клініки, у яких викладають дисципліни, що відповідають спеціалізації клінічного підрозділу, далека від реалізації. Окремо слід акцентувати увагу на питанні щодо вкрай малого часу, який виділяють на ендокринологію та хірургію ендокринних залоз (узагалі не прописані в плані хірургічної освіти), тоді як наукові досягнення останніх десятиріч беззаперечно свідчать про визначальну роль ендокринних механізмів у реалізації як здорового соматичного і психічного життя індивідууму, генетичного коду в цілому, так і у виникненні та особливому перебігу різноманітних захворювань. Система післядипломної освіти за рідкісним виключенням також не налаштована на усунення «білих плям» інститутського викладання ендокринології та хірургії.



С.М. Черенько

Підтвердженням моєї думки щодо вирішальної ролі базової медичної освіти у просуванні сучасних ідей у діагностиці та лікуванні ПГПТ може бути досвід викладання ендокринної хірургії для лікарів, які впродовж місяця проходять курси стажування з цього напрямку в клініці нашого Центру. Це справжні лікарі-ентузіасты, які прагнуть розширити свої знання та навички, не шкодуючи для цього часу та коштів, і залишають на декілька тижнів основну роботу та власні побутові справи, аби ознайомитися із сучасними аспектами хірургічних захворювань ендокринних залоз. Поетапно спостерігаючи за пацієнтами від моменту обстеження в поліклініці до перебування в хірургічному стаціонарі, порівнюючи дані обстежень з операційними знахідками, аналізуючи зміни показників кальцію та паратгормона в процесі лікування, ці фахівці набувають безцінного досвіду. Вони не тільки особисто переконуються в «реальному існуванні» ПГПТ, в ефективності діагностики та дієвості операції, а й стають провідниками сучасних медичних знань у своїх осередках практичної діяльності. Десятки учнів, які пройшли такі курси стажування, стали «центрами кристалізації» спеціалізованих знань в епідеміології, діагностиці та лікуванні ПГПТ. Усе це дає надію на те, що зазначена медична проблема поступово виходить з тіні й вирішуватиметься цивілізованим сучасним шляхом у масштабах усієї країни.

Проте наразі всі ми змушені констатувати, що глобальних зрушень у виявленні ПГПТ та його лікуванні не відбувається, незважаючи на те, що статистика окремих спеціалізованих установ не може не втішати. Так, в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії кількість прооперованих пацієнтів із ПГПТ протягом 2002-2016 років зросла у 10 разів (із 15 до 145 випадків на рік). Водночас сукупна кількість виявлених і пролікованих у країні пацієнтів не налічить і 500 випадків, тоді як мова йде про десятки тисяч нових пацієнтів, яких мають виявляти в Україні за належного ставлення до скринінгу та діагностики. Насторожує той факт, що поряд із значною кількістю випадків малообґрунтованої підозри на ПГПТ, підставою до якої є випадкова реєстрація незначного підвищення рівня паратгормона крові (підстави призначення цього аналізу часом іноді

дуже незрозумілі), зберігаються численні випадки запущеного захворювання ПГПТ із критично високою гіперкальцемією, поліорганными ускладненнями. З огляду на тривалий (протягом десятиріч!) перебіг захворювання від початку до клінічних проявів та ускладнень, зрозумілий ступінь «зашореності» лікарів різного профілю, які наполегливо роками лікують пацієнтів від сечокам'яної хвороби, виразкової хвороби шлунка, патології кісткя та зубів, навіть вузлів щитоподібної залози й тиреоїдного раку. Такі хворі проходять десятки різних лікарів і стаціонарів, мають на руках численні виписки з історій хвороби, де серед величезної кількості обстежень відсутній один єдиний необхідний тест — на кальцій у крові. І коли нарешті лікарі отримують результат, який часом удвічі перевищує норму, то дивуються, як пацієнт досі живий, адже нормальний діапазон значень концентрації кальцію у крові дуже обмежений — 2,1-2,55 ммоль/л. При показнику рівня кальцію >3,5 ммоль/л людина може впасти в кому, будь-якої миті померти від зупинки серця. Тим часом для призначення тесту необхідно спершу поміркувати про ймовірність певного діагнозу або свідомо оцінити значення показника рівня кальцію за профілактичного призначення аналізу. Утім, це аж ніяк не рівень інтуїції та ерудиції від «доктора Хауса» — це рівень базових студентських знань!

Інший варіант розвитку подій, що призводять до затримки з діагнозом, — це неадекватне тлумачення лікарем отриманого результату аналізу крові на кальцій (іонізований або загальний кальцій крові). Особисто перевіряючи свою підозру щодо неналежного зворотного зв'язку між лабораторією та лікарем, я відвідував десятки лабораторій у великих лікарнях (як державних, так і приватних) і щоразу дивувався наявності кричущих результатів тяжкої гіперкальцемії у журналі реєстрації та відсутності на них належної реакції лікарів. Пояснити це важко: чи то аналіз виконували в «пакеті», а лікар і не підозрював, що його слід урахувати; чи то домінували інші клінічні невідкладні проблеми — кардіологічні, урологічні, неврологічні. Часом причиною ігнорування лабораторної гіперкальцемії є сумнів у точності результатів вимірювання (часто таке трапляється за відсутньої калібрації іонселективних електродів або врахування рН крові для корекції

результатів, іноді — при ручному біохімічному вимірюванні загального кальцію). На жаль, доводиться визнати, що якість вимірювання кальцію, насамперед іонізованого, може не відповідати очікуванням лікарів. Це стосується навіть потужних мережевих комерційних лабораторій, які вдаються до штучної корекції меж норми (!!!) замість ретельного калібрування аналізаторів. Проте автоматичні біохімічні аналізатори, які наразі використовують у багатьох госпіталях та амбулаторіях, дають дуже малий відсоток похибки при вимірюванні загального кальцію. Тому навіть невелике перевищення загального кальцію крові має насторожити лікаря й потребує перевірки результатів і вимірювання паратгормона та інших діагностичних параметрів.

Отже, якщо 15 років тому ми з нетерпінням очікували появи мережі потужних лабораторій, які будуть здатні швидко та якісно визначити сироваткові рівні кальцію та паратгормона для базисної діагностики ПГПТ, то зараз маємо нагальну потребу в лабораторіях, які, крім офіційного сертифікату якості, здатні ще й забезпечити «сертифікат довіри» лікарів. Тим часом лікарі мають складати власну думку, неодноразово перевіряти результати, звіряючи їх із клінічною практикою, та скеровувати пацієнтів тільки до надійних установ для уточнення діагнозу.

Лабораторна та клінічна діагностика мало змінилися за п'ять років від часу останньої тематичної публікації в «Здоров'ї України» щодо встановлення діагнозу ПГПТ (див. статтю від 2011 року). Всі зазначені в ній етапи скринінгу та підтвердження діагнозу наразі залишаються актуальними. Нагадаємо основні тези цієї статті.

Скринінг гіперкальцемії — найбільш необхідний і раціональний метод виявлення ПГПТ у популяції, який дає змогу швидко виявити принаймні тяжкі форми хвороби.

Найважливішими діагностичними показниками є одночасно підвищені рівні кальцію та паратгормона крові. При цьому слід ураховувати певні пропорції цього підвищення: загальний кальцій при первинному гіперпаратиреозі рідко перевищує 3 ммоль/л; така тяжка гіперкальцемія, як правило, супроводжується високим (щонайменше 5-10-кратним) підвищенням паратгормона.

Суттєва гіперкальцемія і незначне підвищення рівня паратгормона більш характерні для сімейної гіпокальцій-уричної гіперкальцемії. Підтвердити

її можна шляхом дослідження добової екскреції кальцію із сечею (типово — знижена <2 ммоль), краще у співвідношенні з кліренсом креатиніну, а також виявленням захворювання серед кровних родичів.

Усі випадки гіперкальцемії ендегенного (злоякісні пухлини, мієломна хвороба, грануломатози, тиреотоксикоз тощо) або екзогенного походження (гіпервітаміноз D, зловживання тіазидними діуретиками, молочно-лужний синдром тощо) супроводжуються супресією паратгормона нижче норми або близько до нижньої межі норми.

Вторинний гіперпаратиреоз становить часом складну діагностичну проблему у разі дефіциту вітаміну D, коли нерідко спостерігається підвищений рівень паратгормона і нормальний рівень кальцію у крові. Вторинний гіперпаратиреоз, пов'язаний із хронічною нирковою недостатністю, діагностувати зазвичай простіше через наявність типової гіперфосфатемії, маркерів ниркової недостатності та рівня кальцію крові, що перебуває на нижній межі норми.

Поєднання ПГПТ і дефіциту вітаміну D ускладнює лабораторну діагностику й поглиблює клінічні прояви захворювання. Наполеглива корекція недостатності вітаміну D дасть змогу швидше відрізнити вторинний і первинний гіперпаратиреоз, пояснити нормокальціємічні варіанти останнього, уникнути непотрібних операцій.

За будь-якого варіанта нетипового перебігу ПГПТ важливими є прийняття зваженого рішення щодо остаточного діагнозу, серййне визначення параметрів, оцінка їх динаміки, інших діагностичних критеріїв. При цьому слід пам'ятати, що відсутність точної діагностики ураженої прищитоподібної залози в пацієнта з очевидним ПГПТ не може бути причиною відмови в операції.

Позитивна візуалізація — бажана, проте не неодмінна складова діагнозу ПГПТ.

Тим часом західний медичний світ невпинно рухається вперед у розумінні патогенезу ПГПТ, удосконаленню діагностичних маркерів та лікувальних технологій.

Основними напрямками досліджень та публікацій останніх трьох років є розробка тактики діагностики і лікування асимптомного (малосимптомного) ПГПТ, дослідження генетичних чинників розвитку гіперпаратиреозу, розробка

С.М. Черенько, д.мед.н., професор, заслужений діяч науки і техніки України; національний делегат України в Європейському товаристві ендокринних хірургів (ESES); віце-президент Української асоціації ендокринних хірургів (УАЕХ); завідувач відділу ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Первинний гіперпаратиреоз: від генетичних засад діагностики до прикрих реалій сьогодення в Україні

Продовження. Початок на стор. 55.

оптимальних лікувальних підходів, насамперед обсягу хірургічної операції та її методики.

Восени 2013 року в м. Флоренції (Італія) відбулася четверта зустріч всесвітньо-відомих фахівців щодо розробки оптимальної тактики діагностики та лікування малосимптомного ПГПТ, за результатами якої було складено рекомендації, опубліковані в 2014 році в головному ендокринологічному часописі світу — Журналі клінічної ендокринології та метаболізму (J.P. Bilezikian, M.L. Brandi, R. Eastell, S.J. Silverberg, R. Udelman, C. Marcocci, J.T. Potts Jr. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(10): 3561-3569).

Регулярне проведення такого заходу, на останньому з яких мені пощастило бути присутнім, свідчить про значну соціальну складову проблеми ПГПТ. Адже йдеться не тільки про поширеність, діагностику та лікування, а насамперед про можливість уникнення хірургічного лікування серед хворих із легким (асимптомним) варіантом ПГПТ, вдаючись у певних випадках тільки до тривалого моніторингу та амбулаторного спостереження за пацієнтами з перевіркою найбільш значущих тестів, які вказують на загрозу для життя та здоров'я. На останній зустрічі всесвітньовідомих науковців та фахівців було констатовано відсутність зниження частоти захворюваності на ПГПТ у розвинених країнах Європи, Азії, Америки, попри тривалу історію масштабного скринінгу, який мав би «вимити» значну частку пацієнтів із довгим терміном захворювання. Справді, кількість випадків тяжкого або клінічно значущого (симптомного) ПГПТ суттєво зменшилася за останні 40 років. У розвинутих країнах переважають легкі або малосимптомні (асимптомні) випадки захворювання, які охоплюють левову частку (близько 90%) усіх хворих, проте їх загальна кількість не зменшується, що потребує оцінки наслідків тривалого перебігу хвороби. Так, визнаною частотою є 1-3 нових випадки на 1000 населення з поширеністю аж до 2-3% серед жінок у віці понад 55 років (країни Скандинавії). Доповідачі акцентували увагу на генетичних передумовах виникнення ПГПТ, розробці раціонального алгоритму залучення молекулярно-біологічних досліджень у діагностиці ПГПТ. Важливим напрямом досліджень визнано діагностику нормокальціємічних варіантів ПГПТ і вплив тривалого дефіциту вітаміну D на перебіг та диференційний діагноз первинного та вторинного гіперпаратиреозу.

Порівнявши рекомендації з попередніх зустрічей фахівців міжнародної робочої групи (1990, 2002, 2008 роки), можна підсумувати основні критерії вибору хірургічної тактики лікування для легкого (асимптомного) гіперпаратиреозу (табл. 1).

Можна констатувати відсутність суттєвих змін у підходах до визначення необхідності хірургічного лікування ПГПТ, попри появу доволі ефективних терапевтичних засобів: кальційміметиків (вже є друге покоління — алостеричні активатори кальцієвих рецепторів), препаратів

та аналогів вітаміну D, бісфосфонатів та інших протіостеопорозних ліків. Щоправда, для терапевтичного лікування пацієнтів із ПГПТ, які не стали кандидатами на операцію, рекомендовані лише компенсація дефіциту вітаміну D із нормальним вживанням кальцію та бісфосфонати (перевагу віддають алендронату). Вживання кальційміметиків не всюди схвалено регулюючими органами.

Хірургічне лікування визнано єдиним дієвим і радикальним лікувальним засобом, і його слід застосовувати до всіх пацієнтів із підвищенням рівня загального кальцію на більш ніж 0,25 ммоль/л (тобто >2,8 ммоль/л), із будь-якими клінічними проявами захворювання, насамперед із проявами остеопорозу, хронічної ниркової недостатності (зменшення швидкості клубочкової фільтрації <60 мл/хв), значної кальціурії (>10 ммоль/добу), яка підвищує ризик розвитку сечокам'яної хвороби. Вимоги щодо стану кістяка наразі стали більш жорсткими після отримання відомостей про невпинний розвиток остеопорозу навіть за нормокальціємічної форми ПГПТ, а також відновлення кісток після хірургічного лікування ПГПТ. Так, інформація щодо перенесеного раніше (навіть безсимптомно) перелому, наприклад компресійного перелому хребців, одразу схиляє на користь хірургічного лікування, надто — наявність остеопорозу будь-якої ділянки кістяка з Т-критерієм <-2,5.

Ефективність операції може сягати 97-98%, проте лише за умови, якщо її виконуватиме досвідчений хірург у спеціалізованій клініці. Використання експрес-визначення паратгормона під час операції та комплексу візуалізаційних методик перед втручанням робить малоінвазивні (націлені на одну прищитоподібну залозу) методики майже такими ж ефективними, як і традиційні (з візуалізацією всіх чотирьох залоз), проте розширення відомостей щодо частоти генетичної природи захворювання у 10-20% випадків ставлять під сумнів доцільність «націлених» операцій за будь-якої підозри на спадковий генез ПГПТ. Адже видалення лише

однієї залози в такому разі неминуче призведе до рецидиву захворювання у майбутньому або пацієнт залишиться невилікованим (персистенція хвороби).

