



Здоров'я[®] України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади

№ 3 (31)
жовтень 2015 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632



Член-корреспондент НАМН
України
Борис Маньковский

Новости 51-го конгресса EASD:
еще один шаг к победе над
диабетом

Читайте на сторінці **12**



Доктор медицинских наук,
профессор
Нонна Кравчун

Остеопороз в практике
эндокринолога

Читайте на сторінці **30**



Доктор медицинских наук,
профессор
Наталія Зелінська

Синдром
Шерешевського-Тернера
у дітей:
епідеміологія, клінічні прояви

Читайте на сторінці **38**



Кандидат медицинских наук
Олег Шве́ц

Профилактика дефицита
йода в условиях
необходимости снижения
потребления поваренной
соли

Читайте на сторінці **10**



Кандидат медицинских наук
Валентина Очеретенко

Украинская диабетическая
федерация: достижения
и планы на будущее

Читайте на сторінці **24**

АКТОВЕГІН

Потужний універсальний антигіпоксant



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 Актівегін. 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 деменція). 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 Актівегін 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 психічне самопочуття. Побічні реакції. Препарат зазвичай переноситься добре. У поодиноких випадках можуть виникати анафілактичні (алергічні) реакції, анафілактичний шок. Категорія відпуску. За рецептом. Р. п. МОЗ України: №УА/11232/01/01, №УА/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 медичників і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. * Інструкція для медичного застосування препарату Актівегін. ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

ДІАБЕТОН® MR 60 мг¹



РІВЕНЬ, НЕДОСЯГНУТИЙ ІНШИМИ²

Склад*: діюча речовина: гліклазид; 1 таблетка містить гліклазиду 60 мг; однією з допоміжних речовин є лактоза. **Лікарська форма**. Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група**. Протидіабетичні засоби. Пероральні цукрознижувальні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТС A10B B09. **Показання**. Цукровий діабет II типу: зниження та контроль глюкози в крові за неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дією, фізичними вправами чи зменшенням маси тіла; попередження ускладнень цукрового діабету II типу: зниження ризику макро- та мікросудинних ускладнень, зокрема нових випадків або погіршення нефропатії у пацієнтів із цукровим діабетом II типу. **Протипоказання**. Підвищена чутливість до гліклазиду або інших препаратів сульфонілсечовини, сульфаніламідів або до будь-якого компонента препарату; інсулінозалежний цукровий діабет (I тип); діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз; тяжка печінкова або ниркова недостатність; лікування міконазолом; 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 усім пацієнтам, включаючи пацієнтів літнього віку та пацієнтів з нирковою недостатністю легкого і помірного ступенів, проте пацієнт має перебувати під ретельним наглядом. 1 таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR по 30 мг. Таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг підлягає поділу, що дає можливість застосовувати препарат у дозі 30 мг (0,5 таблетки) та в дозі 90 мг (1,5 таблетки). Пацієнтам групи ризику з виникнення гіпоглікемії рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу. **Одночасне застосування з іншими протидіабетичними препаратами**: Діабетон® MR 60 мг можна застосовувати у комбінації з бігуанідами, інгібіторами альфа-глюкозидази та інсуліном. **Побічні реакції***. Гіпоглікемія. **З боку шлунково-кишкового тракту**: біль в абдомінальній ділянці живота, нудота, блювання, диспепсія, діарея та запор. Дотримання рекомендації щодо приймання препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів. Рідко спостерігаються наступні небажані ефекти. **З боку шкіри та підшкірної тканини**: висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапульозні висипання, бульозні реакції (такі як синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз). **З боку системи крові та лімфатичної системи (виникають рідко)**: анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія. Зазвичай ці явища зникають після відміни лікування. **З боку гепатобіліарної системи**: підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення холестатичної жовтяниці лікування препаратом слід припинити. Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату. **З боку органів зору**: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. **Реакції, характерні для класу препаратів сульфонілсечовини**: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад, з холестазом та жовтяницею), гепатиту з регресією після відміни препаратів сульфонілсечовини або у поодиноких випадках з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувала життю. **Передозування***. Під час виникнення симптомів тяжкої гіпоглікемії пацієнт потребує госпіталізації та внутрішньовенного введення глюкози. **Застосування у період вагітності або годування груддю***. Пероральні цукрознижувальні препарати не слід застосовувати під час вагітності. Під час планування або встановлення вагітності необхідно перевести жінку з пероральних гіпоглікемічних препаратів на інсулін. Діабетон® MR 60 мг протипоказаний під час годування груддю через можливість виникнення гіпоглікемії у дитини. **Особливості застосування***. Гіпоглікемія може виникати під час застосування усіх препаратів сульфонілсечовини у разі передозування, при нерегулярному харчуванні, довготривалих і значних фізичних навантаженнях та у пацієнтів з тяжкою нирковою та печінковою недостатністю. У деяких випадках пацієнти потребують госпіталізації та введення глюкози. Під час призначення Діабетону® MR 60 мг необхідно брати до уваги фактори, що підвищують ризик виникнення гіпоглікемії*. Цей препарат слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданок). До складу препарату входить лактоза. У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази застосовувати препарат з обережністю. Здатність впливати на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами*. Дані щодо впливу Діабетону® MR 60 мг на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами відсутні. Однак пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, вміти їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з різними механізмами, особливо на початку лікування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій***. **Ризик виникнення гіпоглікемії**. Протипоказане одночасне застосування з міконазолом; не рекомендоване одночасне застосування з фенілбутазоном та алкоголем. Комбінації, що потребують обережності: інші цукрознижувальні препарати, β-блокатори, флуконазол, інгібітори АПФ, антагоністи H2-рецепторів, інгібітори MAO, сульфаніламідів, кларитроміцин та нестероїдні протизапальні препарати. **Ризик виникнення гіперглікемії**. Не рекомендоване одночасне застосування з даназолом. Комбінації, що потребують обережності: хлорпромазин під час застосування високих доз; глюкокортикоїди та тетракозактид; ритодрин, сальбутамол, тербуталін (внутрішньовенний). Комбінації, які треба брати до уваги: під час одночасного застосування з антикоагулянтами похідні сульфонілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності доза антикоагулянтів може бути відкоригована. **Фармакологічні властивості. Фармакокінетика**. Гліклазид – пероральний цукрознижувальний препарат, похідне сульфонілсечовини, яке 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 острівців Лангерганса підшлункової залози. У хворих на діабет II типу гліклазид відновлює ранній пік інсуліносекреції у відповідь на надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Значне збільшення виділення інсуліну відбувається відповідно до прийнятої їжі чи навантаження глюкозою. **Упаковка**. По 15 таблеток у блістері. По 2 блістери у картонній коробці. **Категорія відпуску**. За рецептом.

*Інформацію представлено у скороченому вигляді, більш детальну інформацію викладено в інструкції для медичного застосування препарату, що затверджено наказом МОЗ України від 01.03.2013 р. № 179. Реєстраційне посвідчення № UA/2158/02/02.

1. 1 таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR по 30 мг. Таблетка Діабетон® MR 60 мг може бути розділена на рівні дози (згідно з інструкцією для медичного застосування препарату). 2. Висновок зроблений на основі результатів дослідження ADVANCE і ADVANCE-ON: • У дослідженні ADVANCE стратегія інтенсивного контролю глікемії, яка включала гліклазид (модифікованого вивільнення), з призначенням інших цукрознижувальних препаратів, за необхідності, показала, що зниження HbA_{1c} до рівня 6,5% привела до 10% (BP 0,90; 95% ДІ 0,82-0,98; P = 0,01) зниження сумарного ризику розвитку мікро- та макроваскулярних ускладнень, головним чином внаслідок зниження нефропатії на 21% (BP 0,79; 95% ДІ 0,66-0,93; P = 0,006) порівняно з групою стандартного контролю глікемії. Група інтенсивного контролю в кінці дослідження приймала наступну терапію: гліклазид (модифікованого вивільнення) – 90,5%, метформін – 73,8%, тіазолідиндіони – 16,8%, акарбоза – 19,1%, глікліди – 1,2%, інсулін – 40,5% та препарати для лікування супутньої патології. Група стандартного контролю в кінці дослідження приймала препарати сульфонілсечовини, за винятком гліклазиду (модифікованого вивільнення), – 57,1%, метформін – 67%, тіазолідиндіони – 10,9%, акарбоза – 12,6%, глікліди – 2,8%, інсулін – 24,1% та препарати для лікування супутньої патології. У групі стандартного контролю глікемії рівень HbA_{1c} склав 7,3% (BP 0,90; 95% ДІ 0,82-0,98; P = 0,01). The ADVANCE // Collaborative Group Engl J Med. – 2008. – Vol. 358. – № 24. – P. 2560-2572. • У 10-річному обсерваційному дослідженні ADVANCE-ON у групі пацієнтів, які протягом перших 5 років приймали гліклазид (модифікованого вивільнення), було показано достовірне зниження ризику термінальної стадії ниркової недостатності на 46% (BP 0,54; 95% ДІ 0,34-0,85; P = 0,007) порівняно з пацієнтами, які протягом перших 5 років знаходилися на стандартній терапії. Zoungas S., Chalmers J., Neal B. et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes // NEJM; doi: 10.1056/NEJMoa1407963.

Діабетологічний практикум

робота над помилками

Діагностика сахарного діабета: основні принципи і найбільш часті помилки

Діагностика сахарного діабета (СД) на перший погляд кажется очень простой задачей, не имеющей подводных камней. Но в действительности врачи допускают немало ошибок в процессе диагностики, часть из которых приводит к дополнительным финансовым затратам, а другие – к ошибочному диагнозу. Напомнить нашим читателям основные принципы диагностики СД, а также рассказать о типичных диагностических ошибках мы попросили ведущего диabetолога нашей страны, главного специалиста МЗ Украины по эндокринологии, члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диabetологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.



Б.Н. Маньковский

✓ Клиническая картина

Заподозрить наличие СД позволяют такие характерные симптомы, как сухость во рту, жажда, частое мочеиспускание, потеря веса при повышенном аппетите, зуд кожи (особенно в области гениталий у женщин), плохо заживающие раны, повышенная утомляемость.

Эти признаки наиболее характерны для СД 1 типа, в то время как при СД 2 типа они наблюдаются, как правило, только при выраженной декомпенсации углеводного обмена.

! Необходимость скрининга СД 2 типа

В большинстве случаев до развития хронических осложнений СД 2 типа представляет собой мало- или бессимптомное заболевание. Поэтому для его своевременного выявления, что является обязательным условием эффективной профилактики его осложнений, необходим активный скрининг в группах риска.

Группы риска СД 2 типа:

- все лица >45 лет;
- лица <45 лет с повышенной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²) и наличием одного из факторов:
 - гиподинамия;
 - СД у родственника первой степени родства;
 - принадлежность к этнической популяции с высоким риском СД (например, афроамериканцы, латиноамериканцы, коренные американцы, американцы азиатского происхождения и жители тихоокеанских островов);
 - рождение ребенка с массой тела >4 кг или гестационный СД в анамнезе;
 - артериальная гипертензия (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов);
 - концентрация липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) <0,9 ммоль/л и/или триглицеридов >2,82 ммоль/л;
 - синдром поликистозных яичников;
 - $HbA_{1c} \geq 5,7\%$, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, выявленные ранее;
 - другие клинические состояния, ассоциированные с инсулинорезистентностью (например, ожирение тяжелой степени, акантокератодермия);
 - сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе.

Если результаты лабораторных анализов в пределах нормы, целесообразно повторять обследование не реже чем раз в 3 года.

✓ Лабораторные критерии диагностики СД

Лабораторное подтверждение СД обязательно во всех без исключения случаях, даже при четкой клинической картине диабета.

Согласно современным рекомендациям для подтверждения диагноза СД можно использовать показатели глюкозы крови натощак или при случайном определении, результаты глюкозотолерантного теста и уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Критерии установления диагноза СД:

- уровень $HbA_{1c} \geq 6,5\%$
или
- концентрация глюкозы в плазме крови натощак ≥ 7 ммоль/л
или
- концентрация глюкозы в плазме крови $\geq 11,1$ ммоль/л спустя 2 ч после нагрузки глюкозой при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе
или
- случайно выявленная концентрация глюкозы в плазме крови $\geq 11,1$ ммоль/л у пациентов с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемического криза.

✗ Нарушения правил исследования глюкозы крови натощак

Неправильным считают проведение анализа в следующих случаях:

- раньше чем через 8 ч после последнего приема пищи;
- на фоне острых состояний, сильного психического стресса или тяжелого обострения хронических заболеваний, поскольку они могут сопровождаться стресс-индуцированной гипергликемией;
- после физической нагрузки, что чревато ложноотрицательным результатом.

Результаты анализа, взятого на фоне приема некоторых лекарственных средств, влияющих на углеводный обмен (кортикостероиды, антипсихотики, пероральные контрацептивы и др.), могут быть искажены. Если нет возможности временно, на 2-3 дня, отменить эти лекарства перед исследованием, их прием должен быть учтен клиницистом при интерпретации результатов.

? Какую кровь необходимо использовать для определения уровня глюкозы натощак?

Уже более 10 лет единой стандартной средой для определения концентрации глюкозы в крови является венозная плазма, а стандартной методикой – оксидантный метод. Определение уровня гликемии натощак в цельной капиллярной крови с целью диагностики СД не соответствует современным международным рекомендациям, но разрешается отечественными протоколами по диагностике и лечению СД 1 и 2 типа.

Если нет возможности определить уровень глюкозы в плазме венозной крови, то показатель, полученный при исследовании капиллярной крови в лаборатории, следует разделить на 1,11-1,12. Таким образом, критерием диагностики СД будет уровень глюкозы в капиллярной крови $\geq 6,1$ ммоль/л.

Но врачу важно знать, какой именно метод использует лаборатория, с которой он сотрудничает. Если в ней оценивается уровень глюкозы в капиллярной крови, то следует уточнить, какой результат выдает лаборатория – уже пересчитанный на плазму венозной крови или нет.

✗ Использование глюкометра для диагностики СД

Глюкометр – удобное и эффективное средство контроля, но не диагностики СД. Это связано с достаточно большой погрешностью приборов, которая может достигать 15-20%. При оценке уровня глюкозы крови с помощью глюкометра можно получить очень большое количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Исключение можно сделать для пациентов, обратившихся с ярко выраженными симптомами СД. Им можно назначить сахароснижающую терапию на основании высоких показателей гликемии, определенных с помощью качественного глюкометра проверенного производителя. Этот подход не соответствует современным рекомендациям, но может быть использован в реальной клинической практике при определенном стечении обстоятельств (отсутствии возможности проведения лабораторного исследования).



? Какое место занимает пероральный тест на толерантность к глюкозе в диагностике СД?

Пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ) является трудоемким и очень затратным по времени исследованием, поскольку требует как минимум 2-2,5-часового пребывания пациента в клинике. В связи с этим в реальной клинической практике он применяется все реже.

Согласно современным рекомендациям проведение ПТТГ необходимо в двух клинических ситуациях:

- скрининг беременных на гестационный диабет;
- исключение СД 2 типа у лиц с нарушенной гликемией натощак.

ПТТГ является основным инструментом скрининга гестационного СД по той причине, что во время беременности выдвигаются более жесткие требования к гликемическому контролю. Уровень HbA_{1c} является достаточно инерционным показателем и не сразу отражает появившиеся у беременной нарушения углеводного обмена. К тому же беременность относится к состояниям, при которых имеет место изменение скорости обновления эритроцитов и, соответственно, возможно искажение результатов теста. В свою очередь уровень глюкозы крови натощак может оставаться нормальным или незначительно повышенным при существенно нарушенной толерантности к глюкозе. Это становится причиной гиподиагностики гестационного СД при использовании данного теста в качестве метода скрининга.

Продолжение на стр. 4.

Діагностика сахарного діабета: основні принципи і найбільш часті помилки

Продовження. Начало на стр. 3.

По этой же причине ПТТГ используется у небеременных женщин и мужчин с умеренным повышением уровня глюкозы крови натощак (выше нормы, но ниже критериев СД, то есть $\geq 5,5$ ммоль/л и < 7 ммоль/л) для исключения СД 2 типа. По уровню гликемии натощак у этих пациентов будет диагностирован предиабет, а по результатам ПТТГ может быть выявлен и явный СД.

✗ Ошибки и погрешности при проведении ПТТГ

Тест должен проводиться в соответствии с рекомендациями ВОЗ, согласно которым в качестве нагрузки используют 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в воде. Одной из причин недостоверного результата является применение моногидрата глюкозы в количестве 75 г.

У пациента утром натощак делают забор венозной крови, после чего он быстро (не более 5 мин) выпивает 250–300 мл воды, в которой растворена глюкоза. Через 2 ч осуществляется повторный забор венозной крови для анализа. Исследование капиллярной крови при ПТТГ не соответствует современным рекомендациям и может быть еще одной причиной недостоверного результата.

В течение нескольких дней до теста не должно быть ограничений по количеству углеводов в рационе (не менее 120–150 г/сут), поскольку это искажает ответ поджелудочной железы на нагрузку глюкозой. Обязательно содержание углеводов в количестве 30–50 г в последнем приеме пищи. Также следует придерживаться привычных физических нагрузок.

ПТТГ нельзя проводить ранее чем через 8 ч после последнего приема пищи. Перед тестом нельзя курить и принимать алкоголь. ПТТГ разрешается использовать только у пациентов с уровнем гликемии натощак (перед тестом) ≤ 7 ммоль/л. Для этого непосредственно перед проведением теста оценивают уровень гликемии с помощью глюкометра. При подозрении на СД 1 типа ПТТГ обычно не проводится, так как для этого заболевания характерны очень высокие показатели гликемии. В течение 2 ч после нагрузки глюкозой необходимо исключить физическую активность, курение, употребление пищи, допускается только простая негазированная вода.

На результаты ПТТГ, как и в случае с глюкозой крови натощак, могут оказывать влияние интеркуррентные заболевания и прием ряда лекарственных препаратов. Если эти препараты нельзя отменить за 3 дня до исследования, их прием следует учитывать при интерпретации результатов.

✓ Преимущества исследования HbA_{1c} для диагностики СД

HbA_{1c} отражает уровень гликемии за длительный промежуток времени и менее вариабелен в разные дни, так как не зависит от алиментарных или эмоциональных факторов и физической нагрузки. Для его определения нет необходимости в исследовании натощак, поэтому скрининг можно проводить в любое время.

Но для получения релевантного результата оценка HbA_{1c} должна проводиться только на сертифицированном оборудовании с использованием стандартизированного метода!

! Ограничения при использовании HbA_{1c} в качестве диагностического теста

В ряде ситуаций HbA_{1c} не будет точно отражать степень нарушения углеводного обмена:

- у детей и молодых взрослых с подозрением на СД 1 типа и длительностью симптомов менее 1–2 мес, поскольку HbA_{1c} является интегральным показателем компенсации углеводного обмена за последние 60–90 дней;
- при длительном приеме препаратов, которые оказывают влияние на уровень гликемии (глюкокортикоиды, антипсихотические препараты и др.);
- во время беременности;
- при наличии заболеваний крови и других факторов, которые влияют на уровень HbA_{1c} или его определение: гемоглобинопатии, гемолитическая или желездефицитная анемия, лечение препаратами эритропоэтина, железа и витамина B_{12} , острая или хроническая кровопотеря, гемотрансфузии, спленэктомия, спленомегалия, ревматоидный артрит, прием витаминов С и Е, высокие дозы аспирина, опиатная зависимость, высокий уровень билирубина, алкоголизм и др.

Указанные факторы следует учитывать при интерпретации результатов или вовсе отказаться от этого теста в пользу определения уровня глюкозы крови натощак.

? Правомочен ли диагноз СД на основании одного результата анализа?

Если результаты теста соответствуют критериям диагностики СД, анализ необходимо повторить в ближайшее время, чтобы исключить риск ошибки лаборатории. В повторном анализе нет необходимости только в случаях клинически явного диабета с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемического криза и уровнем гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л.

Желательно повторить тот же анализ, что проводился в первый раз. Если во второй раз был использован другой тест (например, сначала определили уровень гликемии натощак, затем HbA_{1c}), то для подтверждения диагноза критериям СД должны соответствовать результаты обоих анализов. Если же результат одного из них не соответствует критериям СД, то повторить следует тот, результаты которого выше. Вывод делается на основании результатов повторного анализа.

Например, у пациента уровень глюкозы крови натощак находится в пределах нормы, но $HbA_{1c} \geq 6,5\%$. Следует повторно оценить HbA_{1c} . Если он снова $\geq 6,5\%$, диагноз СД считается подтвержденным, если $< 6,5\%$ – нет.

✗ Анализ мочи на сахар в качестве диагностического теста

Глюкозурия служит грубым ориентиром наличия или отсутствия значительного повышения уровня сахара в крови, поскольку глюкоза в моче появляется только после превышения «почечного порога» (10 ммоль/л).

Не рекомендуется использовать этот тест в качестве диагностического маркера СД.

При случайном выявлении глюкозурии необходима оценка уровня гликемии.

? Когда целесообразно определение титра аутоантител, уровня С-пептида, инсулина и индекса НОМА?

У практикующих врачей часто возникает вопрос относительно необходимости и целесообразности определения титра антител к антигенам островков поджелудочной железы, декарбоксилазе глютаминовой кислоты, инсулину. На сегодняшний день эти лабораторные тесты имеют очень ограниченную ценность – для клинических исследований и для дифференциальной диагностики различных типов диабета в сложных (!) клинических случаях. В подавляющем большинстве случаев тип диабета определяется анамнезом, возрастом пациента и клинической картиной.

Известно, например, что антитела к антигенам островков поджелудочной железы, декарбоксилазе глютаминовой кислоты, инсулину позволяют спрогнозировать развитие СД 1 типа. Однако целесообразно ли рутинное применение этого исследования в реальной клинической практике? Нет, поскольку эффективных методов профилактики СД 1 типа у лиц с повышенным риском его развития до сих пор не разработано. В качестве исключения эти исследования можно проводить у лиц, имеющих родственников с СД 1 типа, если данному человеку при положительном результате анализа можно предложить участие в клиническом исследовании по изучению эффективности инновационных методов профилактики.

Также аутоантитела помогают дифференцировать СД 2 типа от LADA (latent autoimmune diabetes in adults, латентный аутоиммунный диабет у взрослых). Но поскольку распространенность этого типа диабета не очень велика, для проведения этого исследования у врача должны быть основания для сомнений в правильности диагноза СД 2 типа. К тому же специфические методы терапии LADA не разработаны, и подход к лечению мало отличается от такового при ведении пациентов с СД 2 типа (если не достигнут контроль гликемии с помощью пероральных сахароснижающих средств, необходимо назначить инсулин).

Что касается дифференциальной диагностики СД 1 и 2 типа, то определение уровня С-пептида, инсулина и аутоантител оправдано только в сложных диагностических случаях. Действительно, у больных СД 1 типа уровни С-пептида и инсулина обычно снижены, а у пациентов с СД 2 типа – в норме или повышены. У многих больных СД 1 типа отмечаются повышенные титры аутоантител. Но в большинстве случаев для дифференциальной диагностики СД 1 и 2 типа достаточно клинической картины и анамнеза. Кроме того, указанные выше методы не характеризуются высокой специфичностью. Так, нормальные значения уровней С-пептида и инсулина могут

наблюдаться при «медовом месяце» у больных СД 1 типа, а их снижение – на поздних стадиях СД 2 типа. Также возможно выявление аутоантител у некоторых больных СД 2 типа.

Индекс НОМА позволяет оценить степень инсулинорезистентности, однако ценность этой информации в рутинной практике стремится к нулю. Когда перед нами пациент с ожирением, мы можем не сомневаться, что у него нарушена чувствительность периферических тканей к инсулину. Метформин – лекарственное средство, которое влияет на инсулинорезистентность – признан препаратом первой линии в лечении СД 2 типа и должен назначаться всем пациентам при отсутствии противопоказаний или непереносимости. Таким образом, результаты оценки индекса НОМА никак не влияют на терапевтическую тактику. Место этого анализа – в клинических исследованиях.

? Неправильный диагноз: как заподозрить ошибку?

Повышение уровня глюкозы крови выше определенных значений является четким диагностическим критерием СД, поэтому вопрос дифференциальной диагностики СД с другими заболеваниями в принципе не стоит. Сложности могут возникать только при определении типа диабета, а также возможен ошибочный диагноз СД при стресс-индуцированной гипергликемии.

Стресс-индуцированная гипергликемия. Этим термином называют транзиторное повышение уровня глюкозы крови в ответ на острый стресс у пациентов без СД в анамнезе. Реакция организма на стресс выражается в резком выбросе гормонов надпочечников (адреналина и норадреналина), что помимо прочих физиологических адаптационных реакций вызывает активацию гликолиза и глюконеогенеза при одновременном снижении секреции инсулина и повышении выработки глюкагона. Все это приводит к повышению уровня глюкозы крови. Поэтому не следует оценивать уровень глюкозы крови при острых заболеваниях, после операций и т.д. Если на их фоне случайно определен высокий уровень глюкозы крови, анализ обязательно следует повторить после выздоровления пациента.

СД 2 типа vs LADA. Сомнения в правильности диагноза СД 2 типа оправданы у пациентов относительно молодого возраста без избытка массы тела или ожирения при низкой эффективности пероральных сахароснижающих средств. Подтверждается диагноз LADA при наличии аутоантител (чаще к декарбоксилазе глютаминовой кислоты, реже антиостровковых) и сниженном уровне С-пептида как натощак, так и после стимуляции глюкозой.

СД 1 типа vs СД 2 типа. Сомнения в правильности диагноза СД 1 типа оправданы у детей, подростков и молодых людей с ожирением и мягкой манифестацией СД, у которых достаточно высока вероятность СД 2 типа. В пользу СД 2 типа будет свидетельствовать нормальные или повышенный уровень С-пептида и отсутствие аутоантител.

СД 1 и 2 типа vs MODY. Термином MODY (maturity-onset diabetes of the young, диабет взрослого типа у молодых) объединяют гетерогенную группу заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования. Мутации в различных генах приводят к дисфункции β -клеток, что обуславливает формирование нарушений углеводного обмена. Заподозрить MODY можно, если дебют заболевания произошел в молодом возрасте (до 25 лет), у пациента отсутствует ожирение и прослеживается заболеваемость СД в двух и более поколениях. Однако ни один из этих диагностических критериев не является абсолютным. Например, наличие ожирения не исключает MODY. Диагноз подтверждается с помощью генетического обследования. Его стоимость значительно ограничивает применение в реальной клинической практике, поэтому MODY диагностируется значительно реже, чем встречается в популяции согласно результатам эпидемиологических исследований. Если диагноз не будет верифицирован, заболевание будет неправильно диагностировано как СД 1 или 2 типа. В первом случае пациенты будут получать инсулинотерапию при том, что у них мог быть получен прекрасный результат на низких дозах производных сульфонилмочевины. Если же у них будет ошибочно диагностирован СД 2 типа, больные будут получать лечение метформином и иметь в результате более плохой метаболический контроль, чем в случае приема производных сульфонилмочевины.

СД 1 типа vs неонатальный СД и синдромальные формы СД. Сомневаться в диагнозе СД 1 типа следует у пациентов, у которых диагноз СД установлен до 6-месячного возраста, а также у детей с сопутствующими аномалиями развития (тугоухость, атрофия дисков зрительного нерва, кардиомиопатия, лицевая дисморфия и др.). В таких случаях также рекомендована консультация генетика и генетическое тестирование.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: взгляд кардиолога на ведение пациентов с сочетанной патологией

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти больных сахарным диабетом (СД), а диабет в свою очередь существенно повышает риск развития кардиоваскулярной патологии. Поэтому первичной и вторичной профилактике ССЗ у больных СД в последние годы уделяется большое внимание на всех тематических и междисциплинарных медицинских форумах. Не стал исключением и XVI Национальный конгресс кардиологов Украины, проходивший в конце сентября в Киеве. Руководитель отдела дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Митченко напомнила участникам конгресса о роли СД в развитии ССЗ, необходимости более ранней диагностики и своевременной адекватной терапии диабета. Отдельное внимание в этом докладе было уделено стресс-индуцированной гипергликемии и ее вкладу в кардиометаболический риск.

Профессор подчеркнула, что уже давно установлена тесная и взаимоотягощающая связь между СД и ССЗ, в частности, ишемической болезнью сердца (ИБС).

Во-первых, СД и ССЗ имеют общие этиопатогенетические факторы, совокупность которых принято называть кардиометаболическим риском. У большинства пациентов СД 2 типа манифестирует в контексте метаболического синдрома, то есть на фоне абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, дислипидемии и др.

Во-вторых, сам диабет является мощным независимым фактором риска ССЗ. Доказано, что СД повышает частоту ССЗ в 4-9 раз, в то время как другие известные факторы кардиоваскулярного риска — в 2-3 раза. По данным исследования EPIC-Norfolk, каждое повышение уровня гликолизированного гемоглобина на 1% ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой смертности на 40% (!). Наличие только диабета сразу переводит пациента в категорию высокого сердечно-сосудистого риска. Поэтому клиницисты должны руководствоваться правилом: у больного СД всегда подозревать ИБС и, наоборот, у пациента с ИБС искать диабет.

Важно учитывать тот факт, что к повышению кардиоваскулярного риска приводит не только манифестный СД, но и нарушения углеводного обмена, предшествующие ему, а также стресс-индуцированная гипергликемия. Этим термином называют относительно краткосрочное и умеренное повышение уровня глюкозы крови (в пределах 6-11 ммоль/л) в ответ на острый стресс у пациентов без СД в анамнезе. Если показатель гликемии выше 11 ммоль/л или гипергликемия сохраняется более 2-3 недель, то речь уже идет не о стресс-индуцированной гипергликемии, а предиабете или манифестном СД. Так, например, уровень глюкозы крови 20-24 ммоль/л у больного с острым инфарктом миокарда не вписывается в критерии стресс-индуцированной гипергликемии и должен рассматриваться как манифестация СД.

Профессор отметила, что стресс не является болезнью, но способен индуцировать развитие многих заболеваний (сердечно-сосудистых, психических, эндокринных, иммунных и др.).

Согласно теории Ганса Селье, стресс имеет четыре стадии развития: тревога, адаптация, истощение и соматическое заболевание. К сожалению, чаще всего клиницисты встречаются с больными, находящимися уже в стадии истощения или формирования соматической патологии.

Острая реакция организма на стресс выражается в резком выбросе гормонов надпочечников (адреналина и норадреналина), что помимо прочих физиологических адаптационных реакций вызывает активацию гликолиза и глюконеогенеза при одномоментном снижении секреции инсулина и повышении выработки глюкагона. Все это приводит к повышению уровня глюкозы крови, что необходимо в условиях острого стресса. Однако позже, при хроническом стрессе, развивается инсулинорезистентность, повышается уровень инсулина и кортизола в крови, повышается аппетит, усиливается липогенез, увеличивается масса тела и, в конце концов, может развиться СД.

Поскольку ССЗ являются лидирующими причинами заболеваемости и смертности во всем мире, а диабет признан их важным независимым фактором риска, с точки зрения первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярной патологии важно как можно раньше диагностировать нарушения углеводного обмена и корректировать их. В Украине, к сожалению, сложилось удручающее положение с распространенностью, своевременной диагностикой и контролем СД, в том числе у больных с ССЗ. Так, согласно данным недавнего исследования EUROASPIRE-4, в котором принимала участие Украина, примерно у 38-40% больных ИБС имеет место СД. При этом у значительной части больных он был впервые выявлен только в ходе исследования, а компенсация наблюдалась всего у 7% пациентов, что было наихудшим показателем в Европе.

Особого внимания заслуживает гендерный аспект проблемы. Профессор отметила, что у женщин с СД сердечно-сосудистый риск повышен в значительно большей степени, чем у мужчин, особенно в период постменопаузы. Сегодня многие эксперты рассматривают менопаузу как существенную модель инсулинорезистентности и объясняют существенное повышение кардиоваскулярного риска у этой категории пациенток прекращением ангиопротекторного, антиишемического, сахароснижающего, дезагрегантного действия

эстрогенов в организме женщины. У молодых женщин с синдромом поликистозных яичников также очень распространена инсулинорезистентность и, соответственно, повышен кардиоваскулярный риск.

Далее докладчик напомнила слушателям основные диагностические критерии СД. Помимо давно используемых в клинической практике показателей гликемии натощак и перорального глюкозотолерантного теста для диагностики СД можно использовать более удобный тест на уровень гликолизированного гемоглобина, что предусмотрено как международными, так и национальными рекомендациями. Этот показатель отражает динамику уровня глюкозы пациента в течение предшествующих 3 мес и, по мнению некоторых экспертов, может быть более точным и независимым показателем, чем гликемия натощак.

Итак, диагностировать СД можно на основании как минимум одного из нижеперечисленных критериев:

- уровень гликолизированного гемоглобина — более 6,5%,
- гликемия натощак — более 7 ммоль/л,
- уровень глюкозы крови после нагрузки глюкозой при проведении перорального глюкозотолерантного теста или при случайном определении в течение дня — более 11 ммоль/л.

В связи с тем, что в повышение заболеваемости и смертности больных диабетом значительный вклад вносит не только гипергликемия, но и другие факторы риска, его лечение должно быть многофакторным. Помимо сахароснижающих средств в схему лечения следует включать модификацию образа жизни, борьбу с избыточной массой тела, коррекцию нарушений липидного обмена, антиагрегантную терапию, контроль артериального давления. Не стоит недооценивать ни один из этих компонентов.

Целевые уровни клинических и метаболических параметров при лечении СД составляют:

- уровень артериального давления — не выше 140/85 мм рт. ст.;
- уровень гликолизированного гемоглобина — не выше 7%;
- холестерин липопротеидов низкой плотности — не больше 1,8 ммоль/л.

В то же время следует отметить, что, согласно современным рекомендациям по лечению СД 2 типа, целевой уровень гликолизированного гемоглобина необходимо подбирать индивидуально. Указанный выше показатель «не выше 7%» является примерным и может быть сдвинут как ниже, так и выше. У большинства пациентов следует стремиться к поддержанию уровня гликолизированного гемоглобина в пределах 6-7%. У лиц с недавно установленным диагнозом СД и минимальными факторами сердечно-сосудистого риска оправданным является более жесткий контроль гликемии (6-6,5%). В то же время для пациентов с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе, длительным течением заболевания и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями целевой уровень составляет 7,5-8%.

Сахароснижающая терапия при СД 2 типа является ступенчатой, с постепенным усилением по мере прогрессирования заболевания. Так, после установления диагноза назначается диета и сахароснижающая монотерапия, как правило, метформин. Если на фоне приема одного препарата не удается достичь или поддерживать контроль гликемии, добавляются другие сахароснижающие средства и, в конце концов, инсулин.

Современные рекомендации дают врачу достаточно большую свободу выбора при назначении терапии второй линии, а также при выборе препарата первой линии в случае непереносимости метформина или противопоказаниях к его назначению. Однако выбор обязательно должен быть обдуманным и учитывать целый ряд факторов: длительность и тяжесть заболевания, вероятную продолжительность жизни пациента, коморбидность, профиль безопасности препарата, удобство терапии, стоимость, приверженность лечению и др.

В дополнение к метформину или, в случае противопоказаний, вместо него наиболее часто врачи назначают производные сульфонилмочевины. Но клиницистам следует помнить, что внутри этого класса лекарственных средств имеются серьезные различия, в том числе по профилю безопасности и влиянию на исходы заболевания. Одним из предпочтительных вариантов является оригинальный препарат глимепирида (производное сульфонилмочевины 3 поколения) Амарил, который обладает рядом доказанных преимуществ.



Е.И. Митченко

В первую очередь следует отметить, что глимепириду (Амарил) свойственен двойной механизм действия. Он не только стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой, но и снижает инсулинорезистентность в тканях, что обеспечивает высокую эффективность и безопасность терапии. Благодаря уникальному механизму действия глимепирид характеризуется низким риском гипогликемии, а также нейтрален в отношении массы тела пациента, в то время как другие сахароснижающие препараты часто вызывают гипогликемии и способствуют повышению веса. По некоторым данным, глимепирид даже способствует снижению массы тела пациентов, что вероятно обусловлено его блокирующим действием на дифференцировку адипоцитов.

В контексте связи СД и ССЗ обязательно следует отметить тот факт, что Амарил, в отличие от глибенкламида, не блокирует АТФ-чувствительные калиевые каналы кардиомиоцитов, что позволяет миокарду сохранять способность адаптироваться к ишемии. Наименьшее влияние на преишемическое preconditioning среди производных сульфонилмочевины делает Амарил наиболее безопасным в применении у больных с СД и ИБС (G. Muller et al., 1994).

Установлено также, что Амарил способствует увеличению синтеза оксида азота (NO) клетками эндотелия, что проявляется выраженным антиишемическим эффектом в сравнении с глибенкламидом (H. Ueba et al., 2005).

Глимепирид обладает антиагрегантным эффектом, а также повышает уровень адипонектина и замедляет рост атеросклеротической бляшки в сравнении с глибенкламидом и гликлазидом (S. Shakuto et al., 2002).

Но самое главное, что глимепирид имеет преимущества перед другими производными сульфонилмочевины в отношении влияния на жесткие конечные точки, в частности смертность пациентов. Monami и соавт. (2006) проанализировали результаты комбинированной терапии метформин и разными инсулиновыми секретагогами и установили, что смертность при сочетании метформина с глибенкламидом составила 8,7%, с репаглинидом — 3,1%, с гликлазидом — 2,1%, с глимепиридом — всего 0,4%.

Как уже было отмечено, одним из критериев выбора препарата является удобство терапии, что непосредственно оказывает влияние на комплаенс. Удобство лечения обеспечивают препараты с однократным приемом, а также фиксированные комбинации в случае необходимости комбинированной терапии. Недавно на фармацевтическом рынке Украины появился новый комбинированный препарат Амарил М СР, содержащий микронизированную форму глимепирида и метформин замедленного высвобождения, что позволяет принимать препарат всего один раз в сутки. Кроме того, Амарил М СР характеризуется высоким профилем гастроинтестинальной безопасности благодаря уникальной запатентованной лекарственной форме, хотя известно, что желудочно-кишечные побочные эффекты очень часто становятся препятствием к применению традиционных лекарственных форм метформина.

Эффективность комбинированного препарата метформина и глимепирида подтверждена в клинических исследованиях. Так, у пациентов, принимавших Амарил М в течение 24 нед, в среднем было достигнуто достоверное снижение уровня гликолизированного гемоглобина на 1,1%. Приверженность лечению была очень высокой: 87% пациентов продолжали принимать препарат через 6 мес после начала терапии (И.В. Глинкина и соавт., 2012).

Таким образом, сегодня в арсенале врачей есть комбинированный препарат Амарил М СР, способный снизить уровень гликолизированного гемоглобина на 1,1% за 24 нед, безопасный и удобный в применении (однократно в сутки) и при этом ассоциирующийся с наименьшим риском смерти среди других комбинаций секретагогов и метформина.

Подготовила **Наталья Мищенко**





- ✓ **Посилений глікемічний контроль¹⁻³**
- ✓ **Добра переносимість²**
- ✓ **Лише 1 раз на добу 1—2 таблетки⁴**

Коротка інформація про препарат Амарил® М СР.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9859/02/01 (Амарил® М СР), наказ МОЗ України № 700 від 26.10.2011.

Склад*. Активні речовини: гліметірид мікронізований та метформін гідрохлорид; 1 таблетка містить гліметіриду мікронізованого — 2 мг та метформіну гідрохлориду — 500 мг; допоміжні речовини: ядро: гіпромелоза, полівідон К-30, лактози моногідрат, магнію стеарат; проміжна інертна оболонка: гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000; зовнішня оболонка швидкого вивільнення: гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, титану діоксид (Е 171), натрію лаурилсульфат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії.

Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТС А10В D02.

Фармакологічні властивості*. Гліметірид — гіпоглікемічний (цукрознижувальний) препарат для перорального застосування — похідне сульфонілсечовини. Гліметірид діє переважно шляхом стимуляції вивільнення інсуліну із β-клітин підшлункової залози. Крім того, гліметірид чинить виражену позапанкреатичну дію. Метформін є бігуанідом з гіпоглікемічною дією, яка проявляється у зниженні як базального рівня глюкози в плазмі, так і її рівня після прийому їжі.

Показання. Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет (2-го типу): якщо монотерапія препаратами сульфонілсечовини або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю; при заміні комбінованої терапії препаратами сульфонілсечовини та метформіном.

Протипоказання. Інсулінзалежний цукровий діабет 1-го типу (наприклад, діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз; — підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу цього препарату, сульфонілсечовини, сульфоніламідів або бігуанідів; — пацієнти з тяжкими порушеннями функції печінки або пацієнти, які перебувають на

гемодіалізі (поки що немає досвіду застосування препарату). У випадку тяжких розладів функції печінки та нирок для досягнення належного контролю над рівнем цукру в крові пацієнта необхідно перевести на інсулін; — вагітні жінки, жінки репродуктивного віку, жінки, які годують груддю; — хворі, схильні до розвитку молочнокислого ацидозу, випадки молочнокислого ацидозу в анамнезі, хвороба нирок або порушення ниркової функції (про що свідчить, наприклад, зростання рівня креатиніну в плазмі $\geq 1,5$ мг/дл у чоловіків та $\geq 1,4$ мг/дл у жінок або зниження кліренсу креатиніну), що також може бути спричинено такими станами, як серцево-судинний колапс (шок), гострий інфаркт міокарда та септицемія; — пацієнти, яким внутрішньовенно вводяться рентгеноконтрастні засоби, що містять йод, оскільки такі препарати можуть викликати гостре порушення функції нирок (прийом препарату Амарил® М СР слід тимчасово припинити) (див. розділ «Особливості застосування*»); — тяжкі інфекції, стани до та після хірургічних втручань, тяжка травма; — недоїдання, голодування або виснаження пацієнта, або також пацієнти з гіпофункцією гіпофіза чи надниркових залоз; — порушення функції печінки, тяжке порушення легеневої функції та інші стани, які, ймовірно, можуть супроводжуватися виникненням гіпокемії, надмірне вживання алкоголю, дегідратація, шлунково-кишкові розлади, зокрема пронос і блювання; — застійна серцева недостатність, що потребує медикаментозного лікування; хворі, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, хворі з тяжким порушенням кровообігу або хворі, які мають утруднене дихання; — порушення функції нирок; — дитячий вік.

Спосіб застосування та дози*. Препарат слід застосовувати 1 раз перед або під час сніданку чи під час першого основного прийому їжі. Звичайна стартова доза — 1 таблетка на добу (2 мг/500 мг). У разі потреби доза може бути збільшена до 2 або 3 таблеток на добу.

Побічні реакції*. Молочнокислий ацидоз. Гіпоглікемія. Транзиторні порушення органів зору. Симптоми з боку ШКТ, зокрема діарея, нудота, блювання, здуття шлунка, метеоризм та анорексія.

Упаковка. № 30 (10 × 3): по 10 таблеток у блистері, по 3 блистери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

1. Hwang YC. et al. Int J Clin Pract. 2013 Mar; 67 (3): 236—43. 2. Charpentier G. et al. Diabet Med. 2001 Oct; 18 (10):828—34. 3. Gonzalez-Ortiz M. et al. J Diabetes Complications. 2009 Nov-Dec; 23 (6): 376—9. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Амарил® М СР, затверджена наказом МОЗ України № 700 від 26.10.2011. 5. Полозова Л. Г. МЗЖ. 2013; 4 (52): 36—41. 6. Muller G. et al. Diabetes Res Clin Pract. 1995 Aug; 28 Suppl: S115—37.

* Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату, затвердженій Наказом МОЗ України № 700 від 26.10.2011.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату. UA.GLI.14.12.07.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: взгляд кардиолога на ведение пациентов с сочетанной патологией	
Статья напоминает о роли сахарного диабета в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, необходимости более ранней диагностики и своевременной адекватной терапии диабета. Отдельное внимание уделено стресс-индуцированной гипергликемии и ее вкладу в кардиометаболический риск.	
Е.И. Митченко	5
Профилактика дефицита йода в условиях необходимости снижения потребления поваренной соли	
Территория Украины, как и большинства стран Европы, является эндемическим регионом по дефициту йода. В странах, где дефицит йода представляет проблему, вся соль должна быть йодированной. Но принимая во внимание необходимость снижения потребления соли с пищей, следует искать возможности совмещения решения этих проблем.	
О.В. Швец, В.В. Сластин, Е.С. Самусева	10-11
Репродуктивне здоров'я молоді: ендокринологічні аспекти	
Науково-практична конференція «Актуальні питання репродуктивного здоров'я молоді. Ендокринологічні аспекти», присвячена 100-річчю з дня народження професора Раїси Іванівни Малихіної, об'єднала лікарів різних спеціальностей: акушерів-гінекологів, ендокринологів, дитячих гінекологів, генетиків, нутриціологів. Пропонуємо читачам короткий огляд деяких доповідей з цієї конференції, що можуть бути найбільш цікавими для ендокринологів.	
О.В. Большова, О.М. Приступок, Н.Б. Зелінська та ін.	20-21
Остеопороз в практике эндокринолога	
Каждые 3 секунды в мире происходит остеопоротический перелом, а начиная с 50 лет каждая вторая женщина и каждый пятый мужчина в течение оставшейся жизни будут иметь перелом кости. Данная статья посвящена вопросам диагностики и лечения остеопороза и его связи с эндокринной патологией.	
Н.А. Кравчун, Ю.А. Титова	30-33

ДІАБЕТОЛОГІЯ	
Диагностика сахарного диабета: основные принципы и наиболее частые ошибки	
Диагностика сахарного диабета на первый взгляд кажется очень простой задачей, не имеющей подводных камней. Но в действительности врачи допускают немало ошибок в процессе диагностики, часть из которых приводит к дополнительным финансовым затратам, а другие – к ошибочному диагнозу. Напомнить нашим читателям основные принципы диагностики СД, а также рассказать об основных диагностических ошибках мы попросили ведущего диабетолога нашей страны.	
Б.Н. Маньковский	3-4
Новости 51-го конгресса EASD: еще один шаг к победе над диабетом	
14-18 сентября в г. Стокгольме (Швеция) прошел 51-й конгресс EASD — самый крупный в мире медицинский форум по вопросам сахарного диабета. В статье представлен краткий обзор наиболее интересных новостей с этого мероприятия.	
Б.Н. Маньковский	12-14
Встреча экспертов по диабетической нейропатии в рамках конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета	
Темой заседания в этот раз было подробное обсуждение целесообразности и эффективности назначения комбинированной терапии для лечения пациентов с диабетической нейропатией.	
Б.Н. Маньковский	15
Метформин в лечении СД 2 типа: особенности применения у пациентов с сопутствующей патологией	
Вопросы ведения пациентов с СД 2 типа и сочетанной патологией, а также особенности применения у них препарата первой линии – метформина – обсуждались в рамках круглого стола с участием ведущих экспертов Украины в области эндокринологии, кардиологии и нефрологии.	
Б.Н. Маньковский, А.Д. Радченко, Д.Д. Иванов	19-20
Серцево-судинні захворювання та цукровий діабет 2 типу: вплив інсулінотерапії	
У середньому три з чотирьох смертей пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) зумовлені серцево-судинними ускладненнями. Їх частота у хворих на ЦД у кілька разів вища, ніж у загальній популяції. Саме тому зв'язок між ЦД й кардіоваскулярною патологією є предметом постійного інтересу клініцистів. Зокрема, значна увага приділяється впливу цукрознижуючої терапії на серцево-судинний ризик. А чи є безпечною у цьому відношенні інсулінотерапія?	
В.І. Паньків	22

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Редакційна колегія
К.М. Амосова , д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
О.Я. Бабак , д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет
Г.М. Бутенко , д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
Б.М. Венцківський , д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
Ю.В. Вороненко , д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
С.І. Герасименко , д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
Ф.С. Глумчер , д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
І.І. Горпинченко , д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
Ю.І. Губський , д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
Д.І. Заболотний , д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
Д.Д. Іванов , д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
В.М. Коваленко , д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
В.В. Корпачов , д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
В.Г. Майданик , д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
Б.М. Маньковський , д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
Ю.М. Мостовой , д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
В.І. Паньків , д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
О.М. Пархоменко , д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
Н.В. Пасечнікова , д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
В.В. Поворознюк , д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
Л.Г. Розенфельд , д.м.н., професор, академік НАМН України
С.С. Страфун , д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
І.М. Трахтенберг , д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
М.Д. Тронько , д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Фещенко , д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
П.Д. Фомін , д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
Н.В. Харченко , д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
В.І. Цимбалюк , д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
В.П. Черних , д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»		
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович		
Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»		
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідчення КВ № 14878-3849P від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 37632
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	
ШЕФ-РЕДАКТОР	Наталія Міщенко	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Антон Вовчек	
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Анна Аксьонова	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ДИЗАЙНЕРИ	Інна Мартиненко	Адреса для листів:
	Олена Дудко	вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
	Максим Маліков	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
	Ірина Лесько	Контактні телефони:
	Наталія Дехтяр	Редакція 521-86-98, 521-86-97
	Олександр Воробйов	Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Юлія Ромась	Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Наталія Семенова	
	Юлія Башкірова	Газета віддрукована в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50.
	Інна Головка	Підписано до друку 30.10.2015 р.
	Зоя Маймискул	Замовлення № Наклад 15 000 прим.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Юридично підтверджений наклад.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

№1

ТОМУ ЩО
ДОВІРЯЮ



ІНСУЛІН № 1 у світі¹

ПОНАД 10 РОКІВ доведеної
ефективності
та вивченої безпеки²⁻⁷

10 РОКІВ успішного застосування
В УКРАЇНІ⁸

КЛІНІЧНО ДОВЕДЕНО. ДЛЯ ВАС І ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ.