Генетична природа ПГПТ розшифрована для значної кількості синдромних і несиндромних варіантів захворювання. Клініко-діагностичні рекомендації стосовно генетичних варіантів ПГПТ були розглянуті на конференції Європейської спілки ендокринних хірургів (ESES) у 2015 році та згодом оприлюднені у вигляді консенсусного звіту групи фахівців (M. Iacobone, B. Carnaille, F. Palazzo, M. Vriens Hereditary hyperparathyroidism — a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbecks Arch Surg (2015) 400: 867-886). Кожна з генетичних форм ПГПТ має визначену оптимальну хірургічну тактику, яку хірург, який розглядає лікування пацієнта із гіперпаратиреозом, має використовувати свідомо.

Загальний перелік генетичних варіантів ПГПТ наведено у таблиці 2.

У лівій колонці розміщено перелік основних спадкових форм захворювання в порядку зменшення частоти їхньої поширеності. Далі (праворуч) міститься інформація щодо причинних генів та протеїнів, які ці гени кодують. За нею — тип мутації (викликає інактивацію чи активацію генів). Корисним є розуміння розподілу цих варіантів на синдромні та несиндромні форми. До синдромних (тобто таких, що крім ПГПТ можуть мати інші клінічні прояви внаслідок ураження ендокринних та неендокринних органів людини) належать синдроми множинної ендокринної неоплазії (MEN1, MEN2a, MEN4) і синдром РНРТ-ЖТ (синдром ПГПТ та пухлини нижньої щелепи). До несиндромних варіантів генетичного ПГПТ (тобто таких, де гіперпаратиреоз зустрічається у вигляді ізолюваного захворювання) належать сімейний ізолюваний гіперпаратиреоз (FHPRT), а також група захворювань, що її спричиняють мутація гену, який кодує кальцієвий рецептор (FHH — сімейна доброякісна гіпокальціємія, гіперкальцемія,

NSHPT — тяжкий гіперпаратиреоз новонароджених і ADMH — аутосомно-домінантний помірний гіперпаратиреоз).

Які особливості генетичних форм ПГПТ, що зустрічаються у 10-20% усіх випадків захворювання, мають найважливіше практичне значення для лікарів? Це чотири основні групи факторів.

1. Сімейний характер захворювання: всі випадки мають аутосомно-домінантне успадкування, тобто високу (50%) імовірність успадкування, що має відобразитись як на етапі діагностики (доведення генетичного генезу шляхом виявлення хворих у першій лінії родичів), так і на етапі пошуку хворих інших членів родини, а також прекоцептуальної та концептуальної консультації та діагностики пацієнтів-жінок або родин із хворим чоловіком.

2. Синдромний характер захворювання (MEN, РНРТ-ЖТ), при якому важливо дослідити інші прояви хвороби, іноді більш тяжкі й загрозливі, ніж ПГПТ.

3. Ранній початок (клінічний прояв) захворювання — загалом уже на 2-й чи 3-й декаді життя, що потребує більш ретельного дослідження молодих пацієнтів та їхніх родичів, а також раннього скринінгу ПГПТ серед носіїв мутованих генів.

4. Мультигландулярне ураження прищитоподібних залоз (якщо спорадичні варіанти ПГПТ пов'язані переважно з пухлинним ураженням однієї з чотирьох залоз, то генетичні форми ПГПТ мають синхронне або несинхронне гіперпластичне чи пухлинне ураження кількох або всіх прищитоподібних залоз), що потребує особливого підходу в хірургічному лікуванні ПГПТ.

З огляду на останній пункт, зрозуміло є важливість тактичних засад щодо обсягу операції у пацієнтів із генетично детермінованим ПГПТ. Принципові положення вибору тактики хірургічного лікування відносно клінічних особливостей генетичних форм ПГПТ містяться у таблиці 3.

Загальним принципом вибору хірургічної тактики при операції з приводу генетичних форм ПГПТ є дотримання раціонального балансу між імовірним рецидивом захворювання при виконанні операції меншої за тотальну паратиреоїдектомію (оскільки кожна клітина паратиреоїдного епітелію має потенціал до гіперплазії) та зниження якості життя у разі постійного гіпопаратиреозу, спричиненого агресивним втручанням у пацієнтів із легким перебігом гіперпаратиреозу. Цей принцип полюбляють порівнювати

Таблиця 1. Критерії вибору активної хірургічної тактики на противагу тривалому спостереженню у пацієнтів з асимптомним (легким) ПГПТ

Показник виміру	1990 р.	2002 р.	2008 р.	2013 р.
Кальцій крові (> межі норми)	0,25-0,4 ммоль/л	0,25 ммоль/л	0,25 ммоль/л	0,25 ммоль/л
Кальцій у добовій сечі	>10 ммоль/добу	>10 ммоль/добу	Не зазначено	>10 ммоль/добу
Розрахунковий кліренс креатиніну	Знижений на 30%	Знижений на 30%	Клубочкова фільтрація <60 мл/хв	Клубочкова фільтрація <60 мл/хв
Мінеральна щільність кісток (BMD)	Z-критерій <-2,0 у ділянці передпліччя	T-критерій <-2,5 в будь-якій ділянці	T-критерій <-2,5 у будь-якій ділянці і/або переломи	T-критерій <-2,5 в будь-якій ділянці і/або переломи (у тому числі безсимптомні)
Вік (років)	<50	<50	<50	<50

Таблиця 2. Генетична характеристика спадкових варіантів ПГПТ

Захворювання/ОМІМ	Ген/білок	Хромосомна локалізація	Тип мутації
MEN/131100	MEN1/Менін	11q13	Інактивація
MEN2A/171400	RET/c-RET	10q11.21	Активація
РНРТ-ЖТ/607393	CDC73/Парафібромін	1q31.2	Інактивація
FHPRT/145000	MEN1, CDC73, CASR, CDKN1A, CDKN2B, CDKN2C, інші гени	11q13, 1q31.2, 3q21.1	Інактивація
FHH 1,2,3/145980, 145981, 600740	CASR, GNA11, AP2S1/кальцій-чутливі рецептори	3q21.1, 19p13.3, 19q13.2-q13.3	Інактивація
NSHPT/239200	CASR/кальцій-чутливі рецептори	3q21.1	Інактивація
ADMH/601199	CASR/кальцій-чутливі рецептори	3q13.3-q21.1	Атипова активація
MEN4/610755	CDKN1B, інші гени/P27.KIP1	12p13	Інактивація

з казковим слоганом «не більше й не менше, а точно так, як треба» з англійської казки про дівчинку та трьох ведмедів, відомим як **Goldilocks rule (правило Золотоволоски)**. Найбільш агресивного хірургічного втручання потребують пацієнти із синдромом MEN1 та схожим на нього синдромом MEN4 – проведення субтотальної або тотальної паратиреоїдектомії з вільною аутотрансплантацією фрагмента найменшої прищитоподібної залози в м'язи передпліччя або шиї. Тільки тотальна паратиреоїдектомія в перші тижні життя може врятувати життя новонародженим із NSHPT (тяжким

гіперпаратиреозом новонароджених, спричиненим гомозиготною алейною інактивуючою мутацією гена кальцієвого рецептора). Коли ж слід підозрювати генетичний варіант ПГПТ і підтверджувати його виконанням молекулярно-біологічних тестів? Насамперед – це пацієнти молодого віку (молодше 30 років), пацієнти з мультигландулярним ураженням (дві та більше) прищитоподібних залоз, карциномою (або атиповою аденомою) прищитоподібної залози, наявним захворюванням на ПГПТ принаймні в одного родича першої лінії, а також інші підозрілі ознаки синдромного захворювання

(MEN1, MEN2a, MEN4, PHPT-JT). Для таких пацієнтів рекомендовано проводити аналіз потенційних мутацій у генах MEN1, CASR, AP2S1, GNA11, HRPT2 (CDC73), CDKN –1a, –1b, 2b, –2c, RET, PTN. У разі підтвердження наявності мутації та генетичної природи захворювання обстеженню підлягають кровні родичі пацієнта для ранньої діагностики у них цієї патології та вчасного лікування. При плануванні вагітності обов'язкове консультування з генетиками та ендокринологом для урахування генетичного стану обох батьків і зваження ризиків народження хворої дитини. Можливим є також дослідження

наявних мутацій ембріона при настанні вагітності. Проблему спадкового ПГПТ обговорювали згодом на засіданнях науковців у рамках міжнародного товариства WorldMEN, яке спрямовує свої зусилля на дослідження синдромів множинної ендокринної неоплазії та інших спадкових ендокринних захворювань, у тому числі нейроендокринних пухлин (NET). Останній 15-й з'їзд WorldMEN відбувся у вересні 2016 року в м. Утрехті (Нідерланди). Як активний учасник цієї події я можу констатувати, що першочергову увагу експерти приділили молекулярно-біологічним засадам діагностики будь-яких варіантів нейроендокринних пухлин, особливо у разі MEN1-синдрому. Наголошувалося на першочерговості вилікування ПГПТ як провідного компонента синдрому, з імовірним покращенням перебігу решти компонентів MEN1. Сучасні панелі діагностики дозволяють одночасно визначати декілька сотень типових мутацій і тисячі варіантів їхніх комбінацій, що дає змогу не лише підтверджувати діагноз і виявляти його у родичів, а й зробити висновок щодо радикальності операції, прогнозу хвороби. Отже, медична спільнота України продовжує існувати в специфічному стані, коли можливість отримувати інформацію щодо проривів у діагностиці та лікуванні поширених захворювань людини не трансформується в реальні можливості застосування цих знань для покращення лікування пацієнтів у клінічній практиці. Водночас залишається актуальним поширення базових медичних знань для усвідомлення важливості застосування доступних лабораторних тестів для вчасної діагностики та лікування такої поширеної хвороби, як первинний гіперпаратиреоз.

Таблиця 3. Клінічні особливості генетичних форм ПГПТ і відповідна хірургічна тактика					
Захворювання	Початок хвороби (роки)	Ураження прищитоподібних залоз	Тип патології прищитоподібних залоз	Асоційовані захворювання	Хірургічна тактика
MEN1	20-25	Множинне	Гіперплазія/множинні аденоми	Пухлини гіпофізу, гастроентеропанкреатичних органів, тимусу, надниркових, молочних залоз	Субтотальна паратиреоїдектомія або тотальна паратиреоїдектомія з аутотрансплантацією прищитоподібної залози + трансцервікальна тимектомія
MEN2a	>30	Поодинокі/множинні	Гіперплазія/аденома(и)	Медулярний рак щитоподібної залози, феохромоцитом	Селективна резекція впродовж тиреоїдектомії або така паратиреоїдна операція, як при MEN1 у випадку мультигландулярного ураження
PHPT-JT	>30	Поодинокі/множинні	Аденома (кістозна)/рак у 20%	Пухлини нижньої щелепи, матки, нирок	Поодинокі ураження – тактика націлена на паратиреоїдектомію; множинні ураження – субтотальна або тотальна паратиреоїдектомія; рак – en block резекція із щитоподібною залозою
FINPT	Немає даних	Поодинокі/множинні	Гіперплазія/аденома(и)	–	Операція відповідає інтраопераційній знахідці
FHH	Від народження	Множинне	Помірна гіперплазія	–	Операція не потрібна
NSHPT	Від народження	Множинне	Виразна гіперплазія	–	Тотальна паратиреоїдектомія
ADMH	45	Поодинокі/множинні	Гіперплазія/аденома(и)	–	Операція відповідає інтраопераційній знахідці
MEN4	>35	Множинне	Гіперплазія/аденома(и)	Пухлини гіпофізу, гастроентеропанкреатичних органів, тимусу, надниркових залоз	Субтотальна паратиреоїдектомія або тотальна паратиреоїдектомія з аутотрансплантацією прищитоподібної залози + трансцервікальна тимектомія

ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28, (29);** поштою: **Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,** електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 270 грн;
- на 6 місяців – 540 грн;
- на 12 місяців – 1080 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Рекламне Агентство «Здоров'я України»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 39530644, р/р 26000053169370
у ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 300 грн, на півріччя – 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 150 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Агентство «Медичний проект «Здоров'я України»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28(29);** e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 40250878, р/р 26002053157539 в ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

НАША АДРЕСА: Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: (044) 364-40-28, e-mail: **podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com**

www.health-ua.com

Здоров'я України

Здоров'я України

57



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.

Селеносодержащие ферменты и их значение в эндокринологии

В последние десятилетия было получено достаточное количество доказательств того, что селен (Se) играет важную роль в обеспечении оптимального функционирования многих органов и систем человеческого организма, в частности щитовидной железы, иммунной системы, репродуктивной сферы, гомеостаза глюкозы (R. McKenzie, 2002; J. Arthur, 2003). В большинстве случаев свою биологическую активность эссенциальный микронутриент селен обеспечивает посредством селенопротеинов, в состав которых входит селеносодержащая аминокислота селеноцистеин. Как свидетельствует G. Kryukov (2003), существует по меньшей мере 30 селенопротеинов, информация о которых, к слову, закодирована в 25 человеческих генах. Большинство известных селенопротеинов экспрессируются в щитовидной железе. Среди них – йодотирониндейодиназы, глутатионпероксидазы и тиоредоксинредуктазы – ферменты, которые вовлечены в метаболизм тиреоидных гормонов и занимают важное место в поддержании окислительно-восстановительного равновесия (L. Schomburg, 2011).

Важность селена для эндокринной системы демонстрирует тот факт, что даже во время сильного алиментарного дефицита во множестве эндокринных тканей запускается механизм поддержания относительно высокой концентрации этого элемента. Селенопротеины как антиоксиданты заняты в поддержании нормального функционирования клетки, обеспечении окислительно-восстановительного равновесия и регуляции метаболизма тиреоидных гормонов. Кроме того, селен оказывает модифицирующее действие на процессы клеточного роста, апоптоза, влияет на работу сигнальных систем клеток и транскрипционных факторов. К примеру, во время синтеза тиреоидных гормонов активируется продукция глутатионпероксидазы 1, глутатионпероксидазы 3 и тиоредоксинредуктазы 1, которые обеспечивают защиту тиреоцитов от окислительного повреждения (G.J. Beckett, 2005).

Отдельные селенопротеины участвуют в защите тиреоцитов от повреждающего действия H_2O_2 , который образуется в щитовидной железе в процессе гормонального биосинтеза. Йодотирониндейодиназа обеспечивает гормональный гомеостаз щитовидной железы. Тиоредоксинредуктазы вовлечены не только в метаболизм селена, но и отмечены в регуляции транскрипционных процессов (J. Kohrle, 2010).

Отмечено, что селен обладает способностью модифицировать иммунный ответ у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Поэтому ученые называют рациональным и обоснованным шагом совместное назначение селена с L-тироксинном у больных, имеющих ранние или легкие проявления тиреоидита Хашимото и низкий уровень усвоения данного микроэлемента.