1. Данні IMS Q2 2014. 2. Gerstein HC, et al. Diabet Med 2006; 23:736-42. 3. Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2006; 29: 554-9. 4. Aschner P, et al. Lancet 2012; 379:2262-9. 5. Yki-Järvinen H, et al. Diabetologia 2006; 49: 442-51. 6. Riddle MC, et al. Diabetes Care 2003; 26: 3080-6/ 7. Scheiber SA, et al. Diabetes Technol Ther 2008; 10: 121-7/ 8. Ларин А.С., Юзвенко Т.Ю., Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. — 2013, №4. — С. 1—9.

Інструкція для медичного застосування препарату ЛАНТУС® СолоСтар® (LANTUS® SoloStar®).
Наказ МОЗ України № 373 від 23.05.2012. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/8106/01/01.
Зміни затверджено Наказом МОЗ України №396 від 18.05.2013.

Коротка інформація про препарат Лантус® СолоСтар®.

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

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

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

Показання. Цукровий діабет, що потребує лікування інсуліном, у дорослих, підлітків і дітей старше 2 років.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату.

Спосіб застосування та дози.* Препарат вводять один раз на день у будь-який час доби, але щоразу в один і той самий час. Режим дозування препарату Лантус® (доза та час введення) слід підбирати індивідуально. Лантус® слід вводити підшкірно. Лантус® не можна вводити внутрішньовенно. Сила дії виражається в одиницях, ці одиниці застосовуються винятково для препарату Лантус® і відрізняються від МО чи одиниць, у яких виражається сила дії інших аналогів інсуліну.

Побічні реакції.* Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Метаболічні та аліментарні розлади. Дуже часто ($\geq 1/10$): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин. Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$): ліпогіпертрофія. Нечасто ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення. Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$): реакції у місці ін'єкційного введення препарату. Рідко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$): набряк. Розлади з боку імунної системи. Рідко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$): алергічні реакції. Розлади з боку органів зору. Рідко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$): порушення зору, ретинопатія.

Упаковка.* 3 мл розчину (100 Од./мл) у картриджі, 5 картриджів у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.



* Інформація подана у скороченому вигляді.

Перед застосуванням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики виключно для фахівців охорони здоров'я.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

Київ, 01033, вул. Жилианська, 48-50а,

тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

www.sanofi.

UA.GLA.14.10.06.

SANOFI DIABETES 

З М І С Т

Ефективність длительного лечения α-липоевой кислотой у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и симптомной полинейропатией

Достаточно ли 2-3-недельного курса лечения α-липоевой кислотой?
Целесообразно ли ее длительное применение в амбулаторных условиях?
Можно ли начинать лечение не с инъекций, а сразу с таблетированных форм?
Ответы на эти вопросы получены в новом клиническом исследовании 23

Українська діабетическа федерація: досягнення і плани на майбутнє

В 1988 г. в Харькове была создана первая общественная организация, объединившая больных сахарным диабетом и их семьи. Это была не только первая пациентская, но и первая неправительственная организация, которая положила начало масштабному диабетическому движению в Украине. О том, как развивалась Украинская диабетическая федерация и каких успехов она достигла, рассказала нашему корреспонденту ее организатор.
В.Д. Очеретенко 24-25

Основные принципы инфузионной терапии при осложнениях сахарного диабета

Потребность в интенсивной инфузионной терапии возникает при таких острых осложнениях СД, как диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая, гиперосмолярная и гипогликемическая комы. Их частота значительно снизилась в последние десятилетия, но все еще далека от нуля. В то же время смертность при этих осложнениях очень высока.
Б.Н. Маньковский 26-27

Дефицит витамина В₁₂ на фоне терапии метформином: незаметная проблема с заметными последствиями

Врачам хорошо известны гастроинтестинальные побочные эффекты метформина, однако не все знают о такой потенциальной проблеме как метформин-индуцированный дефицит витамина В₁₂. В данной статье мы обращаем внимание читателей на актуальность данной проблемы и возможные пути ее решения.. . . . 28

ТИРЕОІДОЛОГІЯ

Сахарный диабет и гипотиреоз: случайные попутчики или близкие друзья?

Наиболее частые патологические состояния, встречающиеся в эндокринологической практике, – сахарный диабет и первичный гипотиреоз. Их сочетание у одного пациента стало предметом многочисленных дискуссий и попыток выяснить, является ли оно просто совпадением двух часто встречающихся заболеваний или же между ними существует связь.
В.І. Joffe, L.A. Distiller. 35

Селен и щитовидная железа: больше хороших новостей для врачей

Щитовидная железа относится к органам с очень высокой концентрацией селена, поскольку она вырабатывает несколько специфических селенопротеинов. Некоторые из них вовлечены в метаболизм тиреоидных гормонов, а другие участвуют в антиоксидантной защите. В данной статье подробно рассмотрена роль селена в функционировании щитовидной железы.
A. Drutel, F. Archambeaud, P. Caron 36

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Вітамін D₃: його класичні та некласичні ефекти, ступені забезпеченості організму людини

Напрацьовано сучасний діагностичний алгоритм визначення ступеня забезпеченості організму вітаміном D (недостатність або дефіцит) і шляхи запобігання або ліквідації його дефіциту, що дає можливість обрати відповідну схему комплексного лікування.
Ю.І. Комісаренко, М.І. Бобрик 34

Синдром Шерешевського-Тернера у дітей: епідеміологія, клінічні прояви

З метою вивчення поширеності і захворюваності синдрому Шерешевського-Тернера серед дитячого населення України авторами було проведено аналіз даних реєстру дітей із низькорослістю за період 2004-2015 роки, створеного відповідно до наказу № 84 МОЗ України від 16.02.2004 р. «Про створення реєстру дітей, хворих на гіпофізарний нанізм». Крім того було проведено поглиблене обстеження 150 дівчат із цією патологією.
Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко. 38-40

Преждевременное половое развитие у девочек: возможности лабораторной диагностики

Важность своевременного выявления причин преждевременного полового развития обусловлена, прежде всего, возможным наличием опухолевого процесса, а также теми состояниями, которые сопровождают ускоренный пубертат. Ключевую роль в диагностике и контроле эффективности лечения преждевременного полового развития играют лабораторные методы исследования.
Л.А. Луценко 41-42

Йодомарин®

калію йодид

ЙОД – ЩОДНЯ ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!*

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

ВІДПУСКАЄТЬСЯ БЕЗ РЕЦЕПТУ

ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ №1 в Україні

- Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю.
- Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози.
- Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених, та дорослих.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Реклама безрецептурного лікарського засобу Йодомарин® 200 (ЙОДОМАРИН® 200).
Таблетки, що містять йодид калію, є важливим компонентом збалансованого харчування йодомарин® 200. Йодомарин® 200 містить 200 мг йодиду калію, що відповідає добовій нормі вживання йоду.
Важливо! Йодомарин® 200 не є ліком. Його не можна використовувати як лік.

Підприємство виробника в Україні: «БЕРЛІН-ХЕМІ» А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГЛБ.
Адреса: м. Київ, вул. Берлінська, 20. Тел.: (044) 694-5388. Факс: (044) 694-5389.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»

19-21 квітня 2016 року

Київ Експо Палац Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:
• Президента України
• Кабінету Міністрів України
• Міністерства охорони здоров'я України
• Державної служби України з лікарських засобів
• Київської міської державної адміністрації

Під патронатом:
• Конфедерації Рад України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:
• Кабінету Міністрів України
• Міністерства охорони здоров'я України
• Державної служби України з лікарських засобів
• Київської міської державної адміністрації

Організатори:
• Національна академія медичних наук України
• НМАПО імені П.Л. Шупика
• IMF Консалтс LMT

Генеральний партнер:
• TOSHIBA Leading Innovation

КРАЇН 20
ЕКСПОНЕНТІВ 350
ВІДВІДУВАЧІВ 10 000

НАУКОВИХ ЗАХОДІВ 50
ДОПОВІДАЧІВ 700
ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ 100

WWW.MEDFORUM.IN.UA

MEDICA EXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я
PHARMA EXPO Міжнародна фармацевтична виставка

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ

Тематичні напрямки Конгресу:

- Організація і управління охороною здоров'я
- Дні приватної медицини
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Функціональна діагностика
- Телемедицина та медичні інформаційні системи
- Військова медицина
- Медицина невідкладних станів
- Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія
- Фізіотерапія і реабілітація
- Травматологія та ортопедія
- Онкологія
- HEALTH BEAUTY
- Терапія
- Акушерство і гінекологія та неонатологія
- Отоларингологія
- Урологія
- Організація і управління фармацією

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ WWW.MEDFORUM.IN.UA

Генеральний стратегічний партнер: **ЗДОРОВ'Я**
Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMA EXPO: **АПТЕКА**
Міжнародні інформаційні партнери: labor&more, medical sports network, ЧАСОПИС ІМФ, ІНФОРМАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР

3 питань участі у Форумі: +380 (44) 206-10-16
3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99
@ med@lmt.kiev.ua
@ congress@medforum.in.ua

О.В. Шве́ц, В.В. Сла́стин, Е.С. Саму́сева, ГП «Государственный, научно-исследовательский центр проблем гигиены питания МЗ Украины», г. Киев

Профилактика дефицита йода в условиях необходимости снижения потребления поваренной соли

Обогащение пищевых продуктов йодом, как метод йодной профилактики, было введено в первой половине XX века в Северной Америке и Европе. Среди пищевых продуктов, используемых в качестве переносчика, доминирующую роль играли вода, молоко и соль. Впрочем, начиная с 90-х г., повсеместное йодирование соли, предназначенной для питания людей и животных, было рекомендовано ВОЗ как стратегия, избранная для профилактики йодной недостаточности [1, 2]. В то же время заболеваемость и смертность, ассоциированные с артериальной гипертензией, могут быть связаны с избыточным потреблением соли [2, 19].

Территория Украины, как и большинства стран Европы, является эндемическим регионом по дефициту йода. Йодный дефицит с некоторыми отличиями в степени выраженности выявлен во всех областях нашей страны: от легкого — в восточных, центральных и южных областях до среднего и тяжелого — в западных, традиционно считающихся эндемическими.

Эпидемиологические исследования по изучению особенностей питания и определению уровня йодурии позволяют сделать вывод о том, что взрослые жители Украины получают в среднем 50-80 мкг йода в сутки, подростки — 30-60 мкг/сут, дети — 25-50 мкг/сут. В то же время рекомендованная ВОЗ и Продовольственной и сельскохозяйственной организацией ООН норма потребления йода для детей до 2 лет составляет 90 мкг/сут, детей от 2 до 6 лет — 120 мкг/сут, детей старше 12 лет и взрослых — 150 мкг/сут, для беременных и кормящих матерей — 250 мкг/сут.

Йодированная соль

Действительно, по сравнению с другими пищевыми продуктами, с которыми поступает йод, соль обладает рядом преимуществ [2]: она употребляется всеми слоями населения регулярно и в постоянном количестве; добавление йода не меняет ее вкус и цвет; преимуществом также является простота и относительно невысокая стоимость внедрения технологии йодирования соли (среднегодовые расходы на йодирование соли оцениваются в \$0,02-0,05 на одного человека); процесс йодирования чаще всего централизован или осуществляется в ограниченном количестве производственных подразделений. Таким образом, контроль качества и уровня насыщения соли йодом становится еще более удобным.

Только йодистый калий и йодат калия разрешены экспертным комитетом ВОЗ в качестве пищевых добавок для обогащения соли. Содержание йода в соли, как и в любом обогащенном продукте, может быть различным в зависимости от соотношения среднего потребления соли населением и потребности населения в йоде. На практике определение содержания йода в соли при ее производстве оценивается исходя из рекомендованных потребностей в йоде для взрослого человека, то есть до 250 мкг в день за вычетом потерянного йода. Так как йод — очень летучее вещество, его потери могут быть достаточно существенны на стадии хранения и кулинарной обработки.

Принимая во внимание эти факты и полагая, что среднее потребление соли человеком составляет 10 г в день, большинство экспертов рекомендуют обогащать 1 кг соли 20-40 мг йода [2].

В последние годы использование йодированной соли для профилактики дефицита йода уже не считается безальтернативным, поскольку соль признана одним из факторов, вызывающих развитие артериальной гипертензии, которая вместе с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями является одной из основных причин преждевременной смертности [19]. Вследствие этого ВОЗ рекомендует сократить потребление соли, оставляя за йодированием соли роль основной стратегии профилактики йодной недостаточности.

В качестве глобальной стратегии в борьбе против дефицита йода ВОЗ рекомендует использовать наряду с йодированной солью другие йодированные продукты [2].

Йодированное масло

Добавки, содержащие большие дозы йода, в форме препаратов на основе йодированного масла, используются с 50-х г. прошлого столетия в кампаниях по профилактике йодного дефицита. До введения в 90-х годах йодированной соли они были единственным используемым средством, показавшим свою эффективность в устранении йодной недостаточности как у детей и беременных женщин, так и у населения в целом [15]. В разных странах мира было назначено более 20 млн доз, при этом ни о каких значимых побочных эффектах не сообщалось [1].

Йодированное масло является продуктом с постепенным развитием действия, то есть его эффект проявляется 3-4 года при внутримышечном введении и 6-12 мес при пероральном. Таким образом могут быть преодолены сложности йодной профилактики у групп населения, проживающих в удаленных районах, доступ к которым затруднен.

Столовое растительное масло, насыщенное йодом, недавно оказалось в ряду пищевых продуктов, используемых для йодирования. Уже накоплен позитивный опыт его применения в Румынии. В 2010 г. было начато промышленное производство йодированного растительного масла в Украине. Преимущество этого продукта в сравнении с йодированной солью состоит в собственной энергетической и пищевой ценности: масло богато жирными ненасыщенными кислотами. Кроме того, растительное масло, в отличие от соли, не нуждается в жестком контроле его потребления при риске или наличии сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с артериальной гипертензией.

Другие продукты, используемые в качестве носителей йода

Определенный успех в некоторых странах, в частности в России, Австралии и Нидерландах имело использование обогащенного йодом хлеба. В качестве обогащающего агента был применен йодат калия в Австралии, йодистый калий в Нидерландах. Основным недостатком использования хлеба заключается в том, что его потребление не находится на постоянном уровне и значительно варьирует внутри популяции.

Вода также широко использовалась в качестве продукта, обогащенного йодом. Наиболее распространенная методика состоит в добавлении концентрированного раствора йода в системы водоснабжения, обслуживающие население. Этот способ успешно применялся как в деревнях, так и в городах. Еще один метод был разработан в 80-х г.: он состоит в размещении йодного распылителя на основе силиконовой матрицы, который непрерывно высвобождает йодистый калий в колодец или скважину. Этот метод был внедрен в деревнях Центральной Африки, Мали и Малайзии. Последний метод, который использовался в Китае, состоял в насыщении воды йодом с помощью сельскохозяйственных ирригационных систем таким образом, чтобы сельскохозяйственные продукты, например рис обогащались йодом. Все эти

методы йодирования воды показали свою эффективность в снижении дефицита йода. Тем не менее содержание йода трудно поддерживать на постоянном уровне, так же как и гарантировать, что население будет потреблять исключительно воду из колодцев и скважин или из систем водоснабжения, а не из других источников [16].

Молоко, обогащенное йодом, тоже играло важную роль в йодной профилактике в нескольких странах, в частности в Австралии, Великобритании, странах Северной Европы и в США. Действительно, йодирование молока сначала было результатом использования йодофоров в молочной промышленности и только потом стало способом обогащения молока йодом.

Были испытаны также и другие пищевые продукты, такие как рассол для рыбы (Юго-Восточная Азия), но его применение ограничено в связи с высоким содержанием соли, и фураж для животных (Финляндия) — для повышения содержания йода в продуктах животноводства.

Соотношения риска и пользы для здоровья при употреблении йодированной соли

В странах, где дефицит йода представляет проблему, вся соль должна быть йодированной. Только такой подход может привести к постепенной ликвидации недостатка этого микроэлемента.

Принимая во внимание необходимость снижения потребления соли с пищей, следует искать возможности совмещения решения этих проблем. Необходим мониторинг уровня потребления соли, качества ее йодирования и достаточности потребления йода с тем, чтобы со временем корректировать количество йода в соли. В зависимости от регистрируемого уровня потребления соли населением необходимо обеспечить потребление не только рекомендованного количества натрия, но и сохранение поступления йода в достаточном количестве.

Рекомендации ВОЗ

ВОЗ и ЮНИСЕФ рекомендуют препараты йода и диетические добавки для беременных и кормящих женщин в странах, где менее 20% домашних хозяйств употребляют только йодированную соль, до внедрения программы по обязательному йодированию соли. В последнем опросе, проведенном в 2014 г. под эгидой ЮНИСЕФ, из более 2000 в Украине, 17% опрошенных сообщили об использовании только йодированной соли.

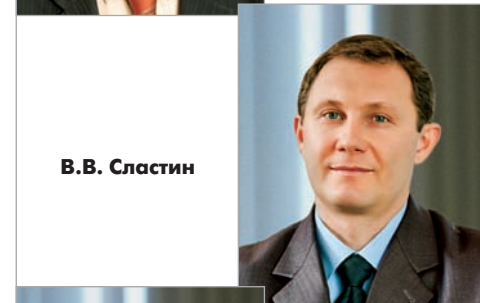
Страны, где от 20% до 90% домашних хозяйств имеют доступ к йодированной соли, должны стремиться к ускорению йодирования соли или повышать уровни поступления в организм йода в форме добавок или пищевых продуктов, обогащенных йодом, для наиболее уязвимых групп населения [17].

Избыточное потребление соли и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Не следует забывать о том, что потребление соли в количестве более 5 г в день повышает риск развития артериальной гипертензии — одной из ведущих причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Последний из опубликованных анализов корреляции высокого уровня потребления соли и смертности от сердечно-сосудистых



О.В. Шве́ц



В.В. Сла́стин



Е.С. Саму́сева

заболеваний демонстрирует, что ежегодно в мире 1 650 000 людей умирает на фоне высокого потребления соли [20].

Еще в 2003 г. ВОЗ вместе с ООН на основании досконального анализа научных данных сформулировали целевой уровень потребления соли — менее 5 г в день. При этом отдельные национальные профессиональные ассоциации рекомендуют снизить потребление соли до 2,5 г людям с артериальной гипертензией и лицам в возрасте старше 50 лет.

К сожалению, общий уровень потребления соли в Украине, по-видимому, остается слишком высоким. Косвенные данные о потреблении соли и продуктов с ее высоким содержанием, позволяют предположить уровень потребления более 10 г в день. Таким образом, потенциал снижения сердечно-сосудистой смертности в Украине, связанный с ограничением потребления соли, достаточно высок.

Для детей в возрасте от 2 до 15 лет ВОЗ рекомендует более низкие уровни потребления соли, соответствующие их потребностям в энергии, необходимой для развития.

Потребление калия и его влияние на артериальное давление

Повышение потребления калия снижает систолическое и диастолическое артериальное давление у взрослых. Наибольшее снижение артериального давления наблюдается при увеличении потребления калия до 90-120 ммоль в сутки, хотя и при других уровнях повышения потребления калия кровяное давление также снижалось.

ВОЗ рекомендует увеличивать потребление калия в пище для снижения артериального давления и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и коронарных сердечных заболеваний на уровне не менее 90 ммоль в сутки (3510 мг в сутки) для взрослых.

ВОЗ предлагает увеличивать потребление калия в пище для обеспечения контроля над артериальным давлением у детей в размере не менее 90 ммоль в сутки. Корректировать потребление следует в сторону понижения на основе энергетических потребностей детей по сравнению с таковыми у взрослых.

Оптимальное соотношение натрия к калию в здоровой пище должно быть примерно 1:1, что способствует нормальному артериальному давлению и снижению риска сердечно-сосудистой смертности [8]. Однако в мире в большинстве групп населения потребляется меньше рекомендованных уровней калия [9, 10], а соотношение натрия к калию равняется или превышает 2:1 [11].

Успешное осуществление вышеуказанных рекомендаций значительно повлияет на общественное здравоохранение в виде сокращения заболеваемости и смертности, повышения качества жизни миллионов людей, а также обеспечит сокращение расходов на здравоохранение [2, 12, 13].

Зарубежный опыт. Какие результаты были достигнуты в Соединенном Королевстве и Финляндии?

Уже в начале 1970-х г. Финляндия начала предпринимать меры по снижению потребления соли, которые, включали проведение масштабных кампаний по информированию общественности. В 1993 г. было принято постановление правительства об обязательной маркировке содержания соли на продуктах питания. При этом на упаковке продуктов с высоким содержанием уровня соли, также должны были помещаться предупреждающие этикетки.

Это сопровождалось введением знака «Лучший выбор» при поддержке Финской кардиологической ассоциации, которая определила виды продуктов с низким содержанием соли и оптимальным соотношением жиров.



Суточное потребление соли среди женщин в Финляндии снизилось примерно с 12 г в сутки в конце 1970-х г. до 6,8 г в сутки к 2002 г.

Стратегия Соединенного Королевства была направлена на установление строгих целевых ориентиров по снижению содержания соли в различных категориях пищевых продуктов. Благодаря этому для пищевой промышленности были созданы единые «правила игры», способствующие постепенному уменьшению содержания соли в производимых продуктах.

Одновременно были разработаны рекомендации по использованию удобной для потребителей маркировки пищевых продуктов и по проведению кампаний, направленных на информирование общественности.

С момента начала реализации соответствующей программы в Соединенном Королевстве в 2003-2004 гг. было отмечено сокращение потребления соли на 10-15%. Опубликованные данные показывают, что среднее потребление соли снизилось с 9,5 г/сут в 2000-2001 гг. до 8,6 г/сут в 2008 г. и до 8,1 г в 2011 г.

В Соединенном Королевстве содержание соли в основных продуктах питания было снижено на 25-45%.

Обе страны установили надежные системы мониторинга потребления соли, используя для этой цели методы «золотого стандарта».

В настоящее время по крайней мере в 20 странах Европы реализуются программы по сокращению потребления соли, а не менее 11 стран принимают меры по изменению состава продуктов питания.

Украинская национальная стратегия по снижению потребления соли с пищей

В 2014 году смертность в Украине от ишемической болезни сердца и инсультов превысила 500 000 случаев [21]. Около трети умерших от указанной сердечно-сосудистой патологии – мужчины в возрасте до 60-ти лет.

Безусловно, ранняя смертность от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний является следствием влияния совокупности факторов. Ведущими из них признаны курение, злоупотребление алкоголем,

нездоровая диета и низкая физическая активность. Высокое артериальное давление, которое часто ассоциировано с избыточным потреблением соли, является основным провоцирующим фактором, приводящим к осложнениям и ранней смертности.

С учетом значимости потребления соли и экономически приемлемых возможностей профилактики и контроля сердечно-сосудистых заболеваний путем снижения ее потребления, была разработана соответствующая национальная стратегия [22].

В основу стратегии были положены современные руководства ВОЗ по комплексному межсекторальному подходу к профилактике и контролю неинфекционных заболеваний. Представители Европейского Бюро ВОЗ и Представительства ВОЗ в Украине оказали существенную помощь в подготовке и рецензировании документа. Модель использованного межсекторального подхода приведена на рисунке.

Имплементация Национальной стратегии планируется в течение 6-летнего периода. На первом этапе должно быть проведено объективное исследование потребления соли и йода репрезентативными группами населения Украины. На основании его результатов будет построен план действий по одновременному снижению потребления соли и повышению поступления йода. Возможно, для этого будут необходимы пересмотры национальных стандартов на определенные пищевые продукты, включая йодированную соль.

Безусловно, решение этой проблемы будет требовать изменения законодательства. Первоочередной задачей в этом направлении является принятие закона об обязательном йодировании всей пищевой соли в Украине.

Результатом от реализации мероприятий, предусмотренных Национальной стратегией, должно стать снижение потребления соли населением на 10-15% в течение срока ее проведения. Такой результат поможет спасти десятки тысяч жизней украинцев, у которых не случится инфарктов и инсультов. Также это может и должно быть достигнуто наиболее экономически обоснованным путем.

Практические аспекты профилактики дефицита йода и одновременного снижения потребления соли

Наиболее распространенная сегодня рекомендация – добавлять умеренное количество соли при приготовлении пищи – не сильно помогает в решении проблемы. Даже более «суровый» подход в виде удаления солоних с обеденных столов также не сильно эффективен. Причиной является то, что 70-80% соли современные потребители получают из технологически обработанных продуктов. Такое распределение также значительно влияет и на поступление йода. К большому сожалению, пищевая промышленность далеко не всегда использует йодированную соль.