Селен также имеет и инсулин-миметические свойства – эффекты, которые оказываются тирозинкиназами, вовлеченными в трансдукцию инсулинового сигнала. В эксперименте на мышах с диабетом было показано, что селен не только восстанавливает гликемический контроль, но также защищает сердце, почки от неблагоприятных эффектов диабета.

К тому же у животных, испытывающих дефицит селена, наблюдается низкая продукция спермы и плохое ее качество. Связующим элементом между Se и фертильностью является глутатионпероксидаза 4 – фермент, без которого не обходится продукция сперматозоидов с корректной архитектурой его шейки. При этом сообщается, что избыток селена – селенотоксикоз – вызывает нарушение репродуктивной функции у женщин.

Содержание селена в эндокринных тканях – щитовидной железе, надпочечниках, гипофизе, яичках, яичниках – выше, чем во многих других органах. После пищевого истощения, когда падает концентрация Se, восполнение его запасов происходит в первую очередь именно в эндокринных тканях, мозге и половых органах (J. Kohrle et al., 2005). Важно отметить, что селен, как и йод, тесно вплетен в систему гормонального синтеза, происходящего в щитовидной железе. Известно, что синтез тиреоидных гормонов не обходится без адекватного количества йода и пероксида водорода (H_2O_2). Пероксид водорода необходим для окисления йода, йодирования тирозина, а также соединения остатков последнего с йодотиронином, который осуществляется под контролем тиреотропного гормона. Учитывая принадлежность пероксида водорода к реактивным формам кислорода, полноценное функционирование системы антиоксидантной защиты – ключевой

элемент в противостоянии человеческого организма с пожизненным окислительным стрессом, который имеет место в щитовидной железе.

Одна из гипотез возникновения тиреоидитов гласит: щитовидная железа, в которой происходит продукция пероксида водорода для синтеза тиреоидных гормонов, подвергается повреждению свободными радикалами, если внутриклеточная антиоксидантная система не способна полностью редуцировать H_2O_2 в воду. Свободные формы кислорода, образующиеся во время клеточных реакций, – супероксид-анион, пероксид водорода, гидроксил-радикал, свой цитотоксический эффект оказывают посредством пероксидации клеточной мембраны, в результате чего теряются ее интеграционные возможности (C. Balazs, 2013).

При дефиците йода в щитовидной железе повышается продукция H_2O_2 и, следовательно, индуцируется тиреоидная деструкция. При этом недостаток селена приводит к снижению процесса нейтрализации пероксида водорода. Закономерно, что в зонах с выраженным дефицитом селена отмечается более высокая заболеваемость тиреоидитом, по-видимому, обусловленная низкой активностью селензависимой глутатионпероксидазы в клетках щитовидной железы (R. Gartner et al., 2002). Напомним, что помимо глутатионпероксидаз в процесс защиты клеток от губительного воздействия H_2O_2 и свободных радикалов также вовлечены витамины C и E, каталаза и супероксиддисмутаза.

Кроме того, исследователи указывают на существующую тесную связь между селензависимыми ферментами и правильной работой иммунной системы. К примеру, на глутатионпероксидазах лежит функция по защите нейтрофилов от активных форм кислорода, которые продуцируются с целью нейтрализации чужеродного агента. Поэтому даже незначительный дефицит селена может способствовать развитию и поддержанию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

В работе W. Qian и соавт. (2015) говорится, что низкий уровень плазменной концентрации селена ассоциируется с возрастающим числом болезней щитовидной железы, в то время как повышение потребления Se снижает риск возникновения подобных заболеваний. В других наблюдениях, проведенных в Европе, исследователи говорят об обратной зависимости между уровнем селена и объемом щитовидной железы, указывая таким образом на протективный эффект Se от зоба.

Таким образом, предполагается, что селеновый статус может быть ценным маркером риска развития тиреоидных заболеваний. Предполагается, что исходный статус селена в организме человека мог бы стать важнейшим параметром, указывающим на исход заместительной терапии этим микронутриентом. Она же, в свою очередь, могла бы разорвать замкнутый круг, образованный потенцирующими друг друга эндокринной и иммунной системами, исправив, таким образом, взаимодействие лимфоцитов с аутоантигенами щитовидной железы. Вероятно, дефицит селена выступает фактором риска возникновения нарушений взаимодействия между щитовидной железой и иммунной системой, в то время как добавление в рацион селена ослабляет природу этого самостоятельно усиливающегося деструктивного союза (L. Schomburg, 2011).

Большинство проведенных ранее исследований четко показали положительный эффект заместительной терапии Se при болезнях Хашимото и Грейвса. К примеру, в своей работе J. Wichman и соавт. (2016)

подтвердили, что совместное использование селена с L-тироксинном у исследуемой популяции больных аутоиммунным тиреоидитом достоверно снижает уровень антител к тиреопероксидазе в плазме крови на 3, 6 и 12-й месяц лечения. Вместе с тем рандомизированное клиническое исследование под руководством M. Leo и L. Bartalena (2016) показало, что селен может оказывать позитивный эффект на долгосрочный прогноз антигипертиреоидной терапии у пациентов, проживающих в селенодефицитных регионах и страдающих болезнью Грейвса, которая проявляется гиперфункцией щитовидной железы.

Очевидно, заместительная терапия селеном может улучшать воспалительный статус у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, особенно в случаях высокой его активности. Исследования, проведенные в местах с ограниченным пищевым потреблением Se (Германия, Греция, Хорватия), показали, что добавление селена в схему лечения ведет к повышению его концентрации в плазме и усилению активности глутатионпероксидаз.

Отдельное внимание следует остановить на эффектах селена, которые он как антиоксидант может оказывать при сахарном диабете (тип II). Известно, что некорректируемый сахарный диабет благоприятствует развитию окислительного стресса, к которому особенно чувствительны бета-клетки поджелудочной железы. Следовательно, назначение антиоксидантов можно было бы рассматривать как обоснованное дополнение к терапевтической схеме диабета.

Однако ситуация выглядит не настолько однозначной, поскольку в последнее время накоплены доказательства прямой корреляции между высокой плазменной концентрацией селена и случаями заболевания сахарным диабетом (развитие инсулинорезистентности) у людей. Поэтому ученые рекомендуют не использовать селен для профилактики диабета в популяциях с высоким селеновым статусом. Также говорится о том, что антидиабетические эффекты селена ограничены его высокими, близкими к токсическим, дозами, которые, собственно говоря, вообще не стоит использовать у людей (A. Mueller, 2009).

В то же время O. Sedighi и соавт. (2014) в экспериментальных работах на мышах с индуцированным сахарным диабетом показали, что назначение селена в форме селенита натрия способствует достоверному повышению показателей усвоения глюкозы и ее метаболизма. Полученные данные позволили ученым предположить, что селен способен оказывать инсулин-подобную медиаторную роль при диабете, способствуя нормализации активности ферментов, которые участвуют в обмене глюкозы, улучшая показатели ее захвата и метаболизма в печени (H. Chen, 2015). В исследовании, которое проводилось на самцах крыс линии Вистар, зафиксировано: добавление селена в питательный рацион исследуемых животных, у которых диабет был индуцирован с помощью интраперитонеального введения аллоксана, нормализует активность глюкозо-6-фосфатазы, лактатдегидрогеназы и гликогенфосфатазы, точно так же как и восстанавливает уровень гликогена до уровня нормальных величин, которые, ожидаемо, снижаются при диабете.

Подводя итоги, нужно сказать, что влияние назначаемого селена на организм человека имеет U-подобный эффект, то есть максимальная выгода от его назначения наблюдается у индивидов, имеющих селенодефицит, тогда как в случае избытка селена существенно возникают специфические риски для здоровья (L. Duntas, 2015).

На фармацевтическом рынке Украины представлен лекарственный препарат селена – Цефасель. В форме неорганической соли – селенита натрия – данный препарат обладает достаточно высокой биодоступностью. В случае установленного селенодефицита терапевтическая (суточная) доза Цефаселя составляет 100 мкг в сутки (1 таб.), но кратковременно она может быть повышена до 300 мкг селена. В целом же заместительное лечение следует проводить до восстановления нормального уровня селена в плазме крови – 80-120 нг/мл.

Метаболічний синдром і гіпотиреоз: патогенетичні взаємозв'язки, діагностика, лікування



Н.В. Скрипник

Актуальність проблеми. Метаболічний синдром (МС) – це мультифакторний клінічний стан, зумовлений комплексом генетичних, гемодинамічних, нейрогуморальних особливостей та способом життя людини. Медико-соціальна значущість МС полягає у високій смертності від його наслідків. Так, в осіб з МС смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) підвищується на 40%, від артеріальної гіпертензії (АГ) – в 2,5-3 рази, цукрового діабету (ЦД) 2 типу – в 4 рази. Важливість вивчення МС полягає також в його значній поширеності. На нього страждає від 14 до 24% населення в економічно розвинутих країнах. Поширеність МС серед дорослого населення є досить високою і, наприклад, у США становить 23,7% (24% – серед чоловіків та 23,4% – серед жінок). За даними ВООЗ, у 1999 р. частота МС серед чоловіків становила 27%, серед жінок – 19,7%. У 2001 р. NCEP ATP III (The third report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults – Adult Treatment Panel III) визначено частоту МС серед чоловіків 25,9%, серед жінок – 23,4%, а у 2004 р. – 32,2 та 28,5% відповідно. На жаль, в Україні систематизованих даних про поширеність МС немає. Перелік метаболічних порушень, що включаються у поняття МС, постійно змінювався впродовж останніх 15-20 років. Наявність єдиного патогенетичного механізму дозволило G. Reaven в 1988 р. виділити МС як асоціацію ожиріння абдомінального типу, порушення толерантності до глюкози або ЦД 2 типу, дисліпідемії, АГ. Сучасна ідентифікація МС здійснюється відповідно до рекомендацій ВООЗ 1998 р., рекомендацій Третього звіту групи експертів з виявлення, оцінки та лікування гіперхолестеролемії у межах національної освітньої програми США, Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF).

У 2005 IDF презентувала своє нове визначення МС. Критерії МС, що рекомендує IDF: наявність ожиріння вісцерального типу з визначенням об'єму талії – ОТ (см) – із урахуванням специфіки для різних етнічних груп (європейці: >94 см у чоловіків, >80 см у жінок) плюс наявність будь-яких двох чинників з чотирьох перерахованих показників: підвищений рівень тригліцеридів (ТГ) >1,7 ммоль/л або проведення специфічної гіполіпідемічної терапії; знижений рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ): <1,03 ммоль/л у чоловіків і <1,29 ммоль/л у жінок або проведення специфічної терапії з приводу дисліпідемії; АГ (рівень систолічного АТ >130 мм рт. ст. або рівень діастолічного АТ >85 мм рт. ст.) або гіпотензивна терапія з приводу раніше діагностованої АГ; підвищений рівень глюкози в плазмі крові натщесерце >5,6 ммоль/л або раніше діагностований ЦД 2 типу.

Клініка МС зумовлена його основними проявами – ожирінням, АГ, дисліпідемією, інсулінорезистентністю (ІР) та захворюваннями, які асоційовані з нею: захворюванням серця і судин, полікістозом яєчників, апное уві сні, подагрою, неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), деякими формами раку.

МС не вважається окремим діагнозом або нозологічною формою, але має важливе значення для прогнозу та терапії основного захворювання. Основним об'єднуючим чинником метаболічних порушень є ІР. Зниження чутливості до інсуліну викликає компенсаторну гіперінсулінемію, тому остання часто використовується як маркер резистентності до інсуліну в клінічних та епідеміологічних дослідженнях. R. De Fronzo порівняв цей стан з айсбергом: на його поверхні лежать клінічні прояви (ЦД, ІХС, АГ, ожиріння), які зазвичай і потрапляють у поле зору лікарів, а в основі – комплекс метаболічних розладів, зумовлених ІР.

Протягом останніх десятиріч світова спільнота приділяє особливу увагу питанням подолання наслідків йодного дефіциту (ЙД) в масштабах планети, розглядаючи його як вирішення однієї з глобальних проблем здоров'я людей.

Після аварії на ЧАЕС в 1986 р. патологія щитоподібної залози (ЩЗ) посіла перше місце серед усіх ендокринопатій в Україні. Практично вся територія України знаходиться в зоні ЙД різного ступеня тяжкості. Гострою проблемою

залишається профілактика йододефіцитних захворювань (ЙДЗ). Особливо це стосується Прикарпатського регіону, де бракує йоду в ґрунті, харчових продуктах та воді.

Важливим наслідком ЙД визнано гіпотиреоз, який в сучасній медичній науці розглядається як один із факторів ризику серцево-судинних захворювань. Відмічається зростання захворюваності на гіпотиреоз. Поширеність гіпофункції ЩЗ серед жінок становить від 4 до 21%, серед чоловіків – 3-16%.

Наявні на сьогодні дані літератури стосовно вивчення частоти, поширеності та функціонального стану ЩЗ у хворих МС в різних регіонах нечисленні і досить суперечливі. Слід також зауважити, що вплив порушеної функції ЩЗ на реалізацію інсулінової функції досліджується на сьогодні у не багатьох експериментальних роботах. На збільшення частоти патології ЩЗ, що включає гіпотиреоз, у хворих МС вказують поодинокі дослідження, відмічено також, що частота гіпотиреозу і вузлового зоба у хворих на МС достовірно збільшується з віком. Доведено високу поширеність гіпотиреозу у жінок з клімактеричним синдромом.

Дослідженнями останніх років встановлено вплив гормонів ЩЗ на дію інсуліну, взаємозв'язок між функцією ЩЗ та ІР, хоча ці зв'язки є досить складними. Яким же чином гіпотиреоз сприяє розвитку ІР? Відповідь на це питання слід шукати у факторах, які формують ІР: вісцеральне ожиріння, дисліпідемія, запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, АГ, активація симпато-адреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, генетична зумовленість, порушення системи гемостазу.

Метаболічні порушення, які власне ЦД 2 типу в складі МС, призводячи до дискоординації діяльності багатьох органів і систем організму, безпосередньо впливають і на функціональний стан гіпофіза та ЩЗ. Аналіз добре відомих ускладнень з боку серцево-судинної системи демонструє можливість розвитку у хворих МС гіпотиреоз-індукованого синдрому ІР. Передумови до цього було отримано після виявлення тісного патогенетичного зв'язку між рівнями гормонів гіпофізарно-щитоподібної системи й основними складовими цього синдрому. Враховуючи важливу роль тиреоїдних гормонів у забезпеченні нормальної

діяльності серцево-судинної, нервової та інших систем організму, а також їх вплив на обмін речовин, який і так страждає при ЦД, можна стверджувати про значення функціонального стану ЩЗ для перебігу і прогнозу ЦД 2 типу. АГ часто є одним з перших клінічних проявів МС і гіпотиреозу. Гіпотиреоїдний стан призводить до збільшення судинного опору і вазоконстрикції в системних і ниркових судинах, виникнення АГ. До найбільш вивчених ускладнень гіпотиреозу з боку серцево-судинної системи можна віднести наявність дисліпідемії. Одним з найбільш частих і небезпечних проявів гіпофункції ЩЗ є ожиріння, між ними існує тісний патогенетичний взаємозв'язок. В останні роки виявлено регулюючий вплив гормонів ЩЗ на метаболізм гормонів жирової тканини (лептину, адипонектину, резистину). У літературі наводяться дані про наявність в осіб з МС істотного дисбалансу в гормональному статусі: зниження рівнів тиреотропного (ТТГ), соматотропного (СТГ) гормонів, трийодтироніну (Т₃), тетраіодтироніну (тироксину, Т₄) і підвищення рівнів адренокортикотропного гормону, кортизолу та альдостерону крові, а також станів гіперандрогенії в жінок і відносного гіпогонадизму в чоловіків. Разом з тим стан тиреоїдного метаболізму, структурних змін ЩЗ у хворих МС вивчено недостатньо. Гіпотиреоз асоціюється з підвищенням серцево-судинної захворюваності та смертності.