Попробуем сформулировать основные правила для обеспечения достаточного поступления йода на фоне ограничения употребления соли:

- 1) ограничить употребление продуктов с высоким содержанием соли, заменив их несодержащими больших количеств этого вещества;
- 2) при приготовлении пищи использовать умеренные количества исключительно йодированной соли;
- 3) выбирать технологические продукты с содержанием йодированной соли;
- 4) при необходимости жесткого ограничения употребления соли (беременность,

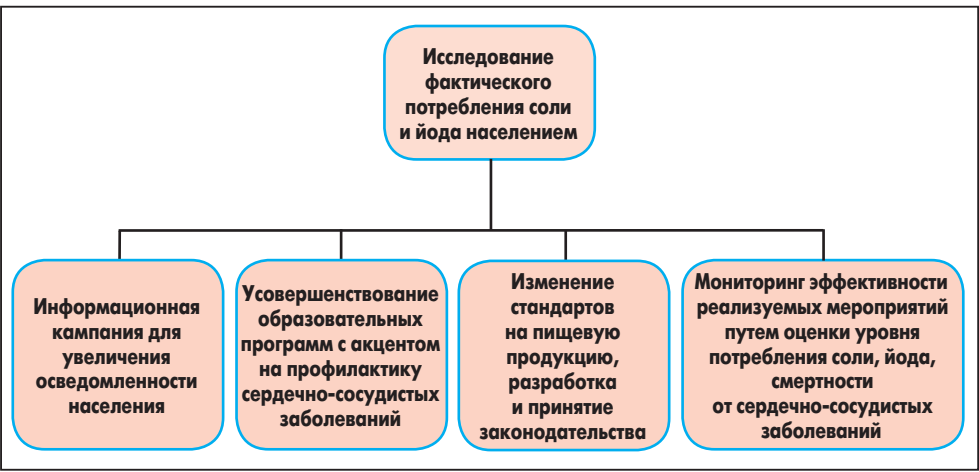


Рис. Модель реализации национальной стратегии по снижению потребления соли

артериальная гипертензия, пожилой возраст) рекомендовать прием препаратов йода;

5) употреблять натуральные пищевые продукты с высоким содержанием йода.

Среди обычных продуктов, в больших количествах употребляемых украинцами и содержащих много соли, в первую очередь стоит сказать о хлебе (1,3-1,5 г на 100 г), технологически обработанных мясных продуктах (1,5-2,5 г на 100 г), твердом сыре (2,0-2,5 г на 100 г), овощных, мясных и рыбных консервах, блюдах приготовленных в предприятиях общественного питания. В таблице приведены рекомендации по замене продуктов с высоким содержанием соли.

К натуральным продуктам, содержащим значительные количества органического йода, относятся морепродукты, картофель отварной в кожуре, бананы, клубника, клюква, черносслив и зеленый горошек.

При необходимости существенного ограничения употребления йодированной соли, низком потреблении продуктов, содержащих органический йод, а также при повышении физиологической потребности в йоде рекомендуется применение препаратов с точной дозировкой йода.

Одним из таких наиболее изученных препаратов является Йодомарин®. Опыт его применения есть у специалистов разного профиля. Особенно востребованным он остается у эндокринологов. К сожалению, по нашим наблюдениям, остается невысоким уровень охвата профилактикой дефицита йода беременных женщин и кормящих матерей. Учитывая значительные неблагоприятные последствия, следует рекомендовать Йодомарин® 200 мкг в течение всей беременности и кормления грудью.

Заключение

Йододефицитные состояния остаются актуальными в Украине на фоне снижения потребления йодированной соли. Напротив, употребление нейодированной соли остается на стабильно высоком уровне, внося значительную лепту в высокую заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Решение этих двух смежных проблем должно осуществляться с помощью реализации многоуровневых межсекторальных стратегий. Основными направлениями оптимизации потребления йодированной соли является усиление государственного руководства, повышение осведомленности населения через образовательные и информационные программы, внедрение передового законодательства и постоянный мониторинг достигнутых изменений.

В практической деятельности специалисты должны рекомендовать снижение общего потребления соли, выбор только йодированной соли, увеличение потребления продуктов, содержащих органический йод. В ряде случаев может быть показан прием препаратов йода, преимущественно при увеличении физиологической потребности в этом микроэлементе.

Литература

1. WHO. Preventing chronic disease: a vital investment. Geneva, World Health Organization (WHO), 2005 (http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/index.html).
2. WHO. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization (WHO), 2009 (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf).
3. Dietary Guidelines Advisory Committee. The report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on Dietary Guidelines for Americans. Washington, D.C., Department of Health and Human Services and Department of Agriculture, 2005 (<http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report/default.htm>).
4. Whelton P.K., He J., Cutler J.A. et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Journal of the American Medical Association, 1997, 277 (20): 1624-1632 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9168293>).
5. WHO. Prevention of recurrent heart attacks and strokes in low and middle income populations: Evidence-based recommendations for policy makers and health professionals. Geneva, World Health Organization (WHO), 2003 (http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/pub0402/en/).
6. WHO's Guidelines Review Committee. WHO Handbook for guideline development. Geneva, World Health Organization (WHO), 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf).
7. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008, 336 (7650): 924-926 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>).
8. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic disease. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Geneva, World Health Organization (WHO), 2003 (http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916.pdf).
9. van Mierlo L.A., Greyling A., Zock P.L. et al. Suboptimal potassium intake and potential impact on population blood pressure. Arch Intern Med, 2010, 170 (16): 1501-1502 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837839>).
10. Stamler J., Elliott P., Dennis B. et al. INTERMAP: background, aims, design, methods, and descriptive statistics (nondietary). Journal of Human Hypertension, 2003, 17 (9): 591-608 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13679950>).
11. Elliott P. Sodium intakes around the world. Background document prepared for the Forum and Technical meeting on Reducing Salt Intake in Populations (Paris 5-7 October 2006). Geneva, World Health Organization, 2007.
12. Mackay J., Mensah G. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva, World Health Organization (WHO), 2004 (http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/).
13. Murray C.J., Lauer J.A., Hutubessy R.C. et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. Lancet, 2003, 361 (9359): 717-725 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620735>).
14. WHO. Руководство о потреблении калия для взрослых и детей.
15. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination // Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/ – 2001. – P. 1-107.
16. Delange F. Iodine deficiency in Europe // Thyroid International. – 1994. – № 3. – P. 1-20.
17. Thompson C. Dietary recommendations for iodine around the world // IDD Newsletter. 2002 / Vol. 18. – № 3. – P. 38-42.
18. Iodine status worldwide: WHO Global Database on Iodine Deficiency. Benoit B et al. / Geneva: WHO, 2004.
19. Adroge H.J., Madias N.E. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. N Engl J Med 2007; 356: 1966.
20. Mozaffarian D., Fahimi S., Singh G.M. et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2014; 371: 624.
21. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2013-2014 роки. ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України».
22. Українська національна стратегія для зменшення споживання солі з їжею. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я (Укрмедпатентінформ, листопад 2014 р.).

Таблиця. Продукти з високим і умереним вмістом солі	
Продукти, вживання яких необхідно обмежити	Альтернатива з меншим вмістом солі
Технологічно оброблені і копчені м'ясні і рибні продукти (колбаси, сосиски, балики)	Натуральне м'ясо і риба, приготовлені самостійно з мінімальним додаванням виключно йодованої солі
Рибні і м'ясні консерви, особливо в соусі	Малосолоні страви з м'яса і риби власного приготування
Готові заправки, снеки (злакові хлоп'я, крекери, орехи, чипси)	Їх альтернатива з низьким вмістом солі
Більшість видів сиру	Сир з низьким вмістом солі
Готові соуси	Соуси власного приготування, переважно томатні, з використанням мінімального кількості йодованої солі
Сіль, солоні приправи	Спеції, зелень

Новости 51-го конгресса EASD: еще один шаг к победе над диабетом



Ежегодный конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) – это, без преувеличения, самый крупный в мире медицинский форум по вопросам диабета. На протяжении многих лет его делегатами являются тысячи врачей и ученых не только из стран Европы, но и с других континентов.

14-18 сентября в г. Стокгольме (Швеция) прошел 51-й конгресс EASD, и мы традиционно попросили ведущего диабетолога нашей страны, главного специалиста МЗ Украины по эндокринологии, члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского рассказать нашим читателям о наиболее интересных новостях с этого мероприятия.



Б.Н. Маньковский



Ключевая тема конгресса — результаты исследования EMPA-REG OUTCOME с эмпаглифлозином

Наиболее обсуждаемой темой этого конгресса стали результаты исследования EMPA-REG OUTCOME, в котором на фоне приема эмпаглифлозина (Jardiance) было отмечено существенное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2 типа.

Напомним читателям, что в 2008 г. Управление по контролю качества продуктов и лекарственных средств (FDA) США обязало всех производителей сахароснижающих препаратов проводить постмаркетинговые исследования по изучению влияния их продуктов на кардиоваскулярные исходы. Такое решение FDA было продиктовано неблагоприятным сердечно-сосудистым профилем безопасности розиглитазона, который был замечен только после широкого внедрения препарата в клиническую практику. Проведенные до настоящего времени крупные клинические исследования по изучению влияния сахароснижающих средств на кардиоваскулярные конечные точки смогли показать только отсутствие негативного эффекта. В частности, нейтральные результаты были получены в недавних исследованиях с ситаглиптином (TECOS), саксаглиптином (SAVOR-TIMI 53), алоглиптином (EXAMINE), ликсисенатидом (ELIXA) и инсулином гларгин (ORIGIN). Однако в конце лета вся диабетологическая общественность была удивлена анонсом результатов исследования EMPA-REG OUTCOME, в котором эмпаглифлозин успешно снизил общую и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с СД 2 типа по сравнению с плацебо. Подробные результаты EMPA-REG OUTCOME были представлены на конгрессе и стали предметом многочисленных дискуссий.

Эмпаглифлозин — представитель нового класса сахароснижающих препаратов, ингибиторов натрий-глюкозных ко-транспортёров 2 типа (SGLT2), которые подавляют реабсорбцию глюкозы в проксимальных почечных канальцах, тем самым повышают ее выведение с мочой и снижают уровень в крови. В многоцентровом международном рандомизированном

двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME приняли участие более 7000 пациентов из 42 стран с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Их рандомизировали в группы лечения эмпаглифлозином (10 мг или 25 мг один раз в день) или плацебо в дополнение к стандартной терапии диабета и сердечно-сосудистым препаратам. Первичной конечной точкой исследования было время до первого серьезного сердечно-сосудистого осложнения (смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт). Пациентов наблюдали в среднем в течение 3,1 года.

К концу исследования риск смерти от любой из причин в группе эмпаглифлозина был ниже по сравнению с группой плацебо на 32%, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний — на 38%. Согласно проведенным авторами исследования подсчетам, для предотвращения одного случая кардиоваскулярной смерти необходимо было в течение 3 лет пролечить эмпаглифлозином всего 39 пациентов.

Результаты EMPA-REG OUTCOME удивили ученых и клиницистов, в частности потому, что достоверного влияния препарата на частоту нефатального инфаркта миокарда или инсульта отмечено не было. Вопрос о том, как эмпаглифлозин обеспечил столь существенное снижение смертности, был неоднократно поднят на конгрессе. К окончательному решению участники не пришли, однако во время дискуссий было высказано несколько гипотез.



Первая гипотеза была основана на влиянии препарата на уровень артериального давления (АД), что является классическим эффектом ингибиторов SGLT2 и обусловлено осмотическим диурезом. Однако многие эксперты высказали несогласие с данной гипотезой, поскольку снижение уровня АД было слишком незначительным для столь выраженного сокращения смертности. Более того, частота инсультов,

который обычно опосредует фатальное влияние артериальной гипертензии, не только не снижалась в группе эмпаглифлозина, но и имела статистически недостоверную тенденцию к повышению.

Безусловно, причиной такого снижения смертности не мог быть и сахароснижающий эффект препарата, поскольку он был очень умеренным. Нельзя приписать сокращение смертности и снижению веса, так как оно тоже было незначительным.

Кроме того, никогда ранее не было отмечено такого эффекта в отношении смертности даже при более значительном уменьшении массы тела.

Более вероятным является влияние эмпаглифлозина на функцию миокарда за счет осмотического диуреза. Подтверждается эта гипотеза снижением в группе эмпаглифлозина частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 35%. Для уточнения данной теории необходимо проведение более углубленного анализа. И, возможно, с учетом полученных результатов производители захотят изучить эффективность препарата у пациентов с сердечной недостаточностью без СД.

Что касается профиля безопасности эмпаглифлозина, то в этом отношении результаты EMPA-REG OUTCOME согласуются с предыдущими исследованиями. Повышения риска каких-либо нежелательных явлений, за исключением урогенитальных инфекций, отмечено не было. Недавно FDA предупредило об увеличении риска переломов при приеме другого ингибитора SGLT2 — канаглифлозина, однако в EMPA-REG OUTCOME такого повышения не наблюдалось. Эмпаглифлозин не оказывал влияния на уровень креатинина в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации и уровень электролитов.

Следующие вопросы, которыми задавались участники конгресса: должны ли быть внесены изменения в современные рекомендации с учетом данных EMPA-REG OUTCOME, должен ли эмпаглифлозин занять более серьезное место в схеме лечения СД 2 типа? Несмотря на обнадеживающие результаты исследования, большинство экспертов все же считают кардинальное изменение рекомендаций преждевременным. Во-первых, эмпаглифлозин отстает от препарата первой линии — метформина — и по сахароснижающему эффекту, и по доступности. Во-вторых, когорта исследования EMPA-REG OUTCOME не является репрезентативной для всей популяции больных СД 2 типа. В-третьих, эмпаглифлозин — это новый и еще недостаточно изученный препарат, который может преподнести сюрпризы, как приятные, так и не очень. Например, по мнению некоторых экспертов, 3 года — это недостаточный срок для оценки влияния препарата на костную систему. Но уже сегодня, благодаря результатам EMPA-REG OUTCOME, эмпаглифлозин, безусловно, заслуживает большего внимания как препарат второй линии в дополнение к метформину. Во многих странах уже доступна их фиксированная комбинация под названием Synjardy. Еще один вопрос, поднятый на конгрессе, пока остался без ответа: является ли обнаруженный эффект по снижению смертности классическим для ингибиторов SGLT2? Окончательно ответить на него можно будет не ранее, чем через 3-4 года, когда завершатся подобные исследования с канаглифлозином (CANVAS) и дапаглифлозином (DECLARE-TIMI 58).



Первые данные об эффективности ингибитора SGLT2 канафлиглозина при СД 1 типа

Поскольку механизм сахароснижающего действия ингибиторов SGLT2 не зависит от секреции или действия инсулина, некоторые ученые считают возможным его применение при СД не только 2 типа, но и 1, особенно у пациентов, у которых не удается достичь надежного контроля с помощью адекватной инсулинотерапии. Ненгу и соавт. представили на конгрессе результаты исследования, которое показало, что ингибитор SGLT2 канафлиглозин может улучшать гликемический контроль у взрослых больных СД 1 типа с неудовлетворительным контролем заболевания на фоне инсулинотерапии.

В исследовании приняли участие 351 пациент, которым были назначены канафлиглозин в дозе 100 или 300 мг либо плацебо. Чтобы избежать гипогликемии, до рандомизации всем пациентам с HbA_{1c} ниже 8% было рекомендовано



сократить дозу базального инсулина на 20%, с HbA_{1c} выше 8% — на 10%. Через 18 недель лечения первичная конечная точка — снижение уровня HbA_{1c} по крайней мере на 0,4% — была достигнута у 37% в подгруппе пациентов, принимавших 100 мг канафлиглозина, и у 41% в подгруппе, принимавших 300 мг, по сравнению с 15% в группе плацебо. Среднее снижение HbA_{1c} от исходного уровня в подгруппах канафлиглозина составило 0,27 и 0,24% соответственно, по сравнению с увеличением на 0,01% в группе плацебо. Кроме того, канафлиглозин обеспечил снижение среднесуточной дозы инсулина на 4,1 ЕД при приеме 100 мг и 7,6 ЕД при приеме 300 мг, в то время как в группе плацебо она повысилась.

Однако в бочке с медом оказалось и пару ложек дегтя. Тяжелая гипогликемия наблюдалась у 3% пациентов в подгруппе, принимавшей 100 мг канафлиглозина, и 7% в подгруппе, принимавшей 300 мг, по сравнению с 2% в группе плацебо. Также в подгруппах канафлиглозина повысилась частота диабетического кетоацидоза и составила 5 и 9% соответственно, притом что в группе плацебо не было зарегистрировано ни одного случая. Частота урогенитальных инфекций также была выше, чем в группе плацебо, и зависела от дозы канафлиглозина.

Таким образом, исследование показало способность канафлиглозина улучшать гликемический контроль при СД 1 типа, но в то же время выявило несколько проблем. Возможными путями их решения могут быть применение более низких доз препарата, поскольку частота нежелательных явлений зависела от дозы, а также более частый мониторинг сыровоточного уровня кетонов и снижение дозы препарата в периоды стресса или сопутствующих болезней.

Увеличение доказательной базы по мини-помпе для введения эксенатиды

Важным направлением в разработке новых сахароснижающих препаратов является повышение удобства терапии и приверженности пациентов к лечению, в частности за счет сокращения кратности приема. Уже получили одобрение FDA и EMA и вышли на фармацевтический рынок новые агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) для применения всего один раз в неделю — дулаглутид, алибулутид и новая лекарственная форма эксенатида замедленного высвобождения. Однако исследователи посчитали это недостаточным и с целью дальнейшего повышения удобства лечения агонистами ГПП-1 разработали подкожную мини-помпу для введения эксенатида — ITCA 650. Этот имплант размером со спичку вводится всего один-два раза в год и может существенно повысить комплаенс. По мнению



разработчиков, эта лекарственная форма наиболее предпочтительна для молодых занятых пациентов, а также для лиц пожилого возраста с когнитивными расстройствами, которые препятствуют соблюдению режима лечения.

На конгрессе были представлены результаты нескольких исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности ITCA 650: FREEDOM-1, FREEDOM-1 HBL, FREEDOM-2. В FREEDOM-1 применение эксенатида 40 мг или 60 мг с помощью ITCA 650 в течение 39 недель обеспечило снижение HbA_{1c} в среднем на 1,4% по сравнению с 0,1% в группе плацебо. Целевого уровня HbA_{1c} менее 7% достигли 37–44% пациентов в группе ITCA 650 (в зависимости от дозы эксенатида) и только 9% в группе плацебо. Снижение веса составило 3; 2,3 и 1 кг соответственно. Что касается побочных эффектов, профиль безопасности ITCA 650 не отличался от обычной лекарственной формы эксенатида и других агонистов ГПП-1. Частота досрочного прекращения лечения из-за тошноты и рвоты была низкой (2–3,3%).

В исследовании FREEDOM-1 HBL приняли участие пациенты с выраженной декомпенсацией СД 2 типа ($HbA_{1c} > 10\%$). В результате его проведения также была доказана высокая эффективность ITCA 650. В общей сложности 25% пациентов с плохо контролируемым заболеванием достигли целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$ с помощью ITCA 650.

В исследовании FREEDOM-2 ITCA 650 сравнивали с ингибитором дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) ситаглиптином. Превосходство ITCA 650 было показано по всем конечным точкам.

В следующем году компания планирует подать заявку FDA на одобрение ITCA 650 для лечения СД 2 типа.

Лираглутид превзошел ликсисенатид в прямом сравнительном исследовании

Nauck и соавт. представили результаты прямого сравнительного исследования по изучению двух агонистов ГПП-1 — лираглутида и ликсисенатида — при их добавлении к метформину у пациентов с СД 2 типа.

В этом открытом исследовании приняли участие 404 пациента, которых рандомизировали в группы лираглутида и ликсисенатида. Через 26 недель терапии средний показатель HbA_{1c} снизился на 1,83% по сравнению с исходным уровнем у пациентов, которые получали лираглутид, и на 1,21% в группе ликсисенатида. Разница составила



0,62% и была статистически значимой ($p < 0,0001$). Целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$ достигли 74 и 45,5% пациентов соответственно ($p < 0,0001$). Таким образом, лираглутид обеспечивал лучший гликемический контроль при добавлении к метформину, чем ликсисенатид. Кроме того, он оказывал более выраженное положительное влияние на индекс НОМА-В, то есть вероятно улучшал функцию β -клеток по сравнению с ликсисенатидом.

Профиль нежелательных явлений обоих препаратов был в целом сопоставим, хотя несколько большее количество пациентов жаловались на диарею и потерю аппетита в группе лираглутида.

Пластырь с капсаицином одобрен в ЕС для лечения болевой формы диабетической нейропатии

До недавнего времени пластырь с капсаицином был одобрен в США только для лечения постгерпетической невралгии, а в ЕС — для лечения нейропатической боли за исключением пациентов с СД. На конгрессе EASD производители пластыря сообщили, что недавно он был одобрен в ЕС и в качестве вспомогательного средства для лечения нейропатической боли у пациентов с СД. Также на конгрессе была представлена доказательная база его применения по данному показанию.

Изучению эффективности пластыря с 8% капсаицином у пациентов с диабетической периферической нейропатией было посвящено исследование STER. В нем приняли участие 369 человек с достаточно контролируемым диабетом (средний HbA_{1c} 7,3%), но с длительным анамнезом выраженной нейропатической боли (в среднем 5,8 лет и 6,5 балла по шкале BPI-DN). В течение 12 недель пациенты применяли капсаициновый пластырь. Для того чтобы смягчить раздражающее действие капсаицина, рекомендовалось перед его нанесением использовать местный обезболивающий крем (лидокаин 2,5% и прилокаин 2,5%).



Применение капсаицинового пластыря привело к достоверному уменьшению выраженности боли ($-27,4\%$ vs $-20,9\%$, $p=0,025$), а также улучшению сна и повышению удовлетворенности пациентов лечением. Часть пациентов отмечали местные побочные эффекты, однако серьезных осложнений или случаев смерти зарегистрировано не было.

Непереносимость метформина может быть обусловлена генетическими факторами и приемом других лекарств

Метформин является препаратом первой линии в лечении СД 2 типа и применяется более чем у 120 млн пациентов в мире. Однако примерно у 20% больных этот препарат вызывает такие желудочно-кишечные побочные эффекты, как тошнота, рвота, диарея, вздутие и боли в животе. У 5% пациентов, принимающих метформин, эти симптомы выражены настолько, что требуют прекращения лечения. Ученые давно стараются выяснить, какие факторы предрасполагают к непереносимости метформина.

Исследование Dujic и соавт. показало, что непереносимость метформина может быть генетически детерминированной, а также усугубляться на фоне приема некоторых лекарств. Наследственные варианты связаны с полиморфизмом гена белка-переносчика органического катионного транспортера 1 (OCT1), который принимает участие в кишечной абсорбции метформина. В свою очередь такие лекарства, как трициклические антидепрессанты, ингибиторы протонной помпы и блокаторы кальциевых каналов, ингибируют OCT1. Сильная корреляция с непереносимостью метформина установлена для верапамила (ОР 7,44), кодеина (ОР 4,03), циталопрама (ОР 3,22), доксазозина (ОР 1,97) и ингибиторов протонной помпы (ОР 1,84).

По мнению авторов, все эти факторы нарушают всасывание метформина и способствуют повышению его концентрации в кишечнике, что и приводит к гастроинтестинальным побочным эффектам.

Связь между приемом метформина, дефицитом витамина B₁₂ и диабетической нейропатией

Еще одним побочным эффектом метформина, о котором мало осведомлены практикующие врачи, является дефицит витамина B₁₂. На конгрессе были представлены результаты вторичного анализа исследования НОМЕ, показавшего негативное влияние метформин-индуцированного B₁₂-дефицита на течение диабетической нейропатии.

Основные результаты исследования НОМЕ были опубликованы в 2010 г. и среди прочего показали, что длительное лечение метформином повышает риск дефицита витамина B₁₂ на 19% ($p < 0,001$).

В новый анализ, проведенный Out и соавт., были включены 390 пациентов с СД 2 типа, получавших инсулинотерапию, которых рандомизировали для применения метформина или плацебо в течение 52 мес. Было установлено, что прием метформина достоверно и дозозависимо повышает сыровоточный уровень метилмалоновой кислоты (ММА), которая является золотым стандартом среди биомаркеров тканевого дефицита B₁₂. Это повышение, в свою очередь, ассоциировалось с усугублением симптомов нейропатии. К концу периода наблюдения выраженность симптомов нейропатии оказалась несколько выше в группе метформина (на 0,25 балла), однако разница не была статистически достоверной ($p=0,41$). В то же время SEM-анализ (моделирование структурными уравнениями) показал, что метформин оказывает и нейропротективное, и нейротоксическое влияние на течение нейропатии. С одной стороны, он улучшает гликемический контроль и тем самым уменьшает негативное влияние гипергликемии на нервную ткань, а с другой — вызывает дефицит B₁₂ и повышает уровень MMA, что ассоциируется с повреждающим действием на нервные волокна.