Основна ідея створення концепції МС полягає у визначенні популяції із високим серцево-судинним ризиком. Тому проведення профілактичних заходів щодо модифікації способу життя та використання адекватних лікарських засобів можуть значно покращити показники здоров'я та попередити виникнення і прогресування як атеросклеротичного ураження судин, так і ЦД 2 типу, які, в свою чергу, нерозривно пов'язані із підвищенням захворюваності та смертності в популяції. Отже, необхідність удосконалення способів діагностики та лікування хворих на МС з ЦД 2 типу зумовлена тим, що до останнього часу при лікуванні хворих на цю патологію не приділялось належної уваги функціональному стану ЩЗ. У зв'язку з цим постає проблема поглибленого вивчення терапевтичної ефективності нових лікарських засобів – коректорів порушень метаболічної ланки гомеостазу, ІР, імунної системи, функціонального стану ЩЗ в умовах ЙД.

Гіпотиреоз та інсулінорезистентність. Тиреоїдні гормони відіграють істотну роль в метаболічних та різноманітних процесах. Більшість впливів є опосередкованими через механізми, що стимулюють швидкість метаболічних процесів, збільшення енергетичних витрат та модулюють кількість адренергічних рецепторів і таким чином – чутливість до катехоламінів. Тиреоїдні гормони впливають на метаболізм карбогідратів в скелетній мускулатурі і жировій тканині через позитивну транскрипційну регуляцію м'яз/жирового специфічного глюкозного транспортера (ГЛЮТ-4), стимулюють ліполіз. Всі ці впливи взаємодіють з дією інсуліну. Як відомо, інсулін і інсуліно-подібний фактор росту-1 є синергістами ТТГ в індукції росту тиреоїдної тканини. З цього випливає, що властива МС гіперінсулінемія може сприяти формуванню зоба навіть при нормальному або трохи підвищеному рівні ТТГ. Необхідно враховувати і те, що в умовах ЙД клітини ЩЗ стають особливо сприйнятливими до ТТГ. При ожирінні в периферичних тканинах збільшується перехід тироксину в біологічно неактивний реверсивний трийодтиронін, що може призвести до периферичного гіпотиреозу, який підсилює ІР. На збільшення частоти патології ЩЗ, що включає гіпотиреоз, у хворих на МС вказують дослідження К.Б.Х. Лажімі, в яких виявлено негативний кореляційний зв'язок підвищених рівнів ТГ з тироксином і позитивний – з ТТГ. Відмічено також, що частота гіпотиреозу і вузлового зоба у хворих на МС достовірно збільшується з віком. Висока поширеність гіпотиреозу у жінок з клімактеричним синдромом відмічена Н.В. Ізмозерою. На думку авторів, в алгоритм обстеження жінок з тяжким і/або тривалим перебігом клімактеричного синдрому у поєднанні з атерогенною дисліпопротеїдемією необхідно включати визначення ТТГ.

Субклінічна тиреоїдна дисфункція є поняттям біохімічним. Нормальним вважається рівень ТТГ 0,45-4,5 мОд/л за відсутності антитиреоїдних антитіл. В 2003 році Американська асоціація клінічних ендокринологів визначила рівні ТТГ (0,3-3,0 мОд/л), при яких лікарі можуть обмірковувати призначення лікування тиреоїдними гормонами. В літературі обговорюється рівень ТТГ (2,5 мОд/л), що далі може вважатись вищим від нормального. Серед клінічних проявів субклінічного гіпотиреозу (СГ) слід особливо відзначити прояви зі сторони серцево-судинної системи, які загрожують життю людини. При СГ спостерігається підвищення АТ, особливо діастолічного, і, як результат, підвищення загального периферійного судинного опору, збільшення товщини інтима-медіа сонної артерії, порушення ендотелію-залежної вазодилатації з розвитком ендотеліальної дисфункції. СГ є безсумнівним фактором ризику атеросклерозу. Вираженість коронарного атеросклерозу у хворих на СГ збільшується в два рази, при призначенні замісної терапії L-тироксином

ція різниці зникає. СГ асоціюється з підвищенням серцево-судинної захворюваності і смертності, це може бути пов'язано з гіпофібринолітичним і гіпокоагуляційним станами. Виражений вплив на серцево-судинну систему при СГ може бути пов'язаний з тим, що клітини ендотелію і гладеньких м'язів мають ТТГ-рецептори. Ризик серцево-судинних захворювань значно зростає при рівні ТТГ $>2,5$ МОд/л і асоціюється зі збільшенням холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ТГ, порушенням функції міокарда і розвитком ендотеліальної дисфункції. СГ розцінюють як синдром хронічного неспецифічного запалення. ТТГ індукує продукцію фактору некрозу пухлин- α (TNF- α) клітинами кісткового мозку, збільшує швидкість окиснення еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (СРБ) і інтерлейкін-6 (IL-6). Показано, що при СГ збільшення ШОЕ, СРБ і порушення згортання крові спостерігається незалежно від інших факторів (віку, статі, серцево-судинного захворювання тощо) і регресує при призначенні тиреоїдних гормонів. Існують повідомлення про взаємозв'язок між ІР і рівнями ТТГ у пацієнтів з ожирінням. При нормальній гіпофізарній регуляції підтримується модель тиреоїдної функції: низький T_{4b} , асоційований з високим ТТГ. Однак при ІР виражаються негативні асоціації між вільним тироксинам і ТТГ, що сприяє периферичній резистентності до тиреоїдних гормонів. В експерименті на тваринах доведено, що мутація в α -ізоформі рецептора тиреоїдного гормону веде до резистентності тиреоїдних гормонів, сповільнення серцевого ритму і ІР. Дейодизація відіграє важливу роль в підтримці циркуляції і рівня тиреоїдних гормонів в тканинах. T_4 перетворюється на T_3 через дейодиназу 2 типу в головному мозку, епіфізі і м'язах. Зменшення активності дейодинази 2 типу може призводити до зменшення внутрішньоклітинної концентрації тиреоїдних гормонів в цих тканинах. Зменшення внутрішньоклітинного T_3 приводить до збільшення рівня ТТГ і зменшення транскрипції ГЛЮТ-4 в інсулін-чутливих тканинах, таких як скелетні м'язи і жирова тканина, які спричиняють ІР.

Дисліпідемія при гіпотиреозі. Існують поодинокі дослідження, які вивчають дію інсуліну на ліпідний метаболізм у хворих на гіпотиреоз. Доведено взаємозв'язок між функцією ЩЗ та дисліпідемією. Достовірний взаємозв'язок між явним гіпотиреозом і гіперхолестеролемією давно визнаний, але існують поодинокі відомості про таке співвідношення для СГ. Доведено, що у пацієнтів співвідношення між вмістом ТТГ і холестерином змінено у зв'язку з ІР. Таким чином, особи з підвищеним рівнем ТТГ і ІР мають більші шанси до розвитку дисліпідемії. Наявні дані свідчать, що рівень ТТГ і чутливість тканин до інсуліну мають важливі впливи на рівень ліпідів крові при ЦД 2 типу. Зниження тиреоїдної функції, як правило, супроводжується порушенням ліпідного обміну, в тому числі підвищенням рівня загального холестеролу (ЗХ), ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ і зниженням ХС ЛПВЩ. Саме ці важливі чинники формують в подальшому передумови для виникнення серцево-судинних ризиків та спонукають до глибшого вивчення механізмів розвитку гіпотиреозу та розуміння його значення як можливого компонента МС. Результати досліджень вказують на механізми розвитку дисліпідемії при гіпотиреозі, які проявляються зниженням активності холестерин-ефірного транспортного білка, який є ключовим фактором метаболізму ХС ЛПВЩ та печінкової ліпази (ПЛ), що забезпечують 30% зворотного транспорту ХС; порушенням структури ХС ЛПВЩ та апо-А1 і апо-Е (збільшенням

рівня фосфоліпідів); зниженням кількості та чутливості рецепторів ХС ЛПНЩ у печінці; порушенням функції ниркових клубочків (зниження швидкості клубочкової фільтрації) та уповільненням швидкості кліренсу ХС ЛПНЩ, а також через знижену утилізацію жирів та активацію мобілізації ТГ з жирової тканини, погіршенням транспорту та виведення атерогенних ліпідів з жовчю. У хворих на гіпотиреоз з ожирінням в надмірній кількості продукуються вільні жирні кислоти (ВЖК), які є транспортною формою перенесення жирів до клітин організму. Вивільнення жирних кислот забезпечується гідролізом ТГ. ВЖК знижують чутливість клітин до інсуліну, знижують рівень антиатерогенних ЛПВЩ, сприяють утворенню вкрай атерогенних дрібних щільних часточок ЛПНЩ, підвищенню плазмового рівня ТГ, виявляють токсичну дію щодо клітин підшлункової залози і доведено впливають на їх апоптоз. Накопичення ВЖК в печінці призводить до надмірного синтезу та вивільнення глюкози в кров, сприяючи розвитку гіперглікемії та спричиняючи ефект «глюколіпотоксичності», а також стимулюють розвиток периферичної і системної гіперінсулінемії. В умовах дисліпідемії та ІР фізіологічний вплив інсуліну також змінюється, гіперінсулінемія стає патологічною і через каскад метаболічних порушень призводить до прогресування атеросклерозу та ІХС.

Ожиріння, адипоцитокіни та гіпотиреоз. Вісцеральне ожиріння – прояв зниженої функції ЩЗ, що зумовлено відсутністю достатньої ліполітичної дії тиреоїдних гормонів, сповільненням основного обміну, зниженням жирового обміну. Маніфестація ожиріння при гіпотиреозі відбувається за рахунок уповільнення дегідрогенізації жирних кислот і зниження ліполітичної активності жирової тканини, зниження активності катаболічних процесів, уповільнення процесів термогенезу, затримки рідини в організмі. В свою чергу, ожиріння – основний компонент ІР синдрому. Доведено, що в жировій тканині представлені рецептори до гормонів ЩЗ, а також до ТТГ. Враховуючи вплив гормонів ЩЗ на адренорецептори шляхом потенціювання дії катехоламінів, які стимулюють дію глюкозного транспортера ГЛЮТ-4, стає зрозумілим зниження стимулюючого впливу катехоламінів на рецепторний апарат інсулін-чутливих органів-мішеней при гіпотиреозі, що веде до ІР.

Новітні дослідження підтверджують, що ожиріння не є еквівалентом ІР, наявність ожиріння здатне модифікувати дію інсуліну, але не як домінуючий фактор, а як одна з причин. Отримано дані, які вказують на існування залежності між рівнем ТТГ і індексом маси тіла (ІМТ) у хворих без ожиріння.

Головна роль в розвитку ІР при ожирінні, яке дуже часто трапляється і при гіпотиреозі, належить жировій тканині висцеральної області, яка має високу метаболічну активність, в ній відбуваються як процеси ліпогенезу, так і ліполізу. На функцію жирової тканини, а також на процеси ліполізу і ліпогенезу впливають: катехоламіни, кортикостероїди, інсулін, а також центральна нервова система. За сучасним уявленням, біла жирова тканина є ендокринним органом в ній синтезується більше 30 біологічно активних речовин, які беруть участь у регуляції найрізноманітніших функцій. В останні роки низка авторів вивчають роль адипонектину, резистину і лептину в регуляції основного обміну у пацієнтів на тлі зниженої функції ЩЗ. У той же час вирішення питання про справжню роль адипоцитокінів у формуванні асоційованої з ожирінням резистентності до інсуліну є складною задачею через наявність низки суперечливих даних. Результати

досліджень про участь адипоцитокінів в патогенетичних процесах, як при маніфестному, так і при СГ, не дають однозначної відповіді. Останні дослідження показали, що у хворих із синдромом гіпотиреозу значно збільшується вміст цитокінів, які спричиняють порушення тканинної мікроциркуляції та гіпоксію, що провокує активацію та накопичення вільних радикалів, пошкодження серця, ендотеліальну судинну дисфункцію з наступним посиленням тканинної гіпоксії та порушенням окислювальних процесів. Причому замісна гормональна терапія не завжди нормалізує вміст цитокінів.

Виявлено, що багато з вказаних речовин впливають на чутливість до інсуліну: лептин, адипонектин, $TNF-\alpha$, $IL-6$, ВЖК, протеїн, що стимулює ацетилювання, інгібітор активатора плазміногену-1, трансформуючий фактор росту- β , ангіотензиноген тощо. Адипоцити у великій кількості секретують речовини (цитокіни), які за своєю дією поділяються на прозапальні (TNF , $IL-6$, СРБ) та протизапальні (адипонектин, лептин, резистин тощо). Численні дослідження свідчать про те, що ІР при ожирінні пов'язана з хронічним запаленням і підвищеним рівнем цитокінів, які здатні активувати білки-супресори сигнальних цитокінів (SOCS) у тканинах. Внаслідок посиленої активності адипокінів індукується хронічний запальний процес, головним медіатором в якому є СРБ, який на сьогодні визнаний маркером ризику серцево-судинних захворювань. Рівні СРБ, що наближаються до верхньої межі норми, асоціюються з МС. Проспективне дослідження М. Christ-Crain і співавт. (2003) першим продемонструвало зростання вмісту СРБ крові при прогресуванні тиреоїдної недостатності, дозволивши віднести підвищений рівень СРБ до додаткових факторів ризику серцево-судинних захворювань при гіпотиреозі.

Ендотеліальна дисфункція та гіпотиреоз. Тиреоїдні гормони та ТТГ впливають на ендотеліальну дисфункцію, яка характеризується погіршенням ендотелій-залежної вазодилатації в артеріолах у пацієнтів з рівнями ТТГ вищими ніж 4,1 мОД/л. Важливо, що гормон T_4 сприяє розслабленню скелетної мускулатури, протидіючи артеріолаз. Таким чином, тиреоїдні гормони поводяться як вазодилататори, діючи головним чином на судини гладеньких м'язів. Гіпотиреоїдний стан веде до збільшення судинного опору і вазоконстрикції в системних і ниркових судинах. Як підсумок, дослідження стверджують, що тиреоїдна функція може спричинити дисліпідемію через зміну чутливості до інсуліну у здорових осіб і пацієнтів з ЦД 2 типу.

Мікрогемодинаміка і гіпотиреоз. Важливим компонентом утилізації глюкози є вплив інсуліну на кровоток. Порушення цього механізму у тканинах, чутливих до інсуліну, може впливати на ІР у хворих на ЦД 2 типу з ожирінням. В умовах дефіциту тиреоїдних гормонів погіршуються фізичні властивості еритроцитів, що може спричиняти порушення реологічних властивостей крові (з виникненням складжу, мікротромбів) і, як наслідок, позасудинних змін — периваскулярного набряку. Основним патологічним чинником, що спричиняє порушення мікрогемодинаміки за деяких хвороб, вважають збільшення в'язкості крові, яка впливає на мікрогемодинаміку, призводить до виникнення опору крові й підвищення кров'яного тиску. Опубліковані дані підтверджують, що зниження кровотоку у жировій тканині і м'язах може розглядатися як один з патогенетичних механізмів розвитку ІР при гіпотиреозі. Основний висновок у поясненні більшості метаболічних порушень при гіпотиреозі — зниження швидкості кровотоку у жировій тканині.

Гепатобіліарна система при гіпотиреозі. Гормони ЩЗ регулюють рівень

базального метаболізму усіх клітин, включаючи гепатоцити, що позначається на функціонуванні печінки, а печінка, у свою чергу, метаболізує тиреоїдні гормони, тим самим регулюючи їх системні ендокринні ефекти. Печінка виступає як головний орган, який регулює концентрацію тиреоїдних гормонів в крові шляхом регуляції синтезу транспортних білків тиреоїдних гормонів, метаболізує гормони ЩЗ шляхом окислювального дезамінування, дейодування, кон'югації, а також регулюючи процеси ентеропатичної циркуляції, в результаті яких 80-90% йоду, що міститься в організмі, реутилізується і використовується в повторному біосинтезі тиреоїдних гормонів.

Дослідження показують, що навіть при мінімальній тиреоїдній недостатності спостерігається збільшення частоти розвитку дискінезій біліарного тракту за гіпотонічним типом з явищами холестазу, порушення процесу розщеплення і всмоктування жирів в свою чергу посилює атерогенну дисліпідемію, сприяючи ІР. Поряд з дисфункціональними розладами біліарного тракту за гіпокінетичним типом виявляються ознаки порушення функціонального стану печінки з підвищенням в окремих випадках рівня трансаміназ. Зниження функції ШЗ може впливати безпосередньо на структуру і функцію печінки. При цьому зустрічається патологія печінки двох типів: гепатитна та холестатична. Патогенетичним механізмом гепатитного порушення є відносна перивенулярна гіпоксія, зумовлена збільшенням потреби печінки в кисні без підвищення печінкового кровотоку. Можливе прогресуюче ураження печінки в умовах вираженої гіпоксії. При холестатичному порушенні відмічається підвищення рівня лужної фосфатази, рівня гамма-глутамілтранспептидази і білірубіну, вказуючи на холестаза.

Отже, при гіпотиреозі спостерігається порушення жовчоутворювальної, жовчовидільної функцій печінки, формування холестатичного синдрому. Печінка бере безпосередню участь в регуляції метаболізму гормонів ЩЗ, регулює їх системні ендокринні ефекти, вона також може діяти як регулятор рівня вільного тироксину в крові, змінюючи темп екскреції та реабсорбції гормонів.

Важливо зазначити, що в печінці синтезуються білки-транспортери глюкози (ГЛЮТ-1-5), серед яких ГЛЮТ-4 – найважливіший переносник глюкози. Відповідно, кількість та активність цих білків безпосередньо впливає на вуглеводний обмін, а при дисфункції печінки це відобразиться на процесах вуглеводного метаболізму.

Отже, порушення функції печінки при гіпотиреозі обтяжує цю хворобу і сприяє її прогресуванню та формуванню ІР через атерогенну дисліпідемію, зумовлену зниженням синтезу ферментних регуляторів ліпідного обміну, внаслідок частих запальних змін гепатобіліарної системи, через гіпокінетичну дисфункцію біліарного тракту та холестази, які зменшують виділення жовчних кислот, важливих регуляторів метаболізму ліпідів, а також внаслідок негативного впливу на синтез та активність білків-транспортів глюкози (ГЛЮТ-1-5), що створює передумови для виникнення порушень вуглеводного обміну.

Артеріальна гіпертензія і гіпотиреоз. Всупереч традиційним твердженням про те, що гіпотиреоз супроводжується гіпотензією, на сьогодні встановлено, що при гіпофункції ЩЗ у 15-28% хворих спостерігається АГ, яка зумовлена підвищенням загального периферичного судинного опору і жорсткістю артерій і має низькореніновий характер походження. Зростання периферичного судинного опору в тому числі зумовлено

Продовження на стор. 62.

Метаболічний синдром і гіпотиреоз: патогенетичні взаємозв'язки, діагностика, лікування

Продовження. Початок на стор. 60.

компенсаторними гемодинамічними механізмами у відповідь на низький ударний і хвилинний об'єм крові. Вважають, що тяжкість гіпотиреозу корелює зі ступенем підвищення діастолічного АТ, систолічний АТ підвищується меншою мірою. Додатковим аргументом слугує той факт, що замісна терапія у частини пацієнтів з гіпотиреозом призводить до нормалізації підвищеного діастолічного АТ. Враховуючи новітні дослідження, зокрема доведено ІР при гіпотиреозі, гіпертензію можна розглядати також і через послідовні реакції, зумовлені гіперінсулінемією. Інсулін, впливаючи на судини безпосередньо, спричиняє їх дилатацію. Але при ІР вазодилатуючий ефект інсуліну зникає. Хронічна гіперінсулінемія викликає парадоксальну вазоконстрикцію і збільшення хвилинного об'єму кровотоку в результаті стимуляції симпатичної нервової системи, збільшення об'єму циркулюючої крові під впливом збільшення реабсорбції іонів натрію і води в проксимальних і дистальних канальцях нефронів, порушення функції ендотелію і, нарешті, звуження просвіту артерійол за рахунок проліферації їх гладком'язових клітин. Тобто хронічна гіперінсулінемія призводить до розвитку АГ. Окремі дослідження вказують на переважання нічної гіпертензії у хворих з ІР, що може бути пов'язано з порушенням циркадного ритму симпатичної активності під дією гіперінсулінемії і підвищеного вмісту ВЖК в плазмі крові.

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить про недостатнє вивчення метаболічних порушень при МС у хворих зі змінами функціонального стану ЩЗ. Отже, МС є одним із найбільш дискусійних синдромів. При цьому, незважаючи на наявність значної кількості робіт, присвячених вивченню частоти та поширеності МС у різних регіонах, слід підкреслити, що проведено лише поодинокі дослідження з охопленням населення різних клімато-географічних зон та вивчення функціонального стану ЩЗ. Вплив порушеної функції ЩЗ на реалізацію інсулінового ефекту досліджується наразі в небагатьох роботах. Це свідчить про актуальність досліджень, присвячених діагностиці та лікуванню МС в поєднанні із захворюваннями ЩЗ,

особливо пов'язаних з їх гіпофункцією. Отже, необхідність удосконалення способів діагностики та лікування хворих на МС з ЦД 2 типу зумовлена тим, що до останнього часу при лікуванні хворих на цю патологію не приділялося належної уваги функціональному стану ЩЗ.

Результати особистих досліджень. На базі кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету обстежено 360 осіб, які постійно проживають у Карпатському регіоні України, з них 330 хворих на МС з ЦД 2 типу та гіпотиреозом, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні обласної клінічної лікарні. Обстежених хворих поділили на чотири групи залежно від наявності ІД і гіпотиреозу. В результаті досліджень доведено:

1. МС за умов йодної недостатності, крім стандартних компонентів МС за критеріями IDF, характеризується зниженням функції ЩЗ, порушенням гуморальних механізмів, дисбалансом адипоцитокінів, прозапальних цитокінів, гормонів ТТГ і кортизолу, формуванням ІР, стійкими імунологічними відхиленнями, дезінтеграцією антиоксидантного захисту, зростанням оксидативного стресу, формуванням НАЖХП, збільшенням ступеня ризику загальної серцево-судинної смертності.

2. Передумовами розвитку гіпотиреоз-індукованого МС у хворих на ЦД 2 типу за умов ІД є незадовільний глікемічний контроль, формування ІР високого ступеня, гіперінсулінемія та гіперкортизолемія на тлі гіпотиреозу, що підтверджується прямим кореляційним взаємозв'язком між ІР (за показником НОМА ІР) і рівнем ТТГ ($r=0,5837$, $p=0,0001$).

3. МС з ЦД 2 типу в поєднанні з гіпотиреозом характеризується вираженою дисліпідемією, прогресуванням ІР, оксидативним стресом, дезінтеграцією активності ферментів антиоксидантного захисту. Доведено наявність вірогідно вищого ступеня оксидативного стресу та глибшого пригнічення антиоксидантних систем у хворих на МС з ЦД 2 типу у поєднанні з явним гіпотиреозом. Кореляційний взаємозв'язок дисліпідемії з ТТГ підтверджує наявність кардіоваскулярного ризику при МС з ЦД 2 типу у поєднанні з гіпотиреозом.

4. Важлива роль в механізмі ІР належить дисбалансу активності ферментів сироватки крові. Особливістю хворих на МС з ЦД 2 типу в поєднанні з гіпотиреозом є суттєвіше підвищення активності аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ) та зниження концентрації холінестерази. Доведено кореляційний взаємозв'язок між функціональним станом ЩЗ і активністю ферментів печінки.

5. Характерною ознакою гіпотиреоз-індукованого МС є дисбаланс гормонів жирової тканини: зниження рівня адипонектину (у 6,5 рази) та підвищення резистину (в 2,3 рази) в сироватці крові. Зворотний кореляційний взаємозв'язок виявлено між показниками НОМА ІР і адипонектином у всіх обстежених хворих на МС ($r=-0,3593$, $p=0,003$). Особливо виражений він був у групі хворих на МС з ЦД 2 типу в поєднанні з гіпотиреозом ($r=-0,8972$, $p=0,039$), у пацієнтів, що проживають в умовах ІД ($r=-0,5575$, $p=0,004$), та у хворих з наявністю неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) ($r=-0,4698$, $p=0,004$). Зворотний кореляційний взаємозв'язок між рівнем ТТГ і адипонектином виявлено у всіх хворих на МС ($r=-0,2651$, $p=0,0418$), а в умовах ІД ($r=-0,4723$, $p=0,031$) у хворих з наявністю НАСГ ($r=-0,5052$, $p=0,006$). Вміст адипонектину в сироватці крові також негативно корелює з тяжкістю дисліпідемії, абдомінальним ожирінням (ОТ), показником TNF- α та кортизолом. Зворотний кореляційний взаємозв'язок виявлено між показниками НОМА ІР і йодурією ($r=0,238$, $p=0,0052$).

6. Гіпотиреоз-індукований МС з ЦД 2 типу в умовах йодної недостатності характеризується формуванням мікрозапалення, активацією системи прозапальних цитокінів (збільшення TNF- α в 4,2 рази, IL-6 в 6,9 рази) та гострофазових білків (збільшення СРБ в 11,8 рази) і відіграє важливу роль у формуванні синдрому ІР. Доведено взаємозв'язок потужності запальної відповіді з функціональним станом ЩЗ та ІР. Прямий кореляційний взаємозв'язок виявлено між рівнем ТТГ і TNF- α ($r=0,692$, $p=0,001$), ТТГ і IL-6 ($r=0,584$, $p=0,001$), ТТГ і СРБ ($r=0,549$, $p=0,001$).

7. У хворих на МС з ЦД 2 типу в умовах ІД відмічено стійкі імунологічні відхилення, які класифікуються нами як вторинний набутий не-СНІД-асоційований

метаболічний імунодефіцит. Виявлено два варіанти імунопатологічних розладів: І варіант – порушення функції клітинного імунітету, фагоцитозу з компенсаторною активацією гуморальної ланки імунітету; ІІ варіант проявляється зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3) на 22%, Т-лімфоцитів-хелперів (CD4) на 45%, Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8) на 27%, зниженням імунорегуляторного індекса (CD4\CD8) до 1,23, зниженням рівня IgG та підвищенням рівнів IgM, IgA. Він є прогностично несприятливий і характерний для гіпотиреоз-індукованого МС з ЦД 2 типу.

8. Диференційоване лікування хворих на гіпотиреоз-індукований МС на тлі ЦД 2 типу в умовах ІД з використанням препарату L-тироксину та калію йодиду, гепатопротекторів, статинів на тлі базової цукрознижувальної терапії (метформін) дозволяє нормалізувати функцію ЩЗ.

Наведені результати дослідження свідчать про тісний зв'язок та взаємозумовленість порушень вуглеводного, ліпідного обміну, оксидативного стресу та антиоксидантного захисту, нейрогуморальних, імунологічних механізмів гомеостазу, функціонального стану печінки та ЩЗ, гормонів жирової тканини адипоцитокінів у хворих на МС з ЦД 2 типу в умовах ІД. Це дозволило нам з урахуванням нових даних сформулювати нову загальну патогенетичну концепцію розвитку та прогресування гіпотиреоз-індукованого МС у хворих на ЦД 2 типу, що мешкають в умовах йодної недостатності.

Гіпотиреоз-індукований МС – це група клінічних та обмінних розладів: абдомінальне ожиріння, АГ, НАСГ, хронічна гіперглікемія, незадовільний глікемічний контроль, гіперінсулінемія, гіперкортизолемія, ІР, дисліпідемія, оксидативний стрес, дезінтеграція антиоксидантного захисту, дисбаланс адипоцитокінів – знижений рівень адипонектину та підвищений рівень резистину, активація системи прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α) та гострофазних протеїнів на тлі зниженого функціонального стану ЩЗ (рис. 1).