Закономерно возникает вопрос о необходимости скрининга и коррекции дефицита витамина B₁₂ при терапии метформином. Часть экспертов считают его целесообразным, тогда как другие подчеркивают необходимость проведения спланированных контролируемых исследований, которые подтвердили бы эффективность таких вмешательств.

Продолжение на стр. 14.

Новости 51-го конгресса EASD: еще один шаг к победе над диабетом

Продолжение. Начало на стр. 12.

Плохой гликемический контроль повышает риск деменции

Хорошо известно, что по мере ухудшения контроля диабета возрастает риск развития и прогрессирования его осложнений. Представленное на конгрессе обсервационное исследование Rawshani и соавт. показало, что плохой гликемический контроль приводит в том числе к повышению риска деменции.

Исследователи отобрали из шведского национального диабетического реестра около 350 тыс. пациентов с СД 2 типа, которые ранее не были госпитализированы по поводу деменции, и наблюдали их в течение нескольких лет (в среднем 4,8 года). Было установлено, что уровень $HbA_{1c} > 10\%$ повышает риск деменции на 23% по сравнению с пациентами с уровнем $HbA_{1c} < 6\%$ ($p < 0,001$). При этом следует отметить, что для показателя $HbA_{1c} < 10\%$ такого эффекта обнаружено не было. Более того, зависимость риска деменции от уровня HbA_{1c} имела вид J-образной кривой, то есть у лиц с HbA_{1c} от 6 до 9% риск деменции был достоверно ниже, чем при $HbA_{1c} < 6\%$. Возможно, эти данные отражают и негативное влияние гипогликемических состояний на мнестические функции.

Инсулиновая помпа помогает контролировать СД 2 типа

Инсулиновые помпы обычно используются у пациентов с СД 1 типа. Однако сегодня как минимум у трети пациентов с СД 2 типа, получающих инсулинотерапию в режиме многократных инъекций, не получается достичь устойчивого гликемического контроля.

Ранее рандомизированное контролируемое исследование OPT2MISE с участием 331 пациента с СД 2 типа, которые не достигли контроля заболевания с помощью базально-болюсного режима инсулинотерапии, показало снижение HbA_{1c} на 0,7% при использовании инсулиновой помпы ($p < 0,00001$). Стоит отметить, что данное исследование продолжалось всего 6 мес.

Новое исследование P. Singh и соавт., результаты которого были представлены на конгрессе, включало всего 13 пациентов, однако оно стало наиболее длительным на сегодняшний день исследованием по изучению эффективности инсулиновых помп у людей с СД 2 типа. Все участники исследования имели одну или более проблем, связанных с инсулинотерапией: суточная доза инсулина > 200 ЕД, более четырех инъекций в день, значительная вариабельность гликемии или тяжелые гипогликемические состояния. После 5 лет лечения средний уровень HbA_{1c} снизился с 8,9 до 7,7% ($p = 0,0076$). У одного из пациентов снижение составило почти 4% — с 10,5 до 6,6%.

У 3 пациентов наблюдались незначительные эпизоды гипогликемии, не требовавшие госпитализации. Более серьезных нежелательных явлений отмечено не было.

Таким образом, исследование показало, что инсулиновая помпа помогает достичь и длительно удерживать контроль заболевания у пациентов с СД 2 типа, у которых не удается добиться контроля с помощью инсулинотерапии в режиме многократных инъекций.

«Искусственные β-клетки» превосходят инсулиновую помпу по эффективности контроля гликемии при использовании в домашних условиях

Следующим этапом в эволюции устройств для инсулинотерапии после инсулиновой помпы являются так называемые «искусственные β-клетки» — устройство, объединяющее инсулиновую

помпу и датчик уровня гликемии, связанные между собой по принципу закрытой петли. Это устройство автоматически корректирует дозу вводимого инсулина в зависимости от уровня глюкозы в крови, то есть он избавляет пациента от необходимости делать это самостоятельно.

Представленное на конгрессе исследование Leelarathna и соавт. показало, что у пациентов с СД 1 типа «искусственные β-клетки» обеспечивают большую эффективность лечения, нежели инсулиновая помпа, используемая совместно с системой непрерывного мониторинга гликемии (связь по типу открытой петли). В исследовании приняли участие 58 больных, из них 33 взрослых, которые использовали оба устройства круглосуточно, и 25 детей и подростков, которые применяли их только ночью. Каждый пациент использовал обе системы — по 12 недель каждую.

Это исследование можно назвать уникальным. Во-первых, оно стало самым продолжительным из проведенных на сегодня испытаний «искусственных β-клеток» и бионической поджелудочной железы. Во-вторых, это первое исследование, в котором пациенты использовали подобные устройства в домашних условиях без непосредственного наблюдения врача, без географических ограничений, без дистанционного мониторинга их уровня глюкозы в крови, без ограничений в питании или физической активности. Таким образом, исследование было максимально приближено к реальной жизни.

Согласно результатам этого исследования при использовании «искусственных β-клеток» показатели гликемии находились в пределах целевого диапазона на 11% дольше у взрослых и на 24,7% у детей и подростков по сравнению с группой инсулиновой помпы ($p < 0,001$ для обеих возрастных подгрупп).



Еще более сложной системой является бионическая поджелудочная железа, которая включает в себя также устройство для введения глюкагона с целью снижения риска гипогликемии. Но поскольку ее стоимость значительно выше, ожидается, что система с одним гормоном (инсулином), выйдет на рынок быстрее. К тому же приведенное выше исследование показало, что и моногормональная система характеризуется хорошими показателями эффективности и безопасности.

Кардиоваскулярный риск при СД у женщин выше, чем у мужчин

Два независимых исследования, результаты которых были представлены на конгрессе, показали, что у женщин с СД начиная со среднего возраста риск сердечно-сосудистых событий значительно выше по сравнению с мужчинами.

Seghier и соавт. включили в свой анализ более 3 млн человек в возрасте старше 16 лет и обнаружили, что у женщин с диабетом риск госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда выше, чем у мужчин (ОР 2,629 vs 1,963; $p < 0,05$). Подгрупповой анализ показал, что наибольшая разница наблюдается в возрасте 45–54 лет. В возрасте 55–64 лет женщины имели более высокий риск госпитализации по поводу ишемического инсульта (ОР 4,139 vs 3,044; $p < 0,05$) и застойной сердечной недостаточности (ОР 6,828 vs 4,109; $p < 0,05$).

Другой анализ, проведенный Dong и соавт., включивший 19 исследований и более 11 млн человек, показал более высокий риск острого коронарного синдрома у женщин с СД по сравнению с мужчинами — 2,46 vs 1,68 соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, женщины в период пери- и постменопаузы, когда утрачивается кардиопротективная функция

эстрогенов, требуют большего внимания с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых осложнений, чем мужчины. К сожалению, в реальной клинической практике приходится наблюдать обратную картину: женщины не получают должного внимания и адекватной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Возможно, это является одной из причин представленных выше различий.

Вспомогательные репродуктивные технологии повышают риск развития гестационного диабета

Такие неожиданные результаты представил на конгрессе E. Cosson. Проведенное им и коллегами исследование включило 18 305 женщин без диабета на момент начала беременности, у 608 из которых применялись вспомогательные репродуктивные технологии (ЭКО, ИКСИ, индукция овуляции). Было выявлено, что риск гестационного диабета у них был примерно на 30% выше по сравнению с женщинами, забеременевшими естественным путем (17,6 vs 14,2%, $p < 0,05$). При этом прогноз у таких женщин в случае развития гестационного диабета в отношении акушерских и перинатальных исходов (преэклампсия, макросомия, дистония плечиков) был сопоставим.

Причины повышения риска гестационного диабета при применении вспомогательных репродуктивных технологий пока остаются неясными. Возможно, причинами являются не сами вмешательства, а исходные особенности женщин, нуждавшихся в них, например, наличие ожирения, синдрома поликистозных яичников и т.д.

Однако независимо от того, какими механизмами опосредована эта связь, представленные результаты акцентируют внимание на том, что в тех странах и медицинских центрах, где скрининг на гестационный диабет является селективным, он обязательно должен включать женщин, забеременевших с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Контакт с пестицидами повышает риск развития СД 2 типа

Говоря о факторах риска СД 2 типа, обычно упоминают генетику и образ жизни. Однако определенную роль в его развитии могут играть и условия окружающей среды. Так, несколько новых исследований, представленных на конгрессе, показали наличие связи между риском развития СД 2 типа и контактом с пестицидами.

Kavvouna и соавт. представили результаты метаанализа, который включил 21 исследование с участием почти 70 тыс. человек и показал, что риск развития СД любого типа у лиц, подвергшихся воздействию пестицидов, на 61% выше, чем в общей популяции. Риск развития СД 2 типа был повышен на 64% ($p < 0,0001$). Наиболее опасным в этом отношении оказался ДДТ с ОР 1,95.

В другой работе (Chatzi et al.) была показана связь между воздействием пестицидов во время беременности и повышенным риском гестационного диабета.

Механизмы такой взаимосвязи еще предстоит выяснить.

СД 2 типа диагностирован у 3-летнего ребенка

Ни для кого не секрет, что в связи с ростом распространенности ожирения у детей и подростков СД 2 типа неуклонно «молодеет». Однако представленный на конгрессе случай заболевания у девочки трех с половиной лет шокировал многих участников. На сегодня это самый ранний из известных случаев СД 2 типа.

Речь идет о ребенке с морбидным ожирением (35 кг в возрасте 3 лет), у которого выявили высокий уровень глюкозы в плазме натощак (230 мг/дл) и повышение уровня HbA_{1c} до 7,2% при отсутствии аутоантител к антигенам островков Лангерганса и нормальном уровне С-пептида. Также были исключены другие возможные причины ожирения помимо алиментарного фактора. Все это позволило ее лечащему врачу, доктору Yafi, установить диагноз СД 2 типа.

Девочке был назначен метформин в жидкой лекарственной форме, изготовленной по индивидуальному заказу, а также рекомендована диета и повышение физической активности. Данные меры позволили не только существенно снизить вес и нормализовать показатели гликемии, но и достичь ремиссии диабета. После отмены сахароснижающей терапии показатели гликемии большой уже около года остаются в пределах нормы.

Некоторые участники дискуссии высказали предположение, что у девочки может быть не СД 2 типа, а генетически обусловленная форма диабета типа MODY, для подтверждения которой необходимо генетическое тестирование. Однако доктор Yafi назвал такое обследование у данной пациентки неоправданным из-за его высокой стоимости и отсутствия семейного анамнеза диабета. По его мнению, представленный клинический случай все же является СД 2 типа, что подтверждается эффективностью метформина и модификации образа жизни и достижением длительной ремиссии после снижения массы тела.

В любом случае этот клинический случай подчеркивает необходимость настороженности врачей в отношении раннего развития СД 2 типа и проведения скрининга у детей с морбидным ожирением.

Подготовила Наталья Мищенко

3v



Б.Н. Маньковский, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины,
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, кафедра диабетологии

Встреча экспертов по диабетической нейропатии в рамках конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета

В сентябре этого года состоялись два очень значимых научно-медицинских мероприятия — в городе Эльсинор (Дания) прошло юбилейное 25-е заседание рабочей группы по изучению диабетической нейропатии при Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (**Neurodiab**), а на следующий день после его окончания в Стокгольме (Швеция) состоялся 51-й Ежегодный конгресс Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (**EASD**), собравший, как всегда, большое количество врачей, научных работников, диабетологов, врачей смежных специальностей не только из европейских стран, но, по сути дела, со всего мира. Приятно отметить, что в рамках этого крупного конгресса прошла традиционная специальная встреча ведущих экспертов в области диабетической нейропатии, которая была организована компанией «Верваг Фарма» (Германия), имеющей давние и успешные традиции в создании эффективных препаратов для лечения этого осложнения сахарного диабета.

В заседании приняли участие врачи с многолетним опытом научной и клинической работы в этой области, опубликовавшие большое количество оригинальных исследований, научных обзоров, монографий и руководств, посвященных исследованию многих аспектов патогенеза, дифференциальной диагностики и лечению поражений различных отделов нервной системы при сахарном диабете. Так, в этой встрече участвовали профессора Тамаш Варконьи (Венгрия), Иоан Вересиу (Румыния), Ирина Гурьева (Россия), Дэн Зиглер (Германия), Питер Кемплер (Венгрия), Борис Маньковский (Украина), Винченца Спаллоне (Италия), Соломон Тесфайе (Великобритания), Оливер Шнель (Германия). Большинство из этих ученых хорошо известны и нашим врачам, поскольку они неоднократно участвовали в Образовательных курсах Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, проводимых в Украине, их статьи неоднократно печатались в наших медицинских изданиях, в том числе и на страницах нашего журнала «Диабет. Ожирение. Метаболический синдром».

Конечно, встреча специалистов такого уровня позволила детально обсудить современные подходы к диагностике и лечению поражения нервной системы у больных сахарным диабетом.

Прежде всего, участники заседания представили новую научную публикацию, подготовленную по итогам аналогичного заседания, прошедшего в 2014 году. Эта статья, «Нейропатия при хронических заболеваниях почек» (Neuropathy in chronic kidney disease), была недавно опубликована в авторитетном журнале «Diabetes, Stoffwechsel und Herz» (2015. — № 4. — р. 251-255), издающемся в Германии. В данной публикации подведен итог тщательного обсуждения вопросов поражения центрального и периферического отделов нервной системы при заболеваниях почек, в том числе и у больных сахарным диабетом, осложненным хронической диабетической болезнью почек. Следует подчеркнуть, что сложилась хорошая традиция публиковать результаты ежегодных встреч экспертов в виде научных статей в ведущих европейских научных журналах, что, естественно, характеризует высокий уровень дискуссий во время таких встреч.

Темой заседания в этот раз было подробное обсуждение целесообразности и эффективности назначения комбинированной терапии для лечения пациентов с диабетической нейропатией.

Большой обзор практически всех опубликованных к настоящему времени клинических исследований, в которых исследовалась безопасность и эффективность именно комбинированной терапии при лечении диабетической нейропатии, представил профессор из Университета города Сегед (Венгрия) Тамаш Варконьи. В дальнейшем все участники заседания высказали свою точку зрения и поделились опытом комбинированной терапии в лечении пациентов с сахарным диабетом.

Прежде всего отмечалось, что больные, страдающие сахарным диабетом, особенно лица пожилого и старческого возраста, с длительным течением болезни, — это больные, которые практически всегда должны получать комплексное лечение, направленное на нормализацию показателей гликемии, артериального давления, снижение содержания холестерина в крови и коррекцию других нарушений. Поэтому комбинированная терапия может и должна рассматриваться и для лечения осложнений сахарного диабета, особенно такого часто встречающегося и опасного, каковым, несомненно, является диабетическая нейропатия.

Как известно, препараты, применяемые для лечения больных с диабетической нейропатией, разделяются на симптоматические и патогенетические. К симптоматическим средствам относятся препараты, которые купируют болевой синдром, но не влияют на патогенез развития этого осложнения и, соответственно, не оказывают модифицирующего, замедляющего воздействия на течение диабетической нейропатии. К препаратам симптоматического ряда должны быть отнесены т.н. средства центрального действия, прежде всего противосудорожные препараты, трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата серотонина. Так, в нашей клинической практике для купирования болевого синдрома у больных с болевой формой диабетической нейропатии достаточно успешно используется препарат габапентин.

К патогенетическим препаратам относятся средства, воздействующие на ряд звеньев патогенеза развития и прогрессирования диабетической нейропатии, в частности уменьшающие выраженность оксидативного стресса. В настоящее время эта группа препаратов включает альфа-липоевую кислоту, бенфотиамин, актовегин. Именно для этих препаратов имеется достаточно убедительная доказательная база, свидетельствующая о безопасности и эффективности этих лекарственных средств в лечении пациентов с диабетической нейропатией, полученная при проведении крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных с позиций доказательной медицины. В этих исследованиях было показано, что указанные патогенетические препараты оказывают позитивное воздействие не только на симптомы нейропатического дефицита, замедляют прогрессирование нейропатии.

В ходе проведенной дискуссии участники заседания согласились со следующим алгоритмом назначения комплексной комбинированной терапии у больных с диабетической нейропатией. Пациентам,

у которых имеется болевая форма нейропатии, целесообразно назначение не только препаратов симптоматического действия, но и одновременное назначение патогенетических препаратов. При этом будет достигаться, с одной стороны, купирование болевого синдрома (за счет действия симптоматических препаратов и частично за счет воздействия патогенетических средств) и, с другой стороны, будет замедляться или даже предотвращаться прогрессирование нейропатии (за счет назначения адекватных доз патогенетических препаратов в течение достаточного периода времени). Вместе с тем больным, у которых отмечается безболевого форма диабетической нейропатии с выраженным нейропатическим дефицитом оправданно назначение только патогенетических препаратов. При этом также возможно одновременное назначение комбинации этих патогенетических средств (например, альфа-липоевой кислоты с бенфотиамином или другой комбинации).

Конечно, как подчеркивалось во время дискуссии на заседании экспертов, многие вопросы оптимальной комбинированной терапии больных с диабетической нейропатией подлежат дальнейшему углубленному изучению. Например, на сегодняшний день неясно, имеет ли смысл комбинировать симптоматические препараты с различными



Б.Н. Маньковский

точками фармакологического воздействия. Так, в достаточно крупном исследовании COMBO-ЭК, проведенном под руководством одного из участников заседания профессора Соломона Тесфайе, комбинация препаратов прегабалина и дулоксетина не оказалась более эффективной в плане купирования болевого синдрома у пациентов с диабетической нейропатией по сравнению с назначением каждого из этих препаратов отдельно.

По результатам заседания экспертов будет подготовлена статья, в которой будут отражены взгляды и выступления участников и которая будет направлена для публикации в авторитетный научный журнал.

В заключение все принявшие участие в заседании ведущие европейские эксперты в области диабетической нейропатии выразили искреннюю благодарность руководителям и представителям компании «Верваг Фарма» за организацию столь интересной и плодотворной встречи и дискуссии.

Диабет. Ожирение.
Метаболический синдром, № 5, 2015 г.

МІЛЬГАМА® ін'єкції, таблетки

Якість. Досвід. Визнання.

- **Стійка комбінація і стабільність вітамінів групи В в 1 ампулі¹**
- **Жиророзчинний бенфотіамін у складі Мільгами таблеток²**
- **Курс терапії: 10 ампул, потім 1-3 таблетки/добу не менше 1 міс.³**

1. Зайченко А.В. «Фармацевтическое обоснование комбинации действующих и вспомогательных веществ в составе препарата Мильгамма® ампулы». МНЖ, №1/2015
2. Инструкция по медицинскому применению Мильгами таблетки
3. Свиридова Н.К., Баранов А.В. «Лечение невропатической боли при радикулопатии». МЗЖ, №5/2014
Мильгамма® ампулы № 10 (0,9049/01) від 05.07.2013 до 05.07.2018
Склад: 100 мг тіаміну гідрохлориду, 100 мг піридоксину, 1000 мг ціанокобаламіну, 20 мг лідокаїну. Показання: Неврологічні захворювання різного походження: неврити, невралгії, поліневропатії (диабетична, алкогольна), кортикальний синдром, дифузійний неврит, ураження периферичного нерва. Спосіб застосування: По 2 мл, тією ж інтравенною чи інтравенною, 1 раз на добу в період загострення, потім 2 мл 2-3 рази на тиждень. Курс лікування триває не менше 1 місяця. Побічні ефекти: Доготівка застосування (понад 6-12 місяців) у дозах понад 50 мг вітаміну В6 щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, нудоти, запаморочення, головного болю. З боку травного тракту: запаморочення, порушення смаку, утомлюваність, набір ваги (каше), підвищена пітливість. З боку шкіри: свербіж, кропив'янка, вульво вагініти, еквівалентні реакції гіперчутливості шкіри висипання, порушення дихання, анафілактичний шок, набір ваги (каше), підвищена пітливість. З боку серцево-судинної системи: тахікардія, з боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок, анафілаксія; кропив'янка. З боку шкіри: свербіж, висипання, набір ваги (каше). Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними робітниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання. Представництво компанії «Верваг Фарма ТіаХ Тіа. КГ, Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярська, 62, e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua www.woerwagpharma.kiev.ua



НОВІ ГРАНІ в терапії ЦД 2 типу

Розширення можливостей
застосування у пацієнтів
із супутніми:

- стабільною ХСН¹
- ХХН (I, II та IIIA)¹

Глюкофаж

- Ефективний контроль
рівня глюкози крові²
- Доведене зниження ризику
серцево-судинних
ускладнень
і смертності³



Глюкофаж

- Ефективний контроль глікемії
при одноразовому
застосуванні на добу⁴
- Низький ризик
розвитку
диспепсії^{5, 6}



Коротка інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR. Діюча речовина: metformin hydrochloride. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки пролонгованої дії. Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. Фармакологічні властивості. Метформін знижує гіперглікемію, не призводить до гіпоглікемії. Метформін діє 3 шляхами: призводить до зниження вироблення глюкози у печінці за рахунок інгібування глюконеогенезу та глікогенолізу; поліпшує захоплення та утилізацію периферичної глюкози у м'язах за рахунок підвищення чутливості до інсуліну; затримує всмоктування глюкози у кишківнику. Показання. Цукровий діабет 2 типу (інсулінонезалежний) при неефективності дієтотерапії та фізичних навантажень (особливо у хворих з надмірною масою тіла), як монотерапія або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном у дорослих або дітей більше 10 років. Побічні реакції. Нудота, блювання, діарея, біль у животі, погіршення апетиту, порушення смаку, лактацидоз. Категорія відпуску: за рецептом. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03, №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. Виробник: Мерк Санте с.а.с., Франція; Мерк, СЛ, Іспанія; Мерк КгаА, Німеччина. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. 2. Garber AJ. et al. Am J Med 1997;103(6):6491–7. 3. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 4. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 5. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 6. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR. ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Метформин в лечении СД 2 типа: особенности применения у пациентов с сопутствующей патологией

Сахарный диабет (СД) входит в тройку заболеваний, наиболее часто приводящих к инвалидизации населения и преждевременной смертности (после атеросклероза и рака). По данным ВОЗ, диабет увеличивает смертность в 2-3 раза и существенно сокращает продолжительность жизни. В Украине, по состоянию на 2014 год, количество пациентов с СД достигло почти 1,2 млн человек.

В связи с длительным бессимптомным периодом заболевания и отсутствием эффективных программ скрининга у значительного количества больных уже на этапе диагностики СД имеется целый ряд осложнений и ассоциированных с диабетом сопутствующих заболеваний, что требует от врача более взвешенного подхода к составлению плана лечения.

Вопросы ведения пациентов с СД 2 типа и сочетанной патологией, а также особенности применения у них препарата первой линии – метформина – обсуждались в рамках круглого стола с участием ведущих экспертов Украины в области эндокринологии, кардиологии и нефрологии.



Главный внештатный специалист МЗ Украины по эндокринологии, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика (г. Киев), член-корреспондент

НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский отметил основные свойства метформина и его ведущее место в современных схемах лечения СД 2 типа.

Профессор подчеркнул, что, согласно международным и национальным рекомендациям, метформин является препаратом первой линии в лечении СД 2 типа, если нет противопоказаний к его применению. По мере прогрессирования заболевания к нему добавляются другие сахароснижающие средства. Прием метформина рекомендуется продолжать даже при назначении инсулинотерапии, поскольку препарат уменьшает инсулинорезистентность и, тем самым, позволяет сократить дозу инсулина.

Эффективность и профиль безопасности метформина хорошо изучены в многочисленных клинических исследованиях. Оригинальный препарат метформина Глюкофаж использовался в широкомасштабном клиническом исследовании UKPDS (1977-1997), в котором показал не только высокую сахароснижающую эффективность, но и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности в отличие от производных сульфонилмочевины и инсулина. С целью подтверждения этих данных в 2015 г. было начато широкомасштабное исследование GLINT (Glucose Lowering in Nondiabetic Hyperglycaemia Trial). В нем примут участие пациенты в возрасте 40 лет и старше с повышенным риском развития СД 2 типа (уровень HbA1c выше нормальных значений, однако недостаточно высоких, чтобы поставить диагноз сахарного диабета) и 10-летним кардиоваскулярным риском не менее 20%. Около 12000 участников будут рандомизированы на две группы: одна будет принимать метформин, вторая – плацебо. Первичными кардиоваскулярными точками выбраны сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт, вторичными – смертность от всех причин, новые случаи рака, впервые выявленный диабет. Исследование GLINT завершится в 2022 г. Ожидается, что его результаты подтвердят эффективность метформина в снижении риска развития СД 2 типа, сердечно-сосудистых осложнений и рака.