Таким чином, діагноз гіпотиреоз-індукованого МС у хворих на ЦД 2 типу в умовах йодної недостатності базується на загальноновизначених критеріях. Перш за все, за наявності абдомінального ожиріння (ОТ – менше ніж 80 см у жінок та менше ніж 94 см у чоловіків; ІМТ більше ніж 24 кг/м²), АГ (рівень АТ більше ніж 130/85 мм рт. ст.), дисліпідемії (вміст у крові ХС більше ніж 4,8 ммоль/л, вміст у крові ЛПНЩ більше ніж 3,0 ммоль/л, вміст у крові ЛПВЩ менше ніж 1,03 ммоль/л у чоловіків та 1,29 ммоль/л у жінок, вміст у крові ТГ більше ніж 1,7 ммоль/л), ІР, стеатогепатиту, захворювань серця. Специфічними критеріями гіпотиреоз-індукованого

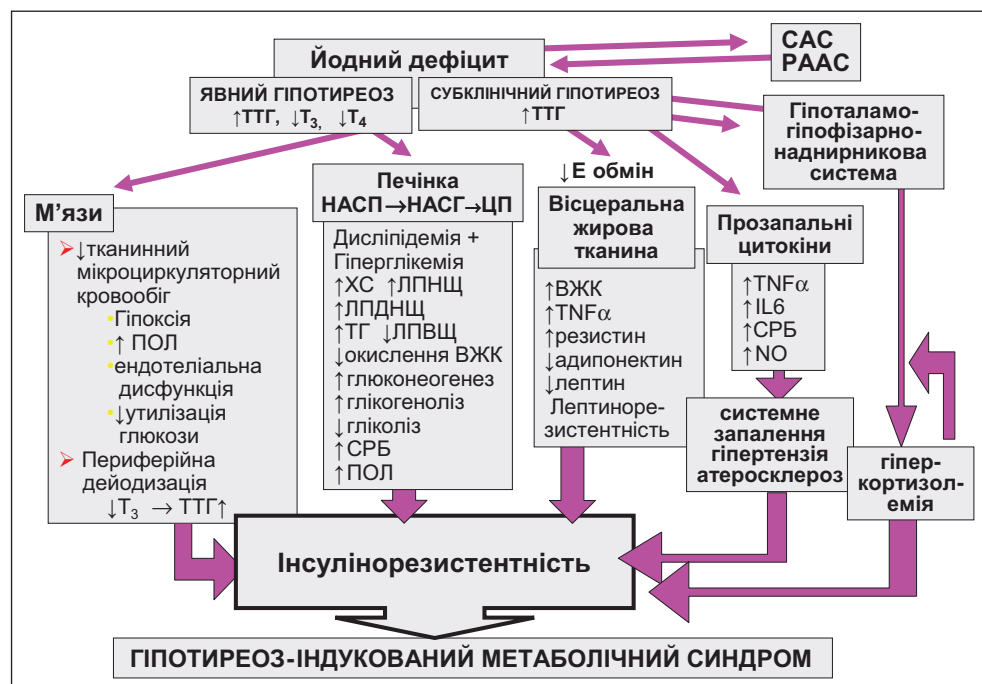


Рис. 1. Патогенетична концепція гіпотиреоз-індукованого МС

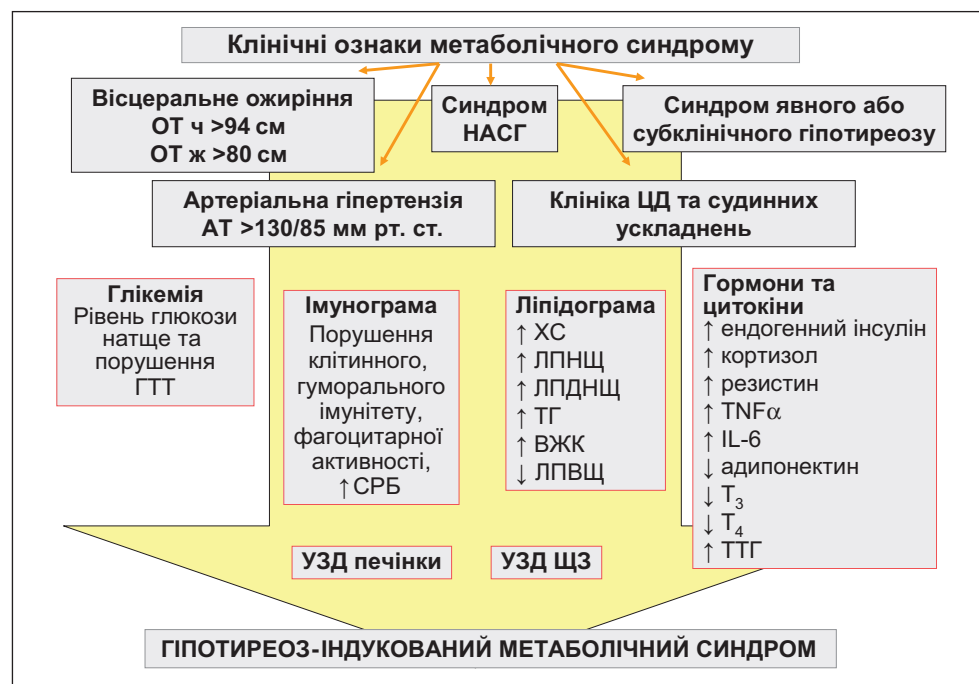


Рис. 2. Алгоритм діагностики гіпотиреоз-індукованого МС

МС у хворих на ЦД 2 типу є визначення в сироватці крові рівня ТТГ, T_3 , T_4 . При діагностиці МС в умовах йодної недостатності у хворих на ЦД 2 типу нами рекомендується встановлювати не лише наявність ІР та гіпотиреозу, а і їх ступінь тяжкості за показниками відповідно НОМА ІР: $\text{НОМА ІР} = \text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові натще (мкОД/мл)} / 22,5$ (в нормі $\leq 2,77$) та рівнем ТТГ в крові. Слід вважати інсулінорезистентність І ступеня при рівнях НОМА ІР у межах 2,78–19,0, ІІ ступеня – 20,0–50,0, ІІІ ступеня – $>50,0$.

Факторами ризику гіпотиреоз-індукованого МС є зрілий та похилий вік пацієнта, надлишок маси тіла, ЦД 2 типу, дисліпідемія, збільшення активності АлАТ, АсАТ/АлАТ більше ніж 1, активація оксидативного стресу та пригнічення антиоксидантних систем, зниження рівня адипонектину та підвищення рівня резистину в сироватці крові, гіперактивація окремих прозапальних цитокінів ($IL-6$, $TNF-\alpha$) та гострофазних протеїнів (підвищений рівень СРБ), виснаження клітинної ланки імунітету (зниження рівнів $CD3$, $CD8$, $CD16$, $CD4/CD8$), пригнічення гуморального імунітету (недостатній рівень IgG), явний або субклінічний гіпотиреоз. Нами запропоновано алгоритм діагностики гіпотиреоз-індукованого МС (рис. 2).

Основна ідея створення концепції гіпотиреоз-індукованого МС полягає у визначенні популяції із високим серцево-судинним ризиком. Тому проведення профілактичних заходів щодо модифікації способу життя та використання адекватних лікарських засобів може значно покращити показники здоров'я та попередити виникнення і прогресування як атеросклеротичного ураження судин, так і ЦД 2 типу, які, в свою чергу, нерозривно пов'язані із підвищенням захворюваності і смертності в популяції.

Отже, необхідність удосконалення способів діагностики та лікування хворих на МС з ЦД 2 типу зумовлена тим, що до останнього часу при лікуванні хворих на цю патологію не приділялося належної уваги функціональному стану ЩЗ, ступеню ІР, явищем стеатозу та стеатогепатиту, імунологічним відхиленням. У зв'язку із цим постає проблема поглибленого вивчення механізмів лікувального впливу та терапевтичної ефективності нових лікарських засобів – коректорів порушень метаболічної ланки гомеостазу, ІР, імунної системи, функціонального стану ЩЗ в умовах ЙД.

Нами доведено ефективність застосування препарату групи бігуанідів метформіну при ЦД 2 типу в поєднанні з гіпотиреозом. Встановлено ефективність застосування гіполіпідемічних (статинів) препаратів, які є ефективними засобами патогенетичної терапії хворих на МС з ЦД 2 типу та гіпотиреозом з метою нормалізації ліпідного спектра крові. Призначення препаратів калію йодиду є найдоцільнішим методом лікування ендемічного зоба.

Таким чином, алгоритм діагностики МС за критеріями IDF в умовах йодної недостатності рекомендується доповнити визначенням функції ЩЗ за рівнем її гормонів в сироватці крові (ТТГ, вільних T_3 та T_4), УЗД ЩЗ, необхідно встановлювати наявності ІР, гіпотиреозу, їх ступінь тяжкості за показниками НОМА ІР: $\text{НОМА ІР} = \text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові натще (мкОД/мл)} / 22,5$ (в нормі $\leq 2,77$), що дає можливість підвищити ефективність ранньої діагностики та лікування гіпотиреозу і попередити серцево-судинні ускладнення.

З метою прогнозування розвитку гіпотиреоз-індукованого МС рекомендується визначати його фактори ризику: зрілий та похилий вік пацієнта, надлишок маси тіла, ЦД 2 типу, дисліпідемія, збільшення

активності АлАТ, співвідношення активності АсАТ/АлАТ >1 , активацію оксидативного стресу та пригнічення антиоксидантних систем, зниження рівня адипонектину та підвищення рівня резистину в сироватці крові, гіперактивацію прозапальних цитокінів ($IL-6$, $TNF-\alpha$) та гострофазних протеїнів (підвищений рівень СРБ), виснаження клітинної ланки імунітету (зниження рівнів $CD3$, $CD8$, $CD16$, $CD4/CD8$), пригнічення гуморального імунітету (недостатній рівень IgG), явний або субклінічний гіпотиреоз.

В умовах йодної недостатності за наявності МС рекомендується визначати медіану йодурії і рівень ТТГ та призначати препарати калію йодиду в дозі 200 мкг/добу і за необхідності L-тироксин в дозі 50–200 мкг/добу. На вітчизняному

фармацевтичному ринку калію йодид представлений засобом **Йодофол** (калію йодид 200 мкг і фолієва кислота 400 мкг) компанії World Medicine. З метою нормалізації ліпідного спектра крові у хворих на МС з ЦД 2 типу в умовах йодної недостатності рекомендується використовувати гіполіпідемічні препарати.

У хворих на МС з ЦД 2 типу за наявності НАЖХП рекомендується включати в лікувальний комплекс гепатопротектори. Це дозволяє усунути клінічні та біохімічні ознаки стеатогепатиту, інсулінорезистентності, нормалізувати рівень глікемії та інсулінемії, покращити функціональний стан печінки, ліпідний баланс крові, загальмувати прогресування стеатогепатиту.

Пріоритетність результатів наших досліджень підтверджується також двома

деклараційними патентами України на корисну модель (Пат. 41756U, МПК (2009) А61К31/35. Спосіб імункорекції у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом / Н.В. Скрипник, І.О. Якубовська (UA) заявник і патентовласник Н.В. Скрипник, І.О. Якубовська (UA).— № u200814162; заявл. 08.12.2008; опубл. 10.06.2009, Бюл. № 11.— 6 с.; Пат. 43857U, МПК (2009) А61В5/00. Спосіб діагностики гіпотиреоз-індукованого метаболічного синдрому / Н.В. Скрипник, П.М. Боднар (UA) заявник і патентовласник Н.В. Скрипник, П.М. Боднар (UA).— № u200814323; заявл. 12.12.2008; опубл. 10.09.2009, Бюл. № 17.— 6 с.). Крім того, нами розроблено 2 нововведення, які включено до Галузевого реєстру нововведень.

3



В 1,5–2 рази зростає потреба у фолієвій кислоті та йоді під час вагітності й годуванні груддю¹

Профілактика дефіциту йоду та фолієвої кислоти у жінок в період планування вагітності, а також в період вагітності та лактації

Йодофол йод + фолієва кислота (B₉)

- ❖ Профілактика дефіциту йоду та фолієвої кислоти у жінок в період планування вагітності, а також в період вагітності і лактації
- ❖ Профілактика внутрішньоутробних аномалій розвитку нервової системи, кінцівок, серця
- ❖ Профілактика порушення росту і статевого дозрівання у підлітків
- ❖ Стан хронічної втоми, порушення пам'яті
- ❖ Профілактика рецидивів після терапевтичного лікування йод дефіцитного зоба



¹ Grischke E.M. Nutrition during pregnancy – current aspect // MMW. Fortschr. Med. – 2004.

ЙОДОФОЛ. Склад: 1 таблетка містить: основні речовини: фолієва кислота (вітамін B₉) – 400 мкг, йод (у формі калію йодиду – 200 мкг) – 150 мкг; допоміжні речовини: лактоза, целюлоза мікрокристалічна (наповнювач), кремнію діоксид колоїдний водний (наповнювач), глюкоза, тальк (наповнювач), магнезію стеарат (наповнювач). **Рекомендації щодо застосування.** Рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування з метою профілактики дефіциту фолієвої кислоти і йоду, особливо для жінок, які планують вагітність, в період вагітності та годування груддю, а також збагачення раціону населення, що проживає в регіонах з недостатньою кількістю йоду в навколишньому середовищі. **Спосіб застосування та рекомендації щодо застосування.** Перед початком застосування та при одночасному застосуванні з будь-якими лікарськими засобами обов'язкова консультація лікаря. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до складових компонентів. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Не містить ГМО. **Виробник.** «КЕНДІ ЛТД», Болгарія. **Заявник.** «Юрлді медіцин лімітед», Велика Британія. **Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи від 10.10.2013 р. №05.03.02-03/91970.** Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: (044) 495 25 30 • e-mail: info@worldmedicine.ua

www.worldmedicine.ua

К.О. Зуєв¹, О.Ю. Губська², Т.Ю. Юзвенко¹

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Целіакія у хворих з патологією органів ендокринної системи

Чи потрібно ендокринологу знати про целіакію, адже целіакія – то є хвороба тонкого кишечника, класична форма якої перш за все проявляється кишковою симптоматикою: діареєю і мальабсорбцією? Чому саме на ендокринолога покладається обов'язок виявлення хворих на целіакію серед пацієнтів з ендокринною патологією? Який сучасний алгоритм діагностики целіакії і чому діагностика целіакії є фактично дороговказом для її вилікування? На всі ці запитання ви можете знайти відповіді у цьому стислому огляді особливостей целіакії у ендокринних хворих.

Целіакія – вроджена генетично зумовлена хвороба, що характеризується харчовою непереносимістю білка глютену, який міститься в злакових (пшениці, житі, ячмені та вівсі) [1]. В разі вживання в їжу продуктів, які містять глютен, у пацієнтів з целіакією розвивається аутоімунне запалення слизової оболонки тонкого кишечника. В клініці класична форма целіакії проявляється хронічною діареєю (іноді до десятків разів на добу), мальабсорбцією (зниження ваги і відставання масо-ростових показників у дітей, полігіповітаміноз, гіпокальціємія і остеопороз, анемія), а також можливими скаргами на болі в животі та метеоризм. Симптоми класичної целіакії найчастіше проявляються у немовлят, які вперше починають отримувати злакові з сумішами у вигляді пригодовування. За тривалого споживання глютенвмісних продуктів у хворих на целіакію окрім кишечної симптоматики зростає також онкологічний ризик. Зокрема, ризик виникнення лімфоми кишечника, яка може бути причиною фатальної кишкової кровотечі, у хворих на целіакію зростає у 28 разів порівняно із загальною популяцією [2].

Міфи про целіакію

Всупереч пануючому уявленню, сьогодні целіакія не є рідкісним захворюванням. Поширеність непереносимості глютену серед населення різних країн дуже варіює і залежить від типу методів, які застосовувалися для серологічного скринінгу цієї патології. Проте більшість вчених зазначають, що поширеність целіакії становить не менше ніж 1% серед усього населення і значно зростає в осіб з групи ризику щодо целіакії [3, 4]. Тобто навіть за попередніх розрахунків в Україні повинно було б бути не менше 450 тис. таких хворих, тоді як на обліку в Українському товаристві целіакії зараз знаходиться біля 700 осіб [5]. Зрозуміло, що таке становище не може не турбувати.

Крім того, целіакія поки що є захворюванням, яке, на жаль, є заручником багатьох міфів, внаслідок чого представники медичної спільноти й суспільство взагалі дуже часто не приділяють його діагностиці належної уваги. Це проявляється перш за все міфом про те, що целіакія є дитячою хворобою з обов'язковою наявністю кишечної симптоматики. Тобто, якщо до лікаря потрапляє пацієнт старше 18 років без анамнезу хронічного діарейного синдрому і ознак мальабсорбції, переважна більшість лікарів розцінює це як критерій виключення целіакії. І припускаються помилки!

Справа в тому, що сьогодні, коли став можливим доступний серологічний скринінг целіакії серед широких верств населення, уявлення про целіакію значно розширилося. Целіакія зараз розглядається як особлива форма харчової непереносимості – імунологічний феномен з можливими численними проявами з боку багатьох органів і тканин внаслідок стимуляції імунної системи чужорідним для певної категорії уразливих осіб алергеном – глютену. Тому зовсім не обов'язково – і це сьогодні абсолютно доведений факт – мати патологічні прояви з боку кишечника, щоб підпадати під категорію тих осіб, яким серологічний

скринінг целіакії є необхідним. Патоморфоз целіакії призвів до того, що відсоток хворих на класичну форму целіакії серед усіх пацієнтів з цим захворюванням зменшився до 50% [6]. Тобто зараз більше 50% пацієнтів із целіакією страждають на атипичну форму целіакії, особливістю якої є ураження інших органів і систем організму без клінічних проявів ураження кишечника. З огляду на це на часі вже, можливо, говорити про «типовий» перебіг целіакії без клінічно явного ураження кишечника. Це, звичайно, значно ускладнює діагностичний пошук хворих на целіакію, бо стає зрозумілим, що шукати цих осіб лише серед контингенту відвідувачів гастроентеролога вважається не доцільним. У таблиці 1 наведено основні клінічні прояви «атипової» целіакії.

Щороку з'являються все нові й нові дані щодо патогенетичного зв'язку між переліченими вище захворюваннями, які є асоційованими з целіакією. Для деяких з них наявність целіакії у пацієнта вже визначена як етіологічний чинник. В той же час для інших можна лише говорити про целіакію як тригер для запуску аутоімунних реакцій, які потім вже спричинюють появу притаманних для цього аутоімунного захворювання рис. В будь-якому разі з точки зору клініциста виключити целіакію у цих хворих є необхідним.

Великі популяційні дослідження, проведені в останні роки, також демонструють більш часте виявлення целіакії в осіб дорослого і похилого віку порівняно з загальною популяцією, що спростовує міф про целіакію як дитячу хворобу [7].

Чому і як треба діагностувати целіакію

Виявлення целіакії у хворих з груп ризику щодо цього захворювання, зокрема з когорт ендокринних хворих, є доцільним і обов'язковим тому, що, по-перше, таким чином ми можемо впливати на патогенез зазначеного захворювання. Так, наприклад, усунення дефіциту заліза внаслідок його поганого всмоктування з причини аутоімунного ураження тонкого кишечника за целіакії призводить до вилікування анемії. По-друге, не менш

важливою причиною лікування целіакії є вплив на її прояви з боку інших систем організму. Так, наприклад, у хворого з анемією на тлі целіакії лікування останньої може призвести до вилікування супутнього остеопорозу без застосування додаткових лікувальних заходів тощо. Сьогодні вважається, що саме з причин більш частого виявлення асоційованих з глютенчутливою ентеропатією нозологій контингент хворих на целіакію потребує особливої уваги лікарів. По-третє, ефективне лікування целіакії вірогідно подовжує життя цим хворим, зменшуючи онкологічний ризик. І на останок, лікування целіакії не потребує ніяких ліків, а лише дієти. Усунення з раціону хворих на целіакію продуктів, які містять глютен, призводить до вилікування цих пацієнтів з практично повним регресом усіх клінічних проявів хвороби. На жаль, сьогодні ці хворі нерідко страждають від не обґрунтованої поліфармакотерапії, не отримуючи безглютенової дієти. Тому ще і ще раз наголошується принцип: вчасна діагностика целіакії за умов подальшого дотримання безглютенової дієти – то є практично її вилікування.

Сучасний алгоритм діагностики целіакії включає три етапи [1]. Перший етап: серологічний скринінг осіб з груп ризику целіакії: аналіз крові на антитіла (IgA та IgG) до тканинної трансглутамінази або ендомізію, або дезамінованих пептидів гліадіну (використання антитіл до гліадіну не бажане у зв'язку з низькою специфічністю). На другому етапі необхідне підтвердження діагнозу за допомогою біопсії слизової оболонки зацібуліниного відділу дванадцятипалої кишки з подальшим гістологічним дослідженням біоптатів і формулюванням патоморфологічного діагнозу. Окремим етапом є генетична діагностика, яка ґрунтується на виявленні генів головного комплексу гістосумісності лейкоцитів HLA DQ2 і DQ8 та надає інформацію щодо можливої наявності целіакії в носіїв згаданих генів та виключення діагностичного припущення в не-носіїв. Як важливий додатковий діагностичний компонент розглядається позитивний ефект від лікування в плані регресу клінічних симптомів і зниження рівнів специфічних для целіакії антитіл на тлі безглютенової дієти.

Целіакія у хворих на цукровий діабет 1 типу

Серед ендокринних захворювань, які асоціюються з глютенчутливою ентеропатією, найчастіше згадується цукровий діабет (ЦД) 1 типу. Поширеність целіакії серед осіб з ЦД 1 типу становить за різними даними від 3 до 16%, у середньому 8%, що значно більше, ніж в загальній популяції (1%). З іншого боку, від 1,5 до 7% пацієнтів з целіакією хворіють на ЦД 1 типу [8-16]. Таке часте поєднання целіакії та ЦД 1 типу стимулювало вчених створити клінічні настанови, в яких рекомендується скринінг на целіакію у пацієнтів з ЦД 1 типу. Так, наприклад, в клінічних рекомендаціях Американської діабетичної асоціації сказано, що хворі на ЦД 1 типу потребують обов'язкового тестування на наявність у них лише двох супутніх захворювань: аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) та целіакії [17].



К.О. Зуєв



О.Ю. Губська



Т.Ю. Юзвенко

У багатьох дослідженнях підкреслюється спільність патогенетичних механізмів розвитку целіакії та ЦД 1 типу. Доведено, що генетичну схильність до ЦД 1 типу і целіакії зумовлено спільними алелями, які експресуються у цих хворих [18]. Депозити IgA до тканинної трансглутамінази, які є визначальним чинником початку целіакії, знайдено у біоптатах тонкої кишки більшості пацієнтів із ЦД 1 типу [19]. Дослідження, проведені на мишах NOD (nonobese diabetic mice), а також за участю пацієнтів із ЦД 1 типу, показали, що аутореактивні лімфоцити, які інфільтрують острівці Лангерганса, експресують рецептор, асоційований із кишечником (gut-associated homing receptor), що свідчить про можливість рециркуляції цих клітин між кишечником і підшлунковою залозою [21, 21].

Часте поєднання целіакії та ЦД 1 типу не просто є асоціацією, а, можливо, пов'язане зі спільним механізмом патогенезу цих двох захворювань, в якому глютену відводиться провідна роль [22]. Доведено, що усунення глютену з раціону хворих на целіакію після встановлення цього діагнозу приводить до зменшення рівня антитіл до декарбоксілази глютамінової кислоти (GADA) та антитіл до острівцевих клітин (ICA), які спричинюють аутоімунну деструкцію панкреатичних острівців та виникнення ЦД 1 типу [23, 24]. Поки що не відомо, чи може дотримання безглютенової дієти вберегти пацієнтів з целіакією від розвитку ЦД 1 типу в майбутньому. Проте відомо, що недіагностована целіакія веде до активації імунної системи кишечника та підвищує проникність інтестинального бар'єру до деяких протеїнів великого розміру та кишкових вірусів, надто вірусів Коксаки типу В, що може призвести до розвитку ЦД 1 типу внаслідок деструкції β-клітин острівців Лангерганса [25]. Експериментальні дані також свідчать, що безглютенова дієта дозволяє відтягнути та у значній кількості випадків запобігти виникненню діабету у мишей NOD, які ніколи не контактували з глютену [26].

Виявлення целіакії у пацієнтів з ЦД 1 типу і дотримання на додаток до специфічної дієтотерапії безглютенової дієти не минає безслідно. В клініці ефективність безглютенової дієти у пацієнтів з целіакією у поєднанні з ЦД 1 типу проявляється зменшенням ризику виникнення гіпоглікемії внаслідок кращого всмоктування вуглеводів, невірогідного покращення контролю глікемії, зменшення ризику виникнення інших аутоімунних захворювань, зокрема органів

Таблиця 1. Клінічні прояви «атипової» целіакії

Цукровий діабет 1 типу
Аутоімунний тиреоїдит
Дифузний токсичний зоб
Хронічна надниркова недостатність
Герпетиформний дерматит Дюринга
Серонегативний артрит
Аутоімунний гепатит
Синдром Шегрена
Анемія (залізо- і/або B ₁₂ -і/або фолієводефіцитна)
Остеопороз, остеопенія
Безпліддя
Невиношування вагітності
Затримка статевого розвитку
Передчасна менопауза
Глютенна полінейропатія
Глютенна атаксія (ураження мозочка)
Онкопатологія (лімфома кишечника тощо)
Дефекти зубної емалі
Афтозний стоматит
Аутоімунний нефрит
Епілепсія
Мігрень
Кардіоміопатії
Алопеція
Первинний біліарний цироз

ендокринної системи (АІТ, наднирникової недостатності тощо), покращенням динаміки масо-ростових показників у дітей з затримкою зросту і уповільненням набору ваги, підвищенням щільності кісткової тканини за остеопенічного синдрому внаслідок покращення всмоктування кальцію і вітаміну D, зменшення онкологічного ризику тощо [27].

Світовими медичними товариствами підтримується скринінг на целіакію осіб з ЦД 1 типу навіть за умов відсутності кишкової симптоматики. До того ж рекомендується повторне щорічне серологічне обстеження пацієнтів з ЦД 1 типу впродовж кількох років для виключення хибнонегативних результатів. В Україні за виключенням кількох провідних центрів ця робота, на жаль, практично не проводиться. Викликають особливе занепокоєння випадки, коли навіть за явного діарейного синдрому і симптомів мальабсорбції медичні працівники після кількох тестів на «дисбактеріоз», копрологічного дослідження і ендоскопічного дослідження шлунка і товстого кишечника встановлюють хибний діагноз «діабетичної діареї внаслідок автономної нейропатії» або ж діагноз хронічного панкреатиту. Виснажені після кількох років безуспішного лікування ферментними препаратами, пробіотиками і прокінетиками пацієнти чи їх батьки нерідко самі методом виключення встановлюють собі можливий діагноз целіакії після нескладних кроків самодіагностики.

Аутоімунний тиреоїдит, дифузний токсичний зоб і целіакія

Серед аутоімунних хвороб ендокринних органів, які асоційовані з целіакією, як правило, також згадується АІТ (тиреоїдит Хашимото). Поширеність целіакії у осіб з АІТ становить за різними даними від 1,25 до 14,4% [28-30].

Серед причин виникнення АІТ у осіб з целіакією розглядаються підвищення проникності інтестинального бар'єру до антигенів, гаптенів і вірусів, а також дефіцит необхідних для синтезу тиреоїдних гормонів і нормального функціонування імунної системи білка, магнію, йоду, селену, вітамінів А і D внаслідок мальабсорбції (рис.). Також причинами коморбідності целіакії і аутоімунних захворювань щитоподібної залози є спільність генів головного комплексу гістосумісності лейкоцитів (HLA-DQ2 і DQ8), а також генів, які кодують рецептори на Т-лімфоцитах [31]. Експериментально доведено також, що антитіла до тканинної трансглутамінази можуть зв'язуватися з тиреоїдними фолікулами та екстрацелюлярним матриксом щитоподібної залози [33].

Дотримання безглютенової дієти у пацієнтів з АІТ після діагностування целіакії призводить до зниження антитиреоїдних антитіл з можливим регресом гіпотиреозу до еутиреоїдного стану, зменшення ризику виникнення інших аутоімунних і онкологічних захворювань тощо [30, 34].

Крім того, у хворих на целіакію на тлі безглютенової дієти внаслідок відновлення

нормального стану слизової оболонки кишечника покращується всмоктування препаратів тироксину, що дозволяє таким чином знизити необхідну для досягнення цільових значень ТТГ дозу препарату [35]. Тому всі пацієнти з гіпотиреозом, які для замісної гормональної терапії з метою досягнення компенсації гормонального дефіциту потребують високих доз тироксину, повинні бути обстежені на наявність у них целіакії.

Особливої уваги заслуговує наявність глютену у деяких формоутворюючих речовинах, які входять до складу препаратів тироксину: пшеничний крохмаль, гліколят натрію, декстрат, декстрин, мальтоза, мальтодекстрин, карамельний барвник тощо. Тому пацієнтам з целіакією, які для замісної гормональної терапії внаслідок будь-яких причин отримують препарати тироксину, необхідно призначати лише препарати тироксину з підтвердженою виробником відсутністю глютену [36].

Крім того, виключення целіакії потребують також пацієнти, які на тлі замісної гормональної терапії препаратами тироксину мають остеопенічний синдром і остеопороз внаслідок дефіциту вітаміну D і застосування нефізіологічно високих доз тироксину [37].

Слід зауважити, що в Україні скринінг АІТ знаходиться на досить високому рівні. Аналіз крові на антитіла до тиреоїдної пероксидази або до тиреоглобуліну дуже часто проводиться, так би мовити, «в пакеті», одночасно з аналізами крові на ТТГ (так званий тест скринінгу патології щитоподібної залози першого порядку), вільний тироксин і трийодтиронін (тести другого порядку). Таким чином виявлення АІТ у нашій країні є дуже розповсюдженим. Переважна більшість позитивних за антитілами до щитоподібної залози хворих знаходяться в стані еутиреозу і не потребують лікування. Не місце в цьому огляді для наведення усіх методів псевдолікування, спрямованого на попередження виникнення явного гіпотиреозу, які, на жаль, не рідко пропонуються цим пацієнтам. Проте хотілося б зазначити, що, враховуючи таку високу захворюваність на целіакію серед хворих на АІТ, замість того, щоб витрачати кошти пацієнтів на лікування з недоведеною ефективністю, вважаємо більш доцільним рекомендувати їм провести серологічну діагностику непереносимості глютену і якомога раніше виявити в них цей довільний діагноз. Адже уявити, що пацієнт з АІТ без кишкової симптоматики з атиповою целіакією потрапить на прийом до гастроентеролога, не уявляється можливим. Тож саме на ендокринолога покладається обов'язок виявлення целіакії у пацієнтів з АІТ. Тоді, можливо, ситуація з виявленням целіакії в нашій країні значно покращиться.