Профессор также отметил высокую сахароснижающую эффективность Глюкофажа, по которой он превосходит большинство препаратов для лечения СД 2 типа (снижение HbA1c в среднем на 1,5-2%). При этом метформин характеризуется низким риском развития гипогликемии, оказывает нейтральное влияние на массу тела или способствует ее снижению, имеет положительное влияние на липидный профиль.

Заслуживает внимания и тот факт, что эффективность метформина доказана и в профилактике СД 2 типа, хотя на сегодня преддиабет не является официальным показанием к его применению. Продолжают изучаться дополнительные плейотропные эффекты метформина – гиполипидемические, онкопротекторные и другие.

Что касается безопасности терапии, то риск развития лактацидоза, которого ранее опасались врачи при назначении метформина, в действительности сопоставим с плацебо при условии, что препарат применяется с учетом противопоказаний. Риск этого осложнения повышен только при тяжелой почечной, сердечной или дыхательной недостаточности и алкоголизме.

Помимо противопоказаний препятствием к назначению метформина могут быть гастроинтестинальные побочные эффекты. Минимизировать риск их развития и выраженность помогает применение лекарственной формы метформина с пролонгированным высвобождением (Глюкофаж XR), которая была разработана в 2010 г. Таблетки Глюкофаж XR имеют двухслойную гелевую структуру, которая защищена патентом до 2019 г. Такая структура позволяет принимать препарат 1 раз в сутки и снизить риск диспепсии в 2 раза, что увеличивает приверженность пациентов к проводимой терапии.



Можно ли применять метформин у пациентов с кардиоваскулярной патологией и особенно сердечной недостаточностью? На этот вопрос ответила ведущий научный сотрудник отделения симптоматических артериальных гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук Анна Дмитриевна Радченко.

Докладчик отметила высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний и кардиоваскулярной смертности у больных СД, для снижения которых у пациентов с СД 2 типа одной только нормализации уровня глюкозы крови

недостаточно. Лечение таких больных должно быть комплексным и включать антигипертензивные, гиполипидемические, антиагрегантные и антидиабетические средства.

Влияние сахароснижающей терапии на сердечно-сосудистые исходы изучалось во многих крупных контролируемых клинических исследованиях, которые показали, что большинство препаратов для лечения СД 2 типа не оказывают значимого влияния на частоту развития макрососудистых осложнений, а некоторые и вовсе повышают ее. Таким образом перед врачами сегодня стоит задача выбирать те сахароснижающие средства, которые, как минимум, не увеличивают кардиоваскулярный риск.

Метформин является тем препаратом, который показал способность уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений. Так, к окончанию основного этапа исследования UKPDS в группе метформина риск инфаркта миокарда был ниже на 39%, а коронарной смерти на 50% по сравнению с группой контроля.

Положительное влияние метформина на кардиоваскулярные исходы опосредовано не только снижением уровня глюкозы крови, но и другими его эффектами. Так, например, метформин снижает инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, что уменьшает кардиоваскулярный риск, обусловленный метаболическим синдромом. Известно, что метформин стабилизирует или снижает массу тела, а уменьшение висцерального жира способствует повышению чувствительности к инсулину. Установлено и положительное влияние метформина на липидный профиль – снижение уровня триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, небольшое повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. Метформин не влияет на артериальное давление (АД) или, по некоторым данным, незначительно снижает его. Противовоспалительные и антиоксидантные свойства метформина способствуют угнетению атерогенеза. Также, метформин снижает уровень тромбогенных факторов и, соответственно, способствует уменьшению риска тромбоэмболических осложнений (Н.И. Горбенко, М.Ю. Горшунская, 2005).

Таким образом, метформин целесообразно применять у пациентов с СД 2 типа, в том числе и при сопутствующей кардиоваскулярной патологии. Однако отдельного внимания требуют пациенты с сердечной недостаточностью (СН), которая, с одной стороны, часто встречается у больных СД и, с другой стороны, значительно

осложняет течение диабета, поскольку, как показали некоторые исследования, жесткий контроль гликемии увеличивает риск неблагоприятных исходов при СН. Таким пациентам следует назначать препараты с минимальным риском гипогликемии и избегать применения сахароснижающих средств, которые усугубляют течение СН (розиглитазон, некоторые ингибиторы дипептидилпептидазы-4).

Долгое время СН была противопоказанием к применению метформина из-за возможного развития лактоацидоза, однако в последние годы это положение было пересмотрено, поскольку в ряде клинических исследований метформин увеличивал показатели выживаемости у пациентов с СН, снижал риск развития новых случаев СН и сердечно-сосудистую смертность. Так, в исследовании M.R. MacDonald et al. (2010) метформин обеспечил сокращение риска смерти у пациентов с СН на 35%, превзойдя по этому показателю бета-адреноблокаторы. По результатам недавнего мета-анализа D.T. Eurich et al. (2015) было установлено, что терапия метформином у пациентов с СН приводила к снижению на 15% частоты госпитализаций и на 14% общей смертности.

В итоге, согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологии, метформин противопоказан только пациентам с декомпенсированной СН или тем, у которых помимо этого есть тяжелая почечная или печеночная недостаточность. По мнению экспертов Агентства по контролю качества продуктов питания и лекарств (FDA) США, риск лактацидоза повышен не у всех пациентов с СН, а только при декомпенсированной СН, особенно, при нестабильном или остром состоянии пациента, когда высок риск гипоперфузии и развития гипоксии. Пациентам с СД 2 типа и стабильной хронической сердечной недостаточностью можно назначать метформин (согласно инструкции, утвержденной в августе 2015 г. в Украине для оригинального препарата метформина Глюкофаж).

Также Анна Дмитриевна Радченко рассказала об основных принципах коррекции других факторов сердечно-сосудистого риска при СД. Докладчик подчеркнула, что согласно результатам клинических исследований, именно антигипертензивная, а не сахароснижающая, терапия вносит наибольший вклад в снижение риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД 2 типа. Для контроля АД у этой категории пациентов требуется, как правило, комбинированная терапия с обязательным (при отсутствии противопоказаний) включением в схему лечения ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (особенно при наличии макроальбуминурии). Перспективным является применение нового и, согласно данным имеющихся исследований, самого эффективного в снижении АД блокатора рецепторов ангиотензина II азилсартана (Эдарби). Помимо блокаторов ренин-ангиотензиновой системы схема антигипертензивной терапии может включать диуретики, назначение

Продолжение на стр. 20.

Метформин в лечении СД 2 типа: особенности применения у пациентов с сопутствующей патологией

Продолжение. Начало на стр. 19.

которых корректируется в зависимости от скорости клубочковой фильтрации, бета-адреноблокаторы (преимущественно показанные для лечения СН с более благоприятным гликемическим профилем), антагонисты кальция (преимущественно недигидропиридиновые, которые могут уменьшать микроальбуминурию). Целевой уровень АД у пациентов с СД отличается в разных руководствах — менее 140/80–90 мм рт.ст. или менее 130/80 мм рт.ст. Преимущество более жесткого контроля АД не доказаны, однако у молодых пациентов без серьезной сопутствующей патологии желательнее достигать более низких показателей.

Не менее важную роль в снижении кардиоваскулярного риска играет гипопиридемическая терапия. С целью коррекции дислипидемии пациентам с СД обязательно назначают статины. Также, согласно современным рекомендациям, их использование показано лицам с СД даже без нарушений липидного обмена при очень высоком кардиоваскулярном риске, который определяется наличием сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе или возрастом старше 40 лет в сочетании с другими факторами риска (семейный анамнез, артериальная гипертензия, курение, альбуминурия). Комбинация статинов с фибратами, как и назначение фибратов в монотерапии, при СД не целесообразно, за исключением случаев, когда у пациентов наблюдается высокий уровень триглицеридов.

Антитромбоцитарная терапия, прежде всего назначение ацетилсалициловой кислоты (Кардиомагнил), также показана для первичной профилактики при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске (в частности больным СД мужчинам старше 50 лет и женщинам старше 60 лет при наличии хотя бы одного фактора кардиоваскулярного риска) и обязательно для вторичной профилактики после перенесенных сердечно-сосудистых катастроф.



Заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Дмитрий Дмитриевич Иванов рассказал об особенностях применения метформина у пациентов с нарушением функции почек.

Профессор акцентировал внимание на том, что примерно в половине случаев причиной хронической болезни почек является СД, а нарушение функции почек у больных диабетом в свою очередь повышает риск сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом функция почек у больных СД должна быть в фокусе внимания не только нефрологов, но также эндокринологов и кардиологов.

Надежный контроль гликемии позволяет снизить риск развития микро-сосудистых осложнений, включая диабетическую нефропатию, однако наиболее важную роль в замедлении или предотвращении прогрессирования уже имеющейся диабетической болезни почек играет именно контроль АД.

Основу антигипертензивной терапии у больных СД и хронической болезнью почек должны составлять препараты с ренопротекторным эффектом — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина. К ним при необходимости добавляют другие препараты для лечения артериальной гипертензии — моксонидин, лерканидипин, торасемид и другие.

Сахароснижающая терапия при заболевании почек имеет свои особенности. По мере ухудшения функции почек дозу большинства препаратов необходимо корректировать (за исключением пиоглитазона, гликвидона, линаглиптина), а некоторые на поздних стадиях хронической болезни почек и вовсе противопоказаны.

Метформин может успешно и безопасно применяться у пациентов с нарушениями функции почек (за исключением тяжелой почечной недостаточности), однако необходимо мониторировать функцию почек и корректировать дозу в зависимости от уровня клиренса креатинина.

Согласно новым рекомендациям Европейской ассоциации нефрологов, метформин можно применять даже у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации 30–45 мл/мин/1,73 м², снизив дозу до 500 мг. Что касается украинских реалий, то в 2015 г. для оригинального препарата метформина Глюкофаж была зарегистрирована новая инструкция, согласно которой разрешено его применение у пациентов с СД 2 типа и умеренной хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина > 45 мл/мин):

- более 60 мл/мин/1,73 м² — метформин применяется без ограничений;
- 45–60 мл/мин/1,73 м² — дозу необходимо снизить до 1000 мг/сут;
- менее 45 мл/мин/1,73 м² — метформин не рекомендуется применять.

Подводя итоги выступлений экспертов, можно сделать следующие выводы:

- исходя из имеющихся сегодня доказательств, метформин снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и поэтому является препаратом первого выбора для лечения СД 2 типа при отсутствии противопоказаний к его назначению.
- применение Глюкофажа разрешено при стабильной хронической сердечной недостаточности за исключением тяжелой, острой, декомпенсированной СН.
- применение Глюкофажа разрешено при хронической почечной недостаточности, за исключением тяжелой (клиренс креатинина менее 45 мл/мин/1,73 м²). При умеренной хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина 59–45 мл/мин/1,73 м²) дозу метформина необходимо корректировать.

Подготовила **Наталья Мищенко**
UA/DIAB/1115/0006



Репродуктивное здоров'я молоді: ендокринологічні аспекти

Ендокринна система відіграє дуже важливу роль у формуванні репродуктивного здоров'я, а ендокринні розлади, у свою чергу, часто призводять до порушень статевого розвитку, безпліддя, несприятливих акушерських та неонатальних наслідків. Цю цікаву тему було розглянуто на науково-практичній конференції «Актуальні питання репродуктивного здоров'я молоді. Ендокринологічні аспекти», присвяченій 100-річчю з дня народження професора Раїси Іванівни Малихіної. Конференція об'єднала лікарів різних спеціальностей: акушерів-гінекологів, ендокринологів, дитячих гінекологів, генетиків, нутриціологів. Ми пропонуємо читачам короткий огляд деяких доповідей з цієї конференції, що можуть бути найбільш цікавими для ендокринологів.



Керівник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор Олена Василівна Большова розповіла про сучасні підходи до діагностики та лікування затримки

статевого розвитку (ЗСР) та передчасного статевого дозрівання (ПСД).

Професор зазначила, що про ЗСР свідчить відсутність статевих ознак попри паспортний вік дитини, що більший на 2,5 стандартних відхилення (SD) за середній вік початку пубертату в цій популяції. Про ЗСР зазвичай говорять, якщо у віці 13–14 років у хлопчиків об'єм яєчок менше 4 мл, а у дівчаток відсутні телархе (розвиток молочних залоз). ЗСР зустрічається з частотою 2–14% та у 80% випадків супроводжується затримкою росту.

Найчастіше ЗСР має спадковий характер (70–80% випадків). Серед інших причин ЗСР слід назвати патологію вагітності та пологів у матері, хронічні захворювання (гепатит, панкреатит, целиакія, хвороба Крона, муковісцидоз, хвороба Іценка-Кушинга, соматотропна недостатність, інфекції тощо), тривале лікування кортикостероїдами, екзогенно-конституційне ожиріння, несприятливі соціальні умови, недостатнє харчування, нервову анорексію, стрес, надмірні фізичні навантаження, підвищений вміст важких металів у воді та продуктах харчування.

З метою підтвердження наявності ЗСР та виявлення її причини збирають сімейний анамнез, проводять детальне клінічне обстеження з особливою увагою на аускологічні показники (зріст, маса тіла тощо), визначення кісткового віку, лабораторні дослідження. Необхідним є визначення концентрації гонадотропінів (фолікулоstimулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів), пролактину, тиреотропного гормону (ТТГ), тиреоїдних гормонів, дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С), гормону росту, інсуліноподібного фактора росту, статевих стероїдів (тестостерону, естрадіолу). Важливу роль відіграє проведення діагностичних проб із хоріонічним гонадотропіном, клоніфеном. З метою виключення хромосомних аномалій у дівчаток із затримкою росту на фоні ЗСР і у хлопчиків зі зниженим об'ємом яєчок та підвищеним рівнем гонадотропінів проводять каріотипування. Допоміжну роль відіграють методи візуалізації, зокрема магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Основним завданням лікування ЗСР слід вважати досягнення ендокринного статусу, що максимально відповідає нормальному статевому розвитку. Для індукції пубертату у дівчаток використовують трансдермальне введення естрогенів, у хлопчиків — тестостерон з коротким

строком дії з подальшим переходом на андрогени тривалої дії.

ПСД називають появу деяких або всіх статевих ознак у дівчаток до 8 років та у хлопчиків до 9 років. Значно частіше зустрічається у дівчаток (10:1). ПСД може бути істинним (церебральним, зумовленим передчасною активацією секреції гонадотропін-рилізінг-гормона (ГнРГ) гіпоталамусом) та хибним (периферичним, зумовленим стероїдсекретуючою пухлиною статевих, надниркових залоз, вродженою дисфункцією кори надниркових залоз).

Діагностика ПСД включає: з'ясування сімейного анамнезу, клінічний огляд з особливою увагою на аускологічні показники та неврологічну симптоматику, визначення кісткового віку, співвідношення ЛГ/ФСГ, пролактину, ТТГ, тиреоїдних гормонів, ДГЕА-С, гормону росту, 17-гідроксипрогестерону (17-ОП), статевих стероїдів, ультразвукове дослідження (УЗД) внутрішніх статевих органів, МРТ. Проба з триптореліном (синтетичним аналогом ГнРГ) дозволяє диференціювати центральне та периферичне ПСД.

Трипторелін використовують і для лікування центрального ПСД. Цей препарат виключає процес статевого дозрівання шляхом пригнічення секреції ЛГ та ФСГ і, відповідно, статевих стероїдів. Трипторелін показаний за таких умов:

- підтвердження гонадотропінзалежної (центральної) форми захворювання;
- швидке прогресування симптомів (кістковий вік на 2 та більше років перевищує номінальний, пришвидшення росту більше ніж на 2SD за минулий рік);
- менархе у дівчаток до 7 років та об'єм яєчок більше 8 мл у хлопчиків до 8 років.

Цільовий рівень ЛГ при лікуванні триптореліном — менше 3 Од/л. Закінчують лікування в 11 років.

Доцент кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Олександр Максимович Приступок розповів про вроджену дисфункцію кори надниркових залоз (ВДКН), що є однією з причин порушень репродуктивної здатності жінок.



Він нагадав, що ВДКН є генетично зумовленим захворюванням з аутосомно-рецесивним шляхом успадкування, що розвивається внаслідок порушень гідроксилування стероїдів у циклі продукції гормонів надниркових залоз (кортизолу,

альдостерону) з утворенням надлишку андрогенів. На сьогодні зареєстровано понад 180 мутацій гена CYP21A2, які можуть спричинити виникнення цього синдрому.

Класична форма ВДКН зазвичай маніфестує одразу після народження симптомами втрати солі та/чи порушеннями статевого

диференціювання (гермафродитизм у дівчаток або передчасним статевим розвитком у хлопчиків). Ця форма ВДКН виникає при делеції гена з повною втратою ферментативної активності 21-гідроксилази, 3β-гідроксистероїддегідрогенази чи рідше — інших ферментів, що задіяні у секреції гормонів надниркових залоз.

Пізня (некласична, атипова) форма ВДКН виникає у разі зниження ферментативної активності на 50-80%. Клінічні прояви атипової форми ВДКН з'являються під час пубертату або у репродуктивному віці, часто після стресових ситуацій.

Внаслідок надлишку андрогенів спотворюється природний хід пубертату. Зокрема, першим проявом пубертату стає аденоархе (статеве оволодіння) замість телархе. Завдяки анаболічному впливу андрогенів прискорюється ріст дівчини, але він досить швидко припиняється через окостеніння зон росту. Зовнішність дівчини втрачає характерні для жінки риси. Для дівчат з ВДКН характерні короткі ноги, вузький таз, широкі плечі. У жінок репродуктивного віку спостерігаються дисменорея, безпліддя, гірсутизм, вугровий висип. У таких пацієнток часто зустрічаються ожиріння, артеріальна гіпертензія, зниження толерантності до вуглеводів, полікістоз яєчників.

Безпліддя у жінок з атиповою формою ВДКН зумовлено кількома факторами:

- гіперандрогенія;
- підвищення вмісту прогестерону у крові, що призводить до дисменореї та ущільнення цервікального слизу, внаслідок чого утруднюється його penetрація сперматозоїдами;

- високий рівень 17-оксипрогестерону у фолікулярну фазу циклу, що пригнічує здатність ендометрія до імплантації заплідненої яйцеклітини (навіть у разі настання вагітності половина з них завершується самовільними викиднями).

Діагностика некласичної форми ВДКН включає збір анамнезу, клінічний огляд, УЗД надниркових залоз та яєчників, визначення рівня кортизолу, адренокортикотропного гормону, андрогенів, 17-ОП, концентрація якого зростає внаслідок блокування його перетворення на кортизол. Визначення 17-ОП рекомендовано здійснювати у зразках венозної крові, взятій в проміжку від 7.30 до 8.00 години ранку, що сприяє підвищенню діагностичної цінності дослідження.

Диференціювати пізню форму ВДКН слід із низкою патологічних станів, що характеризуються порушенням менструального циклу та здатності до запліднення, — синдромом гіперпролактинемії, гіпотиреозом, синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) тощо.

Зокрема, синдром гіперпролактинемії при підвищенні рівня пролактину на 60% і більше від норми викликає дисменорею, а більше ніж на 140% — аменорею, спричиняє недостатність лютеїнової фази менструального циклу та ановуляцію. Визначається рівнем пролактину у крові.

Дисменорея та безпліддя розвиваються при гіпотиреозі, діагноз якого підтверджується понаднормовим збільшенням концентрації ТТГ в крові.

Для СПКЯ характерним є зростання співвідношення ЛГ/ФСГ, підвищення рівня антимюллерового гормону, концентрація якого відображає збільшення кількості антральних фолікулів у яєчнику. Діагноз уточнюється шляхом проведення УЗД яєчників.

Лікування некласичної форми ВДКН здійснюється дексаметазоном у добовій дозі 0,5 мг щоденно на ніч.

Доктор медичних наук, професор Наталя Борисівна Зелінська (ДУ «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України») присвятила доповідь синдрому гіперандрогенії (ГА) у дівчаток, приділивши особливу увагу СПКЯ.

Професор нагадала, що клінічні прояви ГА у дівчаток включають гірсутизм, вугровий висип, жирну себорею, ізолюване



пубархе (оволосіння лобка) в препубертаті, маскулінізацію фігури, гіпоплазію молочних залоз, порушення оваріально-менструального циклу, алопецію, барифонію, гіпертрофію та вірилізацію клітора.

ГА може бути істинною (підвищення секреції андрогенів), рецепторною (підвищення активності 5α-редуктази в шкірі), транспортною (зниження продукції глобуліну, який зв'язує статеві стероїди) та ятрогенною.

Найбільш частою причиною ГА є СПКЯ (80% випадків) та ідіопатичний гірсутизм (15% випадків). Значно рідше ГА зумовлена пізнім початком ВДКН з дефіцитом 21-гідроксилази (5% випадків). Менше 1% випадків ГА припадає на класичну ВДКН, андроген-продукуючі пухлини яєчників та надниркових залоз, гіпертекоз яєчників (варіант СПКЯ) та інші ендокринні захворювання (гіперпролактинемія, синдром Кушинга, дефект метаболізму кортизолу, акромегалія).

СПКЯ зовні проявляється гірсутизмом, акне та андрогенною алопецією. При цьому захворюванні підвищується рівень як вільного, так і зв'язаного тестостерону крові. Одним із характерних симптомів СПКЯ є оліго- або ановуляція. Ановуляція може проявлятися у вигляді частих кровотеч з інтервалом менше 21 дня або ж навпаки — рідкими кровотечами з інтервалом, що перевищує 35 днів. Проте кровотеча може бути ановуляторною і при інтервалі 25-35 днів. Якщо інтервали кровотеч нагадують нормальну овуляцію, для діагностики ановуляції визначають рівень прогестерону в середині лютеїнової фази.

Діагностика СПКЯ у підлітковому віці становить певні труднощі. По-перше, нормальна фізіологія підлітка може імітувати ознаки СПКЯ, що нерідко призводить до діагностичних помилок. Олігоменорея зустрічається після настання менархе у дівчат з нормальним пубертатом, отже, вона не є специфічною для підлітків із СПКЯ. Ановуляторні цикли можуть бути у 85% менструальних циклів протягом першого року після менархе, у 59% протягом третього року і 25% — до 6 років. Вони пов'язані з більш високими рівнями в сироватці крові андрогенів та ЛГ. Доцільно розцінювати наявність постійної олігоменореї або аменореї як ранній симптом СПКЯ, якщо вона зберігається через 2-3 роки після менархе.

По-друге, акне є частим станом у здорових підлітків, тому не має використовуватись ізолювано для свідчення на користь ГА та СПКЯ.

По-третє, гірсутизм може розвиватись повільно та бути менш вираженим, ніж у дорослих, тому шкала оцінки гірсутизму Femman-Gallwey у підлітків має менший рівень точності. СПКЯ — найчастіша причина гірсутизму, але наявність гірсутизму не завжди передбачає овуляторну дисфункцію. Необхідно також пам'ятати, що різка поява та швидке прогресування гірсутизму зустрічається при синдромі Ішенка-Кушинга, пухлинах надниркових залоз, пухлинах яєчників, вродженій дисфункції кори надниркових залоз.

По-четверте, немає чітко визначених нормальних граничних рівнів андрогенів у підлітків. До того ж відомо, що ожиріння посилює гіперандрогенію і значна частина дівчаток з ожирінням без СПКЯ мають підвищений рівень андрогенів у пубертатний період.

По-п'яте, Роттердамські ультрасонографічні критерії СПКЯ не підтверджені для підлітків. Мультифолікулярні яєчники вважаються характерною ознакою нормально-го пубертату, їх іноді складно відрізнити від полікістозних яєчників. Морфологічно ознаки СПКЯ можуть виявлятися у 20-35% дівчат із нормальним менструальним циклом. Водночас є хворі з СПКЯ без характерних морфологічних ознак при УЗД.



Терапія першої лінії СПКЯ за наявності надмірної маси тіла/ожиріння полягає у зміні способу життя з обмеженням калорійності харчування та введенням у розклад занять фізичними вправами. За наявності метаболічного синдрому чи порушення толерантності до глюкози рекомендується призначення метформіну. Початок призначення гормональних контрацептивів у ранньому підлітковому віці є спірним питанням, оскільки існує мало доказів, аби включити їх до рекомендацій. Можливе їх призначення до менархе у дівчат, у яких є клінічні та біохімічні докази ГА з наявністю передчасного пубертату. У випадку аменореї та підозри на СПКЯ після виключення інших причин первинної аменореї використання гормональних контрацептивів можна розглянути у пацієнток з доведеною ГА, які досягли статевої зрілості до 4-5-ї стадії за Таннером, коли менархе вже мало відбутися.

Оптимальну тривалість лікування метформіном та гормональними контрацептивами не визначено.



Доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського державного медичного університету Вікторія Федорівна Нагорна розповіла про роль ГА як причини безпліддя та невиношування вагітності й висвітлила основні

підходи до ведення таких пацієнток.