Також потребують виключення целіакії всі пацієнти з іншим не менш поширеним захворюванням щитоподібної залози – **дифузним токсичним зобом** (хворобою Грейвса, ДТЗ). Поширеність целіакії серед хворих на ДТЗ теж більш висока, ніж в цілому в популяції, і становить 4,5% [38]. Залишається широке поле для подальших досліджень можливого регресу специфічних для цього захворювання антитіл до рецепторів ТТГ на тлі безглютенової дієти.

Рак щитоподібної залози і целіакія

На тлі підвищення загального онкологічного ризику у хворих на целіакію відмічено також більшу частоту раку щитоподібної залози. Зокрема, папілярний рак щитоподібної залози у хворих на целіакію порівняно із загальною популяцією трапляється у 22,52 раза частіше (95% ДІ 14,90-34,04; $p < 0,001$) [39].

Целіакія та захворювання парашитоподібних залоз

Порушення фосфорно-кальцієвого обміну з виникненням гіпокальціємії і дефіциту вітаміну D є однією з ознак синдрому мальабсорбції на тлі целіакії. Виникнення остеопенії й остеопорозу і, як наслідок, переломів кісток може бути єдиним симптомом латентно перебігаючої целіакії. Серед осіб з остеопорозом поширеність целіакії становить 3,4%, тоді як в осіб без остеопорозу лише 0,2%, що спонукає вважати групу хворих на остеопороз групою ризику з целіакії і вимагає своєчасно проведеного скринінгу на це захворювання [40].

Хронічна гіпокальціємія і дефіцит вітаміну D у хворих на целіакію стимулює гіперсекрецію паратгормону із виникненням вторинного гіперпаратиреозу [41]. Якщо ж хворий на целіакію довгий час не дотримується безглютенової дієти, тривало існуюча гіпокальціємія і дефіцит вітаміну D можуть спричинювати виникнення аденом у парашитоподібних залозах з розвитком первинного (або так званого третинного) гіперпаратиреозу, провідною ознакою якого є виникнення гіперкальціємії і гіпофосфатемії з усіма клінічними наслідками (артеріальна гіпертензія, остеопороз, виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, жовчокам'яна і сечокам'яна хвороби тощо).

За целіакії також можливий варіант розвитку первинного гіперпаратиреозу, коли істотно збільшення паратгормону не супроводжується гіперкальціємією і рівень кальцію знаходиться в межах норми, що призводить до діагностичних помилок, якщо скринінгове визначення рівня паратгормону проводиться лише особам з підвищеним рівнем кальцію в крові. Виникнення аденом у парашитоподібних залозах або їх гіперплазія вимагають оперативного лікування.

Частота первинного гіперпаратиреозу у пацієнтів з целіакією більш висока (2,3%) порівняно із загальною популяцією [42]. Крім того, за даними когортних досліджень, ризик виникнення первинного гіперпаратиреозу у осіб з целіакією вдвічі більший (ВР 1,91; 95% ДІ, 1,44-2,52), ніж в осіб без целіакії [43].

Ситуація з виявленням первинного гіперпаратиреозу в Україні також виглядає невтішною. Слід констатувати, що визначення в крові рівня кальцію, фосфору і паратгормону в осіб з груп ризику поки що проводиться рідко, що призводить до гіподіагностики гіперпаратиреозу. Тим не менш не може не дивувати обмеженість діагностичного пошуку причин вторинного гіперпаратиреозу після отримання лабораторного підтвердження нормальної функції нирок, а також виявлення низького чи нормального рівня вітаміну D в крові. В такому випадку лікар переконується у відсутності

у пацієнта ренальної остеодистрофії внаслідок зниження активації вітаміну D в нирках і найчастіше схиляється до діагнозу дефіциту вітаміну D, як основної причини вторинного гіперпаратиреозу. Подальший пошук патології з боку кишечника не проводиться. Слід зауважити, що окрім патології з боку нирок є ціла група ентерогенних причин поганого всмоктування кальцію і вітаміну D, які можуть призводити до виникнення вторинного і третинного гіперпаратиреозу. З цієї причини у осіб з гіперпаратиреозом серологічний скринінг на целіакію, як найчастіше захворювання тонкого кишечника, виглядає доволі доречним.

Виникнення гіпопаратиреозу з причини аутоімунної деструкції спостерігається доволі рідко [44]. У осіб з целіакією є лише поодинокі повідомлення про виявлення гіпопаратиреозу з маніфестною гіпокальціємією та гіперфосфатемією [45, 46]. Імовірною причиною зниженої секреції паратгормону в осіб з целіакією може бути гіпомагніємія з причини мальабсорбції магнію в кишечнику, який регулює секрецію паратгормону [47].

Хронічна наднирникова недостатність

Серед причин ураження надниркових залоз з розвитком первинної хронічної ниркової недостатності (хвороби Адісона) в теперішній час перше місце посідає аутоімунне ураження [48]. Поширеність целіакії у осіб з аутоімунною етіологією ураження надниркових залоз становить, за різними даними, від 5,9 до 12,2%. Таким чином, слід розглядати хворих з наднирковою недостатністю, яка не пов'язана з інфекцією, оперативним втручанням чи спадковими причинами, як пацієнтів з групи ризику виникнення целіакії [49-51].

Целіакія та аутоімунні полігландулярні синдроми

Розуміння природи целіакії як генетично зумовленого аутоімунного феномену, тригером патогенезу якого є контакт з харчовим глютенном, не може не стимулювати до роздумів над спільними причинами виникнення і співіснування кількох аутоімунних хвороб у одного пацієнта, що нерідко спостерігається в клініці. Поєднання ураження кількох ендокринних органів у одного пацієнта називається аутоімунним полігландулярним синдромом (АПГС). Найбільш поширеним є АПГС II типу або синдром Шмідта, який описав його ще 1926 року. Компоненти синдрому Шмідта наведено у таблиці 2. Як видно з таблиці, целіакія може бути одним із компонентів цього синдрому. Також можливим є сполучення целіакії з іншими аутоімунними ендокринопатіями у межах АПГС III типу (сполучення аутоімунної патології щитоподібної залози (АІТ, ДТЗ тощо) з іншою ендокринопатією окрім надниркової недостатності).

На сьогодні поки що недостатньо даних для визначення целіакії як етіологічного чинника для виникнення АПГС. Проте вже зараз для клініциста важливим меседжем може бути необхідність виключення целіакії у пацієнтів зі сполученням кількох аутоімунних захворювань органів ендокринної системи.

Підбиваючи підсумки, можна сказати, що в теперішній час саме ендокринологу відводиться шляхетна роль у діагностиці такого важливого коморбідного захворювання, яким є целіакія у «ендокринних» хворих. Поширеність глютенчутливої ентеропатії у хворих ендокринного профілю в кілька разів перевищує таку в загальній популяції. Прихований характер перебігу целіакії не дозволяє в клінічній діагностиці спиратись лише на наявність кишкової симптоматики. Знання переліку тих ендокринних захворювань, які потребують обов'язкового скринінгу целіакії, дозволить ендокринологу зробити свій важливий внесок в покращення надання допомоги цій категорії хворих.

Список літератури знаходиться в редакції.

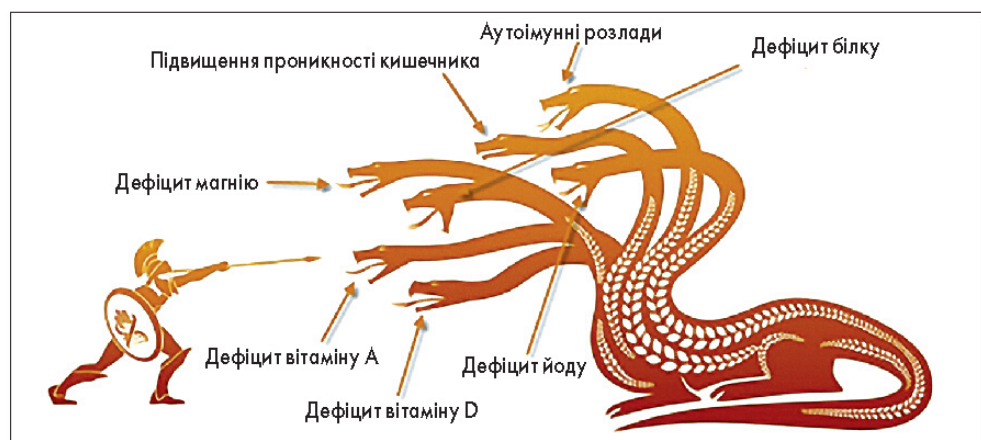


Рис. Етіологічні і патогенетичні чинники розвитку аутоімунних хвороб щитоподібної залози у пацієнтів з целіакією [32]

Таблиця 2. Аутоімунний полігландулярний синдром II типу (синдром Шмідта)

Обов'язкові компоненти:
Наднирникова недостатність
Аутоімунний тиреоїдит чи дифузний токсичний зоб
Часті компоненти:
ЦД 1 типу
Первинний гіпогонадизм
Міастенія
Вітіліго
Інші:
Целіакія
Аутоімунний гастрит
Алопеція
Синдром м'язової скованості
Серозити
Тимома



Генотропін®

соматропін

Як він змінить моє життя?

✓ Педіатричні показання та показання для дорослих¹

- Дефіцит гормону росту (ДГР)
- Малорослі діти, які народилися маленькими для свого гестаційного віку
- Порушення росту при:
 - Синдромі Тернера
 - Синдромі Прадера-Віллі
 - Хронічній нирковій недостатності
- Ідіопатична низькорослість (ІН)³

✓ Довготермінові дані щодо безпеки²

✓ Пристрій вибору, який відповідає потребам Ваших пацієнтів

Неперевершена підтримка як для пацієнтів, так і їх батьків!

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Генотропін. Затверджено наказом МОЗ України 16.04.15 №222. Реєстраційне посвідчення № UA/11798/01/01, UA/11798/01/02. 2. Kaspers S, et al. Implications of a Data-Driven Approach to Treatment with Growth Hormone in Children with Growth Hormone Deficiency and Turner Syndrome. Appl Health Econ Health Policy 2013; DOI 10.1007/s40258-013-0030-4. 3. Kerstin Albertsson-Wikland, A. Stefan Aronson, Jan Gustafsson, et al. Dose-Dependent Effect of Growth Hormone on Final Height in Children with Short Stature without Growth Hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(11):4342–4350.

ГЕНОТРОПІН® (соматропін) – порошок ліофілізований та розчинник для розчину для ін'єкцій у попередньо наповненій ручці, що містить 1 двокамерний картридж (передня камера з порошком та задня камера з розчинником) у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання до застосування. Діти. Порушення росту через недостатню секрецію гормону росту, пов'язане із синдромом Тернера, хронічною нирковою недостатністю, порушення росту у дітей низького росту до досягнення ними 4 років і більше, синдром Прадера-Віллі. **Дорослі.** Замісна терапія при вираженому дефіциті гормону росту, у тому числі пов'язаного із множинним гормональним дефіцитом внаслідок відомої патології гіпоталамуса або гіпофіза, при дефіциті хоча б одного з гормонів гіпофіза, за винятком пролактину. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Не слід застосовувати для стимуляції росту дітям із закритими епіфізарними зонами росту. Генотропін® протипоказаний пацієнтам, які перебувають у гострому критичному стані внаслідок ускладнення операції на відкритому серці, на черевній порожнині, у результаті множинної травми, гострої дихальної недостатності або інших подібних станів, хворим на активну проліферативну або тяжку непроліферативну діабетичну ретинопатію, дітям із синдромом Прадера-Віллі, які страждають ожирінням тяжкого ступеня або мають тяжкі порушення з боку дихальних шляхів. **Слідб застосування та дози.** Дозування та режим застосування слід підбирати індивідуально. Ін'єкцію слід виконувати підшкірно та змінювати місце введення для запобігання ліпоатрофії. **Затримка росту через недостатню секрецію гормону росту в дітей.** Зазвичай рекомендується доза 0,025–0,035 мг/кг маси тіла на добу або 0,7–1,0 мг/м² площі поверхні тіла на добу. При синдромі Прадера-Віллі зазвичай слід призначати по 0,035 мг/кг маси тіла на добу (1,0 мг/м² площі поверхні тіла на добу). При синдромі Тернера – 0,045–0,050 мг/кг маси тіла на добу або 1,4 мг/м² площі поверхні тіла на добу. **Порушення росту, що супроводжується хронічною нирковою недостатністю.** Рекомендована доза становить 0,045–0,050 мг/кг маси тіла на добу (1,4 мг/м² площі поверхні тіла на добу). **Порушення росту у дітей маленького зросту, які народилися з малою масою тіла для свого гестаційного віку.** Зазвичай рекомендується доза 0,035 мг/кг маси тіла на добу (1 мг/м² площі поверхні тіла на добу) до досягнення остаточного росту. Для пацієнтів, які продовжують терапію гормоном росту після виникнення дефіциту гормону росту в дитячому віці, рекомендована доза становить 0,2–0,5 мг на добу. **Побічні реакції.** Найбільш серйозні та/або найчастіші побічні реакції під час лікування соматропіном: внутрішньочерепні пухлини, зокрема менингіоми, у підлітків/молоді, які в дитинстві проходили курс лікування опроміненням злоякісних пухлин голови одночасно з терапією соматропіном; раптовий летальний наслідок у дітей з синдромом Прадера-Віллі з такими факторами ризику як ожиріння тяжкого ступеня, обструкція верхніх дихальних шляхів або апное уві сні та неідентифіковані респіраторні інфекції в анамнезі; порушення толерантності до глюкози, в тому числі гікемія натще, а також явний цукровий діабет; виражена діабетична ретинопатія; прогресування сколіозу у дітей; виявлення латентного центрального гіпотиреозу; реакції у місці ін'єкції/висипання, ліпоатрофія (а також рідкі генералізовані реакції гіперчутливості); панкреатит. **Особливості застосування.** Ставити діагноз, розпочинати терапію препаратом Генотропін® і проводити подальший контроль мають кваліфіковані лікарі, досвідчені в діагностиці та лікуванні пацієнтів відповідно до показань для застосування. Клінічні дослідження щодо застосування препарату Генотропін® у період вагітності та годування груддю відсутні. Генотропін® не впливає на швидкість реакції під час керування автотранспортом або на роботу з іншими механізмами. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Одночасне застосування з глюкокортикоїдами може пригнічувати стимулюючий вплив препаратів соматропіну на швидкість росту. Соматропін може підвищувати кліренс сполук, які метаболізуються за допомогою ізоферментів цитохрому P450. **Фармакологічні властивості.** Соматропін – сильний метаболічний гормон, який відіграє важливу роль у метаболізмі ліпідів, вуглеводів і білків. У дітей з недостатністю ендогенного гормону росту соматропін прискорює лінійний ріст скелета та швидкість росту. Як у дорослих, так і в дітей соматропін підтримує нормальну будову тіла завдяки підвищенню засвоєння нітрогену, прискоренню росту скелетних м'язів і мобілізації жиру в організмі. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/11798/01/01, UA/11798/01/02 від 16.04.2015, зміни від 24.06.2016 Наказ МОЗ України № 623.



За додатковою інформацією звертайтеся
у Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні:
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

WUKGTR0217007