Доповідач зазначила, що ГА є причиною 60-74% випадків ендокринного безпліддя та 32% — невиношування вагітності. При цьому ГА надниркового генезу (ВДКН, класична та атипова форма) є причиною 30% випадків невиношування вагітності, а ГА яєчничкового генезу (СПКЯ) — 12%. Проте найбільш часто (58% випадків невиношування) зустрічається змішана форма ГА (причиною такої ГА, як правило, є стрес) (В.М. Сидельникова та співавт., 2010).

Для виявлення надниркової ГА слід визначати рівні ДГЕА, ДГЕА-С, 17-ОП. У разі підозри на яєчникову ГА діагностичний пошук слід розпочинати з визначення рівня тестостерону (загального та вільного).

Важливу роль у діагностиці відіграє УЗД. Склерополікістозні яєчники (великі за розміром, зі склерозованою білковою оболонкою, атрезованими фолікулами під капсулою) характерні для яєчничкової форми ГА; мультикістозні (дещо збільшені, без склерозованої білкової оболонки, без збільшення стромы) — для надниркової ГА.

Прегравідарна підготовка у разі надниркової ГА включає призначення дексаметазону в дозі від 0,125 до 0,5 мг/добу чи преднізолону в дозі 5-20 мг/добу (під контролем рівня 17-кетостероїдів (17-КС) у сечі або 17-ОП і ДГЕА в крові), полівітамінів та фолієвої кислоти. Інколи вагітність настає

навіть після проведення дексаметазонової проби. У разі відсутності вагітності протягом 2-3 циклів до дексаметазону додають кломіфен у дозі 50 мг/добу з 5-го до 9-го дня циклу. Альтернативою глюкокортикоїдам є призначення комбінованих пероральних контрацептивів (КОК) з антиандрогенним ефектом з 5-го до 25-го дня циклу впродовж 2-3 циклів. Дексаметазон додається до КОК з третього циклу.

Підготовка до вагітності при яєчничковій формі ГА (СПКЯ) полягає насамперед у нормалізації маси тіла за допомогою редуційної дієти та призначенні метформіну. Для корекції гормональних порушень застосовують дидрогестерон по 10 мг двічі на добу з 14-го до 25-го дня циклу протягом 2-3 циклів, КОК з антиандрогенним ефектом. З метою стимуляції овуляції рекомендовано застосовувати кломіфен у дозі 100-150 мг з 5-го до 9-го дня циклу, в другій половині циклу — дидрогестерон по 10 мг 2 рази на добу з 14-го до 25-го дня циклу. В деяких випадках виправдане хірургічне втручання, ефективність якого сягає 65%.

У разі змішаної форми ГА рекомендовано зниження маси тіла, призначення дидрогестерону по 10 мг двічі на добу з 14-го до 25-го дня на фоні застосування дексаметазону 0,5 мг. В подальшому дексаметазон у дозі 0,125-0,5 мг приймають до нормалізації рівня 17-кетостероїдів. Стимуляцію овуляції проводять у наступному циклі за допомогою кломіфену в дозі 100-150 мг з 5-го до 9-го дня циклу. З 14-го до 25-го дня циклу призначають дидрогестерон по 10 мг 2 рази на добу. Також можна розглянути доцільність проведення хірургічного лікування.

Застосування кортикостероїдів під час вагітності при наднирковій ГА є надзвичайно дискусійним питанням. Важливо розуміти, що небезпечними для дитини є не андрогени матері, а мутантний ген та власні андрогени плода. Отже, на етапі прегравідарної підготовки ми лікуємо матір, а на етапі вагітності — плід. Тактику лікування обирають залежно від статі плода та ризику розвитку захворювання (що визначається сімейним анамнезом та генетичним тестуванням). Зокрема, пренатальне лікування дексаметазоном проводять усім вагітним, починаючи з перших тижнів вагітності, за таких умов: у матері або батька наявний класичний варіант ВДКН; в анамнезі — народження дитини з такою патологією. Метою лікування є запобігання маскулінізації статевих органів дівчинки. У випадку чоловічої статі плода лікування не потрібне. Лікування здійснюється виключно дексаметазоном, оскільки саме цей препарат здатний проникати через плаценту і не викликати вад розвитку плода.

Слід зазначити, що пацієнткам з наднирковою ГА під час вагітності не показані гестагени, оскільки рівні ендогенного прогестерону у них є достатніми або високими.

Вагітним із яєчничковою ГА до 20 тижнів вагітності показаний дидрогестерон.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**



Серцево-судинні захворювання та цукровий діабет 2 типу: вплив інсулінотерапії

У середньому три з чотирьох смертей пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) зумовлені серцево-судинними ускладненнями. Їх частота у хворих на ЦД у кілька разів вища, ніж у загальній популяції. Саме тому зв'язок між ЦД й кардіоваскулярною патологією є предметом постійного інтересу клініцистів. Зокрема, значна увага приділяється впливу цукрознижуючої терапії на серцево-судинний ризик. А чи є безпечною у цьому відношенні інсулінотерапія? Відповідь на це запитання ми змогли отримати на XVI Національному конгресі кардіологів України у доповіді одного з провідних вітчизняних ендокринологів доктора медичних наук, професора Володимира Івановича Паньків.



В.І. Паньків

— Цукровий діабет є одним з найбільш поширених хронічних захворювань у світі. За відсутності контролю він призводить до розвитку важких хронічних ускладнень, що суттєво знижують якість життя хворих, скорочують його тривалість та асоціюються з величезними економічними витратами. За даними Всесвітньої діабетичної федерації (IDF), у світі на ЦД хворіє більше ніж 380 млн людей. А в Україні, як свідчать вітчизняні епідеміологічні дослідження, його реальна розповсюдженість сягає майже 10% серед дорослого населення.

На жаль, ЦД є хронічним і невиліковним захворюванням, тому основним завданням у веденні цих пацієнтів є контроль глікемії та інших факторів ризику протягом усього життя, що дозволяє знизити частоту розвитку та швидкість прогресування мікро- та макросудинних ускладнень, підвищити якість життя та його тривалість.

Чи можна досягти повного контролю ЦД та зниження ризику ускладнень до загальнопопуляційного рівня? Досвід білоруських медиків свідчить про те, що це можливо. За їх даними, сьогодні тривалість життя чоловіків із ЦД 2 типу в Мінську на 2-3 роки більша, ніж у середньому в чоловіків по Мінську, що стало можливим завдяки належному контролю захворювання.

Оскільки найбільшу загрозу життю хворих становлять серцево-судинні ускладнення, саме їх первинний і вторинний профілактиці має бути приділена основна увага. При цьому важливо розуміти, що контроль ЦД, особливо в контексті попередження кардіоваскулярних захворювань, передбачає не тільки цукрознижуючу терапію, а й агресивний вплив на інші фактори ризику. Їх роль у розвитку макросудинних ускладнень ЦД не менша, а можливо навіть більша за гіперглікемію. Ідеться про контроль артеріального тиску, лікування дисліпідемії, нормалізацію ваги тощо.

Але ні в якому разі не слід недооцінювати роль контролю глікемії. Переконавши показано, що кожен відсоток підвищення рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) асоціюється з істотним зростанням кардіоваскулярного ризику. Особливо небезпечними з точки зору серцево-судинних ускладнень є рівень HbA_{1c} 8-8,5% і більше. Отже, важливо досягти та підтримувати цільовий показник HbA_{1c}, що залежно від клінічної ситуації (вік пацієнта, очікувана тривалість життя, наявність супутньої патології, ризик гіпоглікемії та її небажаних наслідків тощо) може бути у межах 6,5-8%.

Важливою умовою контролю як рівня цукру в крові, так і інших факторів ризику, є модифікація способу життя. Необхідно мотивувати пацієнтів дотримуватись дієти, підвищувати фізичну активність, знижувати вагу у випадку ожиріння. Якщо ви не можете переконати пацієнта розпочати займатися фізичними вправами, хоча б рекомендуйте йому більше ходити пішки. Згідно з сучасними рекомендаціями з лікування ЦД, дієтотерапія не може бути самостійним методом, але вона є вельми необхідною, адже дозволяє використовувати менші дози препаратів, а також за рахунок нормалізації маси тіла та зменшення інсулінорезистентності може уповільнити прогресування захворювання.

Розпочинати медикаментозне лікування ЦД 2 типу слід із метформіну, якщо немає протипоказань до його призначення. Як відомо, першопричиною ЦД 2 типу є інсулінорезистентність. На початку захворювання рівень інсуліну в крові може вдвічі перевищувати норму, тому перевагу слід надавати препаратам, що зменшують інсулінорезистентність, а не стимулюють секрецію інсуліну. Тобто на цьому етапі бажані не антигіперглікемізуючі, а гіпоглікемізуючі засоби, зокрема метформін.

Та з огляду на те, що ЦД 2 типу є невинно прогресуючим захворюванням, у більшості хворих рано чи пізно

виникає необхідність в інтенсифікації цукрознижуючої терапії. На жаль, на сьогодні немає реальних можливостей для припинення прогресування цього захворювання та попередження руйнування β-клітин підшлункової залози. З часом на зміну компенсаторній гіперінсулінемії приходить гіпоінсулінемія, викликана дисфункцією β-клітин. Отже, до метформіну слід додавати препарати, що стимулюють секрецію цього гормону. Вибір препарату другої лінії досить широкий і має враховувати особливості пацієнта.

У середньому через 10-12 років від початку захворювання власного інсуліну стає недостатньо для контролю глікемії навіть за умови стимулювання кількох препаратів, і виникає потреба в замісній інсулінотерапії. Не слід зволікати з її призначенням, адже за той час, що пацієнт знаходиться у стані де- чи субкомпенсації, у нього можуть розвинути або значно прогресувати судинні ускладнення. Якщо протягом 3 міс на фоні комбінованої потрійної чи, рідше, подвійної терапії не вдається утримати показник глікованого гемоглобіну в цільових межах, потрібно розглянути доцільність старту інсулінотерапії.

Зазвичай на початку ставлення більшості пацієнтів до цього методу лікування буває настороженим чи навіть негативним. Лікар має докласти всіх зусиль, щоб пояснити необхідність інсулінотерапії та розвіяти міфи щодо неї.

Але деякі страхи пацієнтів щодо інсулінотерапії є цілком виправданими, зокрема це стосується ризику гіпоглікемії. Не секрет, що на фоні інсулінотерапії досить часто розвиваються гіпоглікемічні стани. Щоб таке лікування було максимально безпечним, пацієнт має бути мотивованим та навченим самоконтролю. Він повинен уміти рахувати хлібні одиниці, користуватися глюкометром, коригувати дозу інсуліну залежно від цілої низки факторів (час прийому їжі, її кількість і склад, фізичне навантаження, супутні захворювання, вживання алкоголю, стресові ситуації тощо). Пацієнт обов'язково має бути проінструктований щодо симптомів гіпоглікемії та необхідних дій у разі її розвитку.

Розпочинають замісну терапію при ЦД 2 типу з базального інсуліну, який призначається лише 1 чи 2 рази на добу й імітує базальну секрецію ендогенного інсуліну. Базальна інсулінотерапія забезпечує досить високу ефективність у покращенні контролю глікемії за низького ризику гіпоглікемії. Крім того, при такому режимі хворому простіше звикнути до нового режиму життя. Доза базального інсуліну може коливатись у межах 10-50 одиниць. Фізіологічна потреба людини в інсуліні становить приблизно 50 одиниць на добу, тому така доза зазвичай свідчить про повну відсутність ендогенного гормону.

Згодом, якщо базальний режим не забезпечує контролю глікемії, пацієнта переводять на базально-болусну

терапію, коли до базального інсуліну додається кілька ін'єкцій інсуліну короткої дії перед прийомами їжі.

Неабияке значення має вибір препарату. На жаль, не існує такого препарату інсуліну, який би цілком імітував фізіологічну секрецію інсуліну. Але є препарати, які характеризуються більш низьким ризиком гіпоглікемії, більшою зручністю застосування та кращим впливом на перебіг хвороби. Для базальної інсулінотерапії найкращим вибором є аналоги інсуліну тривалої дії, зокрема гларгін (Лантус). Це препарат із тривалістю дії близько 24 год, що не має піку, тому характеризується дуже низьким ризиком гіпоглікемії. Використання Лантуса не потребує чіткого режиму харчування й не прив'язане до прийомів їжі, що, безумовно, зручно для пацієнтів.

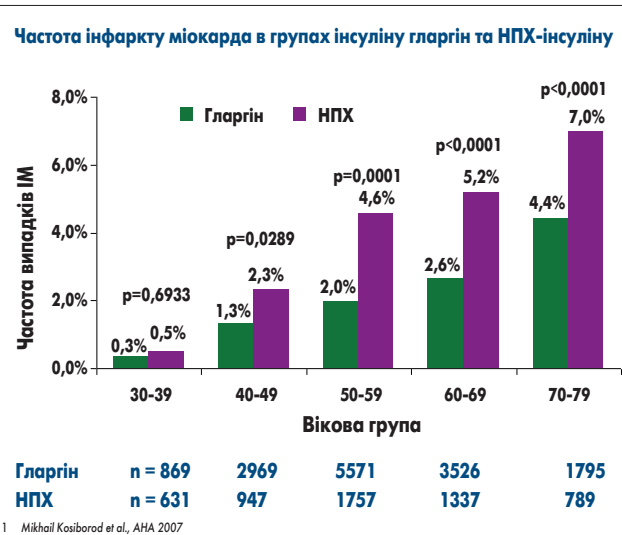
Щодо впливу інсулінотерапії на ризик кардіоваскулярних ускладнень, то він опосередкований насамперед ризиком гіпоглікемії. Доведено, що наявність гіпоглікемії в анамнезі значно погіршує серцево-судинний прогноз, тому бажано обирати препарати з більш низьким рівнем ризику гіпоглікемії, особливо у пацієнтів, які вже мають кардіоваскулярну патологію.

Цікаве дослідження Kosiborod і співавт. (2007) було присвячене оцінюванню частоти інфаркту міокарда при використанні різних препаратів інсуліну. Вони проаналізували результати спостереження приблизно 20 тис. хворих, частина яких приймала НПХ-інсулін, а інші — інсулін гларгін. Строк спостереження становив до 5 років (у середньому 2 роки). Виявилося, що частота інфаркту міокарда була значно нижчою в групі інсуліну гларгін — 4,4 vs 7,7% (p<0,0001). Особливо помітною була різниця у пацієнтів віком понад 50 років (рис.).

Наведені дані свідчать про те, що Лантус є безпечнішим за НПХ-інсулін, але цікаво, чи є він безпечним сам по собі, порівняно з відсутністю інсулінотерапії? Для отримання відповіді на це питання було проведено одне з наймасштабніших діабетологічних досліджень — ORIGIN. Воно було присвячене вивченню впливу інсуліну гларгін на частоту серцево-судинних подій у пацієнтів із підвищеним кардіоваскулярним ризиком, які хворіють на ЦД 2 типу на ранніх стадіях чи предіабет (підвищений рівень глюкози натще чи порушена толерантність до глюкози). У дослідженні ORIGIN взяли участь понад 12 500 пацієнтів із 40 країн світу. Це дослідження переконливо показало, що використання інсуліну гларгін приводить до стійкого глікемічного контролю. При цьому у більшості пацієнтів (58%), що приймали Лантус, узагалі не виникали симптоматичні гіпоглікемії, а частота тяжких гіпоглікемії була дуже низькою (0,01 епізоду на 1 пацієнто-рік порівняно з 0,003 у групі стандартної терапії). Були отримані надійні докази того, що інсулін гларгін не підвищує ризик розвитку зловисних новоутворень й смертності від них. Раннє призначення препарату Лантус знижувало частоту прогресування предіабету в ЦД 2 типу (25% vs 31% у групі стандартної терапії, тобто ризик розвитку ЦД був на 28% нижчий). І нарешті, Лантус виявився повністю безпечним щодо ризику розвитку серцево-судинних подій порівняно зі стандартною терапією, що не включала інсулін.

Отже, не викликає сумнівів, що інсулінотерапія є важливим компонентом ведення хворих на ЦД 2 типу. Її призначення необхідне тоді, коли інші цукрознижуючі препарати не здатні забезпечити контроль глікемії. Розпочинати інсулінотерапію у хворих на ЦД 2 типу слід із базального режиму, надаючи за можливості перевагу безпечнішим і зручнішим препаратам, зокрема аналогу інсуліну гларгін (Лантус). Лантус — це найбільш вивчений на сьогодні базальний інсулін із більш ніж 10-річним досвідом наукових досліджень і реальної клінічної практики, що підтвердив свою серцево-судинну безпечність у масштабному контрольованому клінічному дослідженні ORIGIN.

Підготував В'ячеслав Килимчук



Еффективность длительного лечения α-липоевой кислотой у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и симптомной полинейропатией

Имеющиеся сегодня данные свидетельствуют о недостаточности только контроля гликемии для эффективной профилактики развития и прогрессирования диабетической полинейропатии (ДПН). Более того, достижение показателей, близких к нормогликемии, практически невозможно у подавляющего большинства пациентов с диабетом. Поэтому на первый план в лечении ДПН выходит патогенетическая терапия и в первую очередь препараты α-липоевой кислоты (АЛК), которая влияет на ключевое звено патогенеза ДПН – окислительный стресс. В реальной практике препараты АЛК чаще всего назначают в стационаре парентерально. Однако, далеко не все пациенты с СД получают стационарное лечение, а в амбулаторных условиях, безусловно, более удобны пероральные препараты. В связи с этим возникают сразу несколько вопросов: «Достаточно ли 2-3-недельного курса лечения АЛК? Целесообразно ли длительное применение АЛК в амбулаторных условиях? Можно ли начинать лечение не с инъекций, а сразу с таблетированных форм?» Ответы на эти вопросы получены в новом клиническом исследовании, с результатами которого мы хотим познакомить читателей.

В опубликованных к настоящему времени исследованиях и метаанализах (D. Ziegler et al., 2004; S. Rutkove et al., 2011; G.S. Mijnhout et al., 2012) была изучена и убедительно показана эффективность 3-недельных курсов лечения парентеральными препаратами АЛК у пациентов с СД и симптомной ДПН. В то же время вопрос эффективности длительного лечения пероральными формами АЛК при симптомной ДПН оставался открытым.

Целью нового многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования Н. Garcia-Alcala и соавт. стала оценка безопасности и эффективности перорального применения АЛК 600 мг один раз в сутки в течение 16 недель у пациентов с СД 2 типа и симптомной ДПН, ответивших на первоначальную 4-недельную терапию пероральным препаратом АЛК в дозе 600 мг 3 раза в сутки.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в формате расширенного набора пациентов с рандомизированной отменой во 2-й фазе исследования (enriched enrolment with randomised withdrawal).

В него включали пациентов с СД 2 типа (в соответствии с критериями Американской диабетической ассоциации) и симптомной ДПН, определяемой как наличие нейропатических симптомов (боль, парестезия или онемение).

Критериями включения служили показатель по шкале Total Symptom Score (TSS) >7 баллов; уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) <10%; уровень сывороточного креатинина <2 мг/дл.

В 1-й фазе исследования все пациенты, соответствующие критериям включения, в течение 4 недель получали 600 мг АЛК перорально 3 раза в сутки через 30 минут после основного приема пищи.

Применение других медикаментов, облегчающих нейропатическую боль, не допускалось.

Пациентов с уменьшением показателя по шкале TSS ≥3 баллов к окончанию 1-й фазы отобрали для участия во 2-й фазе исследования. Пациенты были рандомизированы в две группы, одна из которых продолжила терапию 600 мг АЛК перорально 1 раз в сутки в течение 16 недель, а вторая – прекратила лечение.

В качестве первичной конечной точки было выбрано изменение показателя TSS, оценивающего 4 параметра (жгучая боль, режущая боль, парестезия и онемение) к окончанию периода наблюдения.

Результаты исследования

В 1-й фазе приняли участие 45 пациентов. Перед 2-й фазой 12 человек по разным причинам были исключены, в том числе 4 человека – из-за уменьшения показателя TSS <3 баллов, 6 – по личным соображениям и 2 – из-за приема запрещенных лекарств. К концу 1-й фазы показатель TSS уменьшился практически на две трети с 8,9±0,3 до 3,5±0,3 балла (p<0,05) у ответивших на лечение пациентов.

К концу 2-й фазы показатель TSS уменьшился с 3,7±0,5 до 2,5±0,6 балла в группе, получавшей АЛК (p<0,05), в то время как в группе без АЛК он оставался практически неизменным (3,2±0,5 балла до и 3,1±0,8 балла через 16 недель; p=0,81). При этом использование анальгетиков было значительно выше в группе, не получающей АЛК, чем в группе, продолжавшей терапию α-липоевой кислотой (76,5% против 43,8% пациентов за весь период 2-й фазы исследования, p<0,05).

Жгучая боль и парестезия достоверно уменьшились в группе, продолжавшей принимать АЛК (p<0,05 для обоих параметров, рис.).

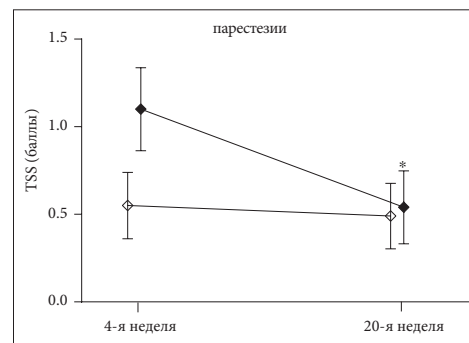
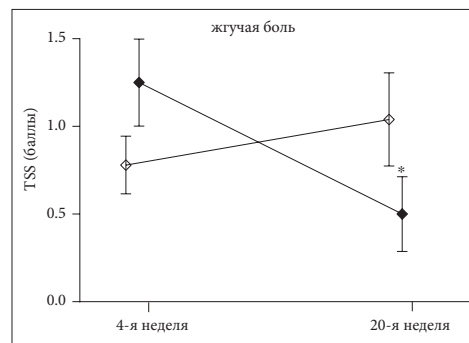


Рис. Динамика выраженности жгучей боли и парестезии по шкале TSS во время 2-й фазы исследования у пациентов, продолживших терапию АЛК 600 мг один раз в сутки (темные квадраты), и у пациентов, прекративших лечение (светлые квадраты)

* – p<0,05 по сравнению с 4-й неделей (конец фазы 1)

Серьезных нежелательных явлений не отмечалось на протяжении всего периода исследования.

Обсуждение

Боль, вызванная ДПН, оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов, особенно на качество сна и удовлетворенность жизнью (B.S. Galer et al., 2000). Несмотря на это, актуальность проблемы ДПН все еще недооценивается как врачами, так и пациентами. По данным британского опроса (C. Daousi et al., 2006), только 65% пациентов с СД получали лечение по поводу нейропатической боли, хотя сообщали врачам о наличии таковой 96%.

Ранее исследования ORPIL и SYDNEY2 показали, что применение пероральной формы АЛК приводит к значительному уменьшению выраженности нейропатических симптомов (показателя TSS) у больных СД и симптомной ДПН. Однако продолжительность лечения АЛК в этих испытаниях составляла только 3 и 5 недель соответственно. Таким образом, настоящее исследование дополняет имеющиеся данные, показывая, что лечение АЛК начальной дозой 600 мг 3 раза в день в течение 4 недель с последующим приемом по 600 мг один раз в день в течение 16 недель является эффективным в снижении выраженности симптомов ДПН. Такая схема лечения позволяет не только на две трети снизить показатель TSS после первого месяца терапии, но и пролонгировать улучшение, значительно уменьшить выраженность жгучей боли и парестезии последующим длительным приемом АЛК (в течение 16 недель).

Выводы

Сильной стороной проведенного исследования стал его специальный дизайн.

Он в отличие от стандартных рандомизированных исследований был максимально приближен к реальной клинической практике. Поэтому полученные результаты являются особенно ценными для практикующего врача.

Подтвержденная в этом исследовании эффективность длительного лечения АЛК позволяет:

- продолжать лечение в амбулаторных условиях,
- использовать высокие дозы АЛК (600 мг 3 раза в сутки) в ситуациях, когда парентеральное введение невозможно,
- охватывать эффективной терапией более широкий круг пациентов.

Такая возможность особенно важна для больных, у которых не удается достичь полного контроля диабета и, соответственно, постоянно сохраняется необходимость обезвреживать негативное действие хронической гипергликемии. Используя в исследовании режим лечения (начальная доза 600 мг 3 раза в день в течение 4 недель с последующим приемом по 600 мг один раз в день в течение 16 недель), как раз, призван решить данную задачу и снизить выраженность симптомов ДПН у пациентов с СД 2 типа.

Найден ли ответ на поставленные в начале публикации вопросы о необходимости длительного применения АЛК и возможности только перорального ее использования? С уверенностью можно сказать «Да!»

Список литературы находится в редакции.

Подготовил Вячеслав Килимчук

По материалам: Garcia-Alcala H., Vichido C.I.S., Macedo S.I., Genestier-Tamborero C.N. et al. Treatment with α-Lipoic Acid over 16 Weeks in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy Who Responded to Initial 4-Week High-Dose Loading // Journal of Diabetes Research. – Vol. 2015. – Article ID189857

α - ліпоева (тіоктова) кислота

еспа-ліпон

Ключ до зцілення

НЕЙПРОТЕКТОР
АНТИОКСИДАНТ

ДЖЕРЕЛО
КЛІТИННОЇ ЕНЕРГІЇ

ГЕПАТОПРОТЕКТОР
ДЕТОКСИКАНТ

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. ЕСПА-ЛІПОН® ін'єкц. 300, ЕСПА-ЛІПОН® ін'єкц. 600, ЕСПА-ЛІПОН® 600, РП, МОЗ України № UA/4179/02/01, № UA/4179/02/02 від 28.01.2011 р., № UA/4179/01/02 від 14.02.2011 р. Склад: діюча речовина: тіоктова кислота; 1 ампула препарату Еспа-ліпон® ін'єкц. 300 (12 мл) містить 3,77 мг кислоти тіоктової етилендіамінової солі; 1 ампула препарату Еспа-ліпон® ін'єкц. 600 (24 мл) містить 7,55 мг кислоти тіоктової етилендіамінової солі; 1 таблетка містить тіоктової кислоти 600 мг. Лікарська форма: Розчин для ін'єкцій. Таблетки. Виробник: Уманський фармацевтичний завод ТОВ. Фарма Верніпроде ТОВ. Ч. Н.м. Фармакологічна група: Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Кислота тіоктова. Показання для застосування: Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. Протипоказання: Підвищена чутливість до тіоктової кислоти або до одного з інших компонентів препарату. Побічні ефекти: З боку травного тракту: в окремих випадках при швидкій внутрішньовенній ін'єкції спостерігаються нудота, блювання, що минають самостійно та інші. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Представництво в Україні: 02002, Київ, вул. Р. Овчиннікова, 117.

esparma
www.esparma.com.ua

Украинская диабетическая федерация: достижения и планы на будущее

27 октября 2015 г. в Страсбурге в рамках мероприятий, которые проводились в Европарламенте по случаю Всемирного Дня Диабета, Глава совета Украинской диабетической федерации (УДФ) Валентина Дмитриевна Очеретенко получила премию Международной диабетической федерации (IDF) за значительный вклад в развитие диабетического движения в Европе. Более 25 лет она неустанно борется за обеспечение прав пациентов, способствует распространению знаний о сахарном диабете (СД) с целью его профилактики и предотвращения осложнений, а также помогает больным этим недугом жить максимально полноценной жизнью. В 1988 г. в Харькове она инициировала создание общественной организации, объединяющей больных СД и их семьи. Это была не только первая пациентская, но и первая неправительственная организация, которая положила начало масштабному диабетическому движению в Украине. О том, как развивалась Украинская диабетическая федерация и каких успехов она достигла, рассказала нашему корреспонденту Валентина Дмитриевна Очеретенко.



В.Д. Очеретенко



От прошлого к настоящему

Сахарный диабет впервые был описан в Древнем Египте в 1550 г. до н.э. как заболевание, сопровождающееся выделением большого количества мочи. До XVI в. считалось, что диабет развивается в результате патологии почек, пока в 1530 г. Парацельс не описал его как заболевание всего организма. В 1674 г. доктор Т. Уиллис установил, что моча больных диабетом имеет сладкий привкус, а спустя 100 лет ученый В. Кален выявил, что диабет может быть двух типов — сахарный и несахарный.

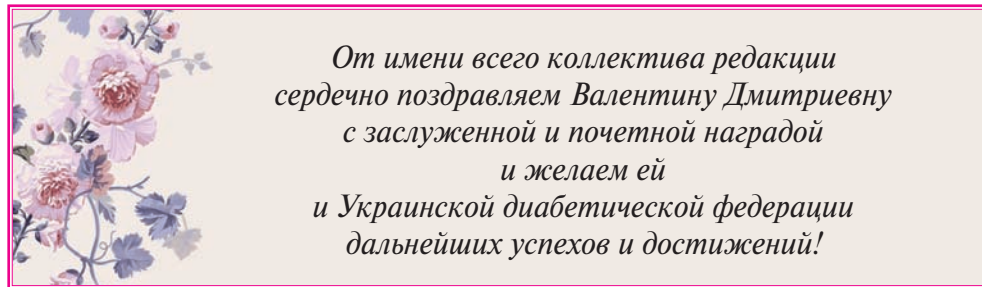
Предположения о связи сахарного диабета с патологией поджелудочной железы впервые были сделаны в конце XIX в. Джозеф фон Меринг и Оскар Минковски в 1889 г. экспериментальным путем доказали, что после удаления поджелудочной железы у собак появляются симптомы СД. В 1910 г. Эдвард Альберт Шарпей-Шефер предположил, что диабет развивается вследствие недостатка химического вещества, выделяемого островками Лангерганса в поджелудочной железе. Он назвал это вещество инсулином (от лат. *Insula* — остров). Фредерик Бантинг и Чарльз Бест в 1921 г. подтвердили роль инсулина в возникновении диабета. Они повторили эксперимент Меринга и Минковски, удалив двум собакам поджелудочную железу и вызвав тем самым развитие СД, после чего испытуемым ввели экстракт островков Лангерганса, взятого у здоровых собак, что привело к устранению симптомов заболевания.

11 января 1922 г. Фредерик Бантинг сделал первую в истории успешную инъекцию инсулина 14-летнему пациенту с СД Леонардо Томсону. Лечение было эффективным, и с того времени оно применяется во всем мире. Сначала инсулин получали из поджелудочной железы животных, а в 1976 г. препарат научились синтезировать химическим путем, что позволило наладить его массовое производство и таким образом обеспечить большее количество больных.

По данным ВОЗ за 2014 г., заболеваемость СД среди взрослого населения достигла 9%. В 2013 г. в мире было зарегистрировано 347 млн больных СД, смертность составила 3 млн 400 тыс. человек за год — 6% всех смертей. Больше всего летальных исходов приходится на страны с низким и средним уровнем доходов, где больные не имеют возможности получить качественную медицинскую помощь. Согласно прогнозам ВОЗ, если и дальше сохранится тенденция, при которой каждые 10-15 лет количество больных СД будет увеличиваться в 2 раза, то к 2030 г. он станет седьмой по значимости причиной преждевременной смертности. Диабет является серьезной медико-социальной проблемой, которая влияет не только на жизнь больных, но и на государства в целом, так как приводит к инвалидизации населения в результате развития таких осложнений, как сердечно-сосудистые заболевания, гипогликемии, ретинопатии, микро- и макроангиопатии, полинейропатии, нефропатии, артропатии и энцефалопатии. Это проблема, решить которую можно только совместными усилиями, именно поэтому лозунг IDF — «Вместе мы сильнее».

Первая общественная диабетическая организация была зарегистрирована в Великобритании около 80 лет назад, после чего подобные объединения начали появляться во многих странах. В 1950 г. была создана Международная диабетическая федерация, которая сегодня объединяет более 230 национальных диабетических обществ из 170 стран. Украина присоединилась к IDF в 1996 г.

Диабетическое движение пациентов в Украине зародилось в 1988 году в Харькове. В самом начале пришлось преодолеть много трудностей, так как процесс регистрации общественных организаций регулировался законом 1933 г. На то время существовали только коммунистическая партия, комсомол, профсоюзы и различные объединения пчеловодов и садоводов, ни о каких организациях, защищающих права пациентов или других групп людей, не было



От имени всего коллектива редакции сердечно поздравляем Валентину Дмитриевну с заслуженной и почетной наградой и желаем ей и Украинской диабетической федерации дальнейших успехов и достижений!

даже речи. Таким образом, мы создали не только первое диабетическое сообщество, но и первую негосударственную организацию, в которую всего через три года входило уже более 5 тыс. человек. Сначала мы стремились к решению проблем больных СД Харьковской области, однако вскоре поняли, что многие проблемы могут быть решены только на государственном, а не областном уровне. После нескольких неудачных попыток в 1996 г. нам удалось основать Украинскую диабетическую федерацию, объединившую больных СД и представителей здравоохранения.

На пути к реимбурсации

Основным направлением работы УДФ является защита прав пациентов, в частности обеспечение их бесплатными препаратами. Диабет ассоциирован с тяжелым материально-экономическим бременем как для больного и его семьи, так и для государства в целом. Ежегодно затраты на лечение СД, его осложнений и социальную реабилитацию больных составляют около 375 млрд долларов. Сегодня во многих странах больные диабетом вынуждены самостоятельно обеспечивать себя инсулином, однако даже в тех странах, где этот препарат предоставляется пациентам бесплатно, они регулярно тратят значительные суммы на приобретение сахароснижающих и диагностических средств (глюкометры, тест-полоски), а также на средства для введения инсулина (шприцы, помпы) и лечения осложнений.

Сейчас в Министерстве здравоохранения Украины рассматривается вопрос введения реимбурсации и референтных цен на инсулин. Если законы будут приняты, стоимость референтных препаратов будет покрываться полностью, а за более дорогие аналоги пациенты должны будут доплачивать самостоятельно. Люди с диабетом относятся к самым незащищенным слоям общества. Конечно введение новых тарифов на коммунальные платежи — катастрофа, но если в семье есть человек с хроническими заболеваниями, который нуждается в ежедневной жизнеобеспечивающей терапии, то это катастрофа в квадрате. Возьмем, к примеру, одинокого пенсионера с СД, который получает пенсию по инвалидности в размере 1200 грн, и ежемесячно должен будет доплатить за свой инсулин 1000 грн. Многие пациенты не в состоянии совершать такие платежи. Часто в качестве аргумента в пользу введения референтного ценообразования

приводится тот факт, что практика доплаты за инсулин существует во многих странах. При этом забывают, что инсулин, согласно классификации лекарственных средств ВОЗ, является жизненно необходимым препаратом, подлежащим 100% реимбурсации. УДФ проводила опрос диабетических ассоциаций, членов IDF: в подавляющем большинстве стран люди с диабетом обеспечиваются за счет государственного бюджета (или же через систему страхования) не только инсулином, но и средствами самоконтроля без каких-либо доплат из семейного бюджета.

В результате введения референтных цен многие пациенты будут вынуждены перейти на более дешевый инсулин других фармацевтических производителей. Насколько это безопасно — вопрос спорный. Если больной компенсирован, смена препарата может привести к потере контроля над заболеванием. В таком случае пациент оказывается перед выбором: пойти на риск, выбрав инсулин другого производителя, или регулярно тратить на доплату львиную долю своего дохода.

Первая попытка ввести в Украине систему реимбурсации была предпринята в 2009 г., когда премьер-министром была Юлия Тимошенко. Тогда была поднята на обсуждение идея ежемесячной выдачи больным СД 1000 грн на лечение. Планировалось, что деньги будут начисляться на карточку, а распределять сумму пациенты будут самостоятельно. Во время встречи с Юлией Владимировной в течение сорока минут мы обсуждали проблемы больных диабетом. В конце беседы премьер-министр сказала, что ее неправильно поняли, и никаких доплат не будет. Спустя некоторое время на инсулин дополнительно выделили 16 млн грн, после чего вопрос реимбурсации на долгое время затих.

Сегодня Украина не готова ввести систему реимбурсации и рецептурного обеспечения. Одним из первых шагов на пути к этому должно быть создание полного реестра больных СД. Что касается рецептурного обеспечения, то тут решения требует такая проблема: без надлежащего контроля, без постоянного автоматизированного учета врачи быстро вычерпывают бюджет, выписывая в начале года большое количество рецептов на дорогостоящие препараты, после чего средств для обеспечения пациентов на второе полугодие не остается. Современные технологии позволяют создать оперативный реестр и без



больших затрат наладить автоматизированный учет каждого флакона инсулина и каждой потраченной гривны.

Школы для больных диабетом

Когда человек узнает, что он болен диабетом, у него случается шок, он не знает, как дальше жить. В такие моменты очень важно оказать ему поддержку, рассказать о заболевании и научить с ним справляться. Человек должен осознать, что он несет ответственность за свое здоровье и только в его силах предотвратить развитие многих осложнений. Диабет — это ежедневная работа, которая не терпит безразличного отношения.

Информационная и просветительская деятельность является значимой частью нашей работы. Мы выпускали газету «Диабет и жизнь», которая из-за отсутствия финансирования, к сожалению, уже год не издается. Также мы распространяем брошюры и листовки, используем каждую возможность рассказать людям, как много зависит от них самих. Особое внимание уделяем мотивации больных диабетом, поскольку нужно быть хорошо мотивированным, чтобы полученные знания о том, что может улучшить качество их жизни и предотвратить развитие осложнений, каждый день применять на практике.

Сейчас декларируется, что в Украине существует обучение больных СД. По факту таких школ очень мало, и в большинстве случаев они функционируют только благодаря энтузиазму врачей. В некоторых клиниках есть штатные специалисты, которые получают деньги за обучение пациентов. Пока данный вид деятельности не будет сертифицирован и не будет разработана государственная программа, пока врачи не начнут получать деньги за эту работу и нести ответственность за качество обучения, результата не будет. Инсулин — замечательный препарат, который жизненно необходим больным диабетом, но если человек не знает, как правильно им пользоваться, то даже самое высокое его качество не позволит ему избежать осложнений и жить долго.

Раннее выявление СД — профилактика ретинопатии

В 1996 г. УДФ стала членом IDF, что открыло перед нами новые возможности. Например, мы организовывали стажировку врачей за рубежом. Несколько украинских специалистов прошли обучение в Великобритании, откуда привезли новую идеологию, которую начали применять в своей практике. Я считаю, что роль общественных организаций быть пионерами в обучении. Мы первыми открыли школу диабета и провели скрининг. В 1993 г. был открыт первый кабинет диабетической стопы, сейчас такие кабинеты есть практически в каждой области.

В 2013 г. стартовал Всеукраинский проект бесплатного скрининга на выявление

диабетической ретинопатии у населения при помощи специально оснащенной передвижной офтальмологической лаборатории. Проект называется «Бачити барвистий світ». «Око-автомобиль», на который установлены фундус-камера (позволяющая сделать снимок глазного дна) и компьютер (передает этот снимок на сервер реестра киевского центра, где собираются данные и анализируются результаты), перемещается по сельским районам Украины и предоставляет людям возможность пройти быструю и бесплатную диагностику. Результаты исследования пациенты получают в виде смс-сообщения, в случае выявления нарушений больным рекомендуется срочно обратиться к врачу-офтальмологу.

Многие больные СД теряют зрение из-за того, что слишком поздно обращаются к врачам. У нас есть жители сельских регионов, которые ни разу не были у офтальмолога. В то же время есть и пациенты, которые регулярно посещают окулистов, однако не получают необходимой помощи. Например, врач спрашивает больного, сколько лет он болеет диабетом, и на основании этого без каких-либо дополнительных исследований «определяет» стадию ретинопатии. Проблема в том, что человек начинает ощущать дискомфорт только тогда, когда лопаются сосуды, а в это время проводить лазеротерапию уже поздно. При этом некоторые врачи все равно ее назначают, в результате чего зрение не только не становится лучше, но даже ухудшается. Проведенное вовремя лечение позволяет сохранить зрение. Например, в Великобритании, где подобный проект бесплатного скрининга реализуется уже на протяжении 30 лет, 90% больных СД сохраняют зрение.

Мотивационные программы

УДФ стремится помочь больным СД научиться жить максимально полноценной жизнью. Мы хотим показать, что даже с таким диагнозом можно достичь успеха и осуществить свои мечты. С 2002 г. регулярно проводятся различные спартакиады и фестивали. Например, мы провели фестиваль в крымском Артеке, который впервые посетили 52 ребенка с СД из 6 стран. До этого момента отсутствие хронических заболеваний было прописано в правилах посещения международного детского центра. К сожалению, сейчас у нас нет возможности отправлять туда детей, но у нас есть «новый Артек» в Буковеле, куда мы также мечтаем организовывать поездки.

Наша деятельность направлена не только на помощь детям, но и молодежи. В свое время у нас был проект «Путешествие по Днепру», в рамках которого мы проводили не только развлекательные, но и мотивационные мероприятия, организовывали тренинги для молодых лидеров и для руководителей общественных организаций. Это был международный проект. Не обошли

вниманием и пожилых людей, для которых неоднократно проводили «диабетические» лагеря на Винничине и в Карпатах.

Одним из наиболее интересных проектов УДФ является DiaEuro. Впервые футбольный турнир среди больных диабетом был проведен сразу после «Евро-2012». В нем приняли участие больные СД из Украины, Белоруссии, Польши, Словакии, Хорватии, Казахстана, Узбекистана и Италии. Идея получила широкую поддержку, в том числе от IDF.

Целью проведения DiaEuro было привлечение внимания мировой общественности к проблеме распространения СД и к тому, что профилактикой недуга и развития осложнений является здоровый образ жизни, в том числе занятия спортом. Каждый год для людей с диабетом турнир по футболу проходит в стране, команда которой стала победителем предыдущего чемпионата, при этом количество команд, принимающих участие в турнире, регулярно увеличивается. В 2015 г. в г. Клуш-Напока (Румыния) за первенство боролись представители диабетических ассоциаций уже из 16 стран Европы.

В чемпионате в основном принимают участие люди, которые профессионально занимались футболом, но ушли из спорта, узнав о своем заболевании. Есть у нас и футболисты, например, из Румынии, Хорватии, которые, несмотря на диабет, продолжают играть в футбол и входят в национальные сборные.

DiaEuro — это очень оптимистический проект, который дарит надежду и вдохновение тысячам больных. На чемпионаты собирается много болельщиков, они общаются между собой, смотрят как другие справляются с болезнью, а главное — видят, что при правильной терапии СД можно вести активную полноценную жизнь. Все это очень мотивирует.

О личной ответственности

Основной целью нашей работы является защита прав пациентов, а также распространение знаний о СД и его профилактике. Мы стараемся развить сеть наших организаций по всей Украине, но с этим есть определенные сложности из-за отсутствия финансирования и поддержки со стороны государства. Сокращение расходов на здравоохранение даже в условиях кризиса является нецелесообразным, так как здоровье населения — это категория экономическая: нет здорового населения — нет процветающего государства. Сегодня в Украине зарегистрировано более 1,3 млн больных диабетом, сколько еще человек болеют, но не знают о своем диагнозе, неизвестно. Осложнения СД часто приводят к инвалидизации больных, что также ассоциировано для государства с материальными затратами.

Многое зависит от системы здравоохранения, однако люди должны помнить и о личной ответственности за свое здоровье. Во-первых, необходимо придерживаться здорового образа жизни, являющегося профилактикой СД. Во-вторых, больные диабетом должны выполнять все рекомендации лечащего врача, чтобы максимально облегчить течение заболевания и предотвратить или замедлить развитие осложнений. В-третьих, люди с диабетом просто не имеют права пассивно ждать какой-то посторонней помощи, они должны брать на себя ответственность за свое здоровье и сами отстаивать свое право на получение бесплатных лекарств. Люди должны помнить, что очень многое в жизни зависит от них самих.

Подготовила **Екатерина Васютин**



Ежегодно 14 ноября более чем в 150 странах мира отмечается Всемирный день диабета. Он напоминает людям о проблеме сахарного диабета (СД), неуклонном росте распространенности этого заболевания и необходимости объединения усилий государственных и общественных организаций, фармацевтических компаний, врачей и пациентов для того, чтобы изменить ситуацию к лучшему.

История

Впервые Всемирный день диабета был проведен Международной диабетической федерацией (IDF) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1991 году с целью координации борьбы с диабетом во всем мире.

Всемирный день диабета отмечается ежегодно в день рождения Фредерика Бантинга — канадского физиолога, открывшего совместно с профессором Джоном Маклеодом гормон инсулин.

Начиная с 2007 года Всемирный день диабета отмечается под эгидой ООН, что подчеркивает высочайшую актуальность проблемы.

Всемирный день диабета 2015:

в фокусе внимания — здоровое питание

Темой Всемирного дня диабета в этом году стало здоровое питание, которое является ключевым фактором в борьбе с диабетом. Рациональное питание помогает предотвратить примерно две трети случаев СД 2 типа. И именно потому, что оно мало доступно в странах с низким и средним уровнем дохода, распространенность СД 2 типа продолжит стремительно расти и может составить 600 млн случаев к 2030 году. Кроме того, здоровое питание является важным условием эффективного контроля СД 1 и 2 типа и, следовательно, профилактики его осложнений.

Первая задача кампании — повышение осведомленности населения о роли питания в развитии СД и о том, что собой представляет здоровая диета. Эксперты напоминают, что она должна содержать преимущественно листовые овощи, свежие фрукты, цельнозерновые продукты, нежирное мясо, рыбу, несладкие кисломолочные продукты, орехи. Категорическое «нет» нужно сказать рафинированным углеводам.

Вторая важная задача кампании — повышение доступности здоровой пищи, поскольку это имеет важнейшее значение для снижения глобального бремени диабета.

10 фактов о СД в мире и в Украине

1. По данным IDF за 2014 год, 387 млн человек во всем мире болеют СД, то есть фактически каждый 12-й взрослый человек в мире.
2. По оценкам экспертов, количество больных СД возрастет до 600 млн в 2030 году, если не будут предприняты кардинальные меры по его профилактике.
3. Здоровое питание может предотвратить до 70% случаев СД 2 типа.
4. Как минимум половина случаев СД в мире еще не диагностирована, то есть пациенты не получают лечения и подвергаются высочайшему риску развития осложнений.
5. СД является непосредственной причиной примерно 5 млн смертей в мире, но это без учета сердечно-сосудистых заболеваний, риск развития которых многократно повышен при СД.
6. Примерно 11% всех затрат на здравоохранение приходится на СД. В 2014 году глобальные расходы на СД составили около 612 млрд долларов США.
7. По данным IDF, в мире ежегодно СД 1 типа выявляется у 78 тыс. детей, то есть почти у 200 детей в день. Общее количество детей с СД достигает полумиллиона.
8. В Украине официально зарегистрировано 1,2 млн больных СД, что составляет около 2,9% населения и свидетельствует о значительной гиподиагностике заболевания.
9. На начало 2015 года в Украине зарегистрировано 8028 детей с СД.
10. Более 200 тыс. украинцев нуждаются в инсулинотерапии.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Основные принципы инфузионной терапии при осложнениях сахарного диабета

Распространенность сахарного диабета (СД) постоянно растет и, соответственно, увеличивается частота его осложнений. В первую очередь внимание врачей обращено на отдаленные диабетические осложнения, вызванные поражением сосудов и нервных волокон на фоне хронической гипергликемии (нефропатия, ретинопатия, нейропатия, сердечно-сосудистая патология и др.). Они развиваются, как правило, через несколько лет после манифестации диабета, прогрессируют с течением времени при отсутствии компенсации заболевания и приводят к инвалидности и преждевременной смерти больных. Однако клиницистам не следует забывать и об острых осложнениях СД. Они встречаются реже, чем хронические, но представляют серьезную непосредственную угрозу жизни пациентов и требуют проведения интенсивной инфузионной терапии. Напомнить нашим читателям основные принципы инфузионной терапии при различных осложнениях СД мы попросили главного внештатного специалиста МЗ Украины по эндокринологии, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика, члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.



Б.Н. Маньковский

? — Борис Никитич, в каких случаях необходимо проведение интенсивной инфузионной терапии у больных СД?

— Потребность в интенсивной инфузионной терапии возникает при таких острых осложнениях СД, как диабетический кетоацидоз (ДКА) и кетоацидотическая, гиперосмолярная и гипогликемическая комы. Их частота значительно снизилась в последние десятилетия благодаря появлению современных инсулинов, более безопасных пероральных сахароснижающих препаратов и средств самоконтроля, но все еще далека от нуля. В то же время смертность при этих осложнениях очень высока.

Лечение пациентов с СД, находящихся в коме, должно проводиться в отделениях реанимации и интенсивной терапии. До развития коматозного состояния помощь можно оказывать в эндокринологических или, при отсутствии такой возможности, терапевтических отделениях. Поэтому с принципами интенсивной инфузионной терапии острых диабетических осложнений должны быть знакомы не только эндокринологи

и реаниматологи, но и терапевты, а также врачи общей практики и врачи скорой помощи, которые оказывают помощь на до-госпитальном этапе.

? — Каковы основные принципы инфузионной терапии при ДКА?

— Для составления адекватной схемы инфузионной терапии ДКА важно понимать этиопатогенез этого состояния, поэтому не лишним будет напомнить его основные этапы.

ДКА может развиваться при обоих типах СД, но наиболее характерен для СД 1 типа, поскольку для его развития необходима выраженная недостаточность инсулина. При СД 2 типа развитие ДКА возможно в случаях значительной инсулинорезистентности и существенного нарушения функции β -клеток. Триггерами развития ДКА обычно являются нарушения режима сахароснижающей терапии, острые заболевания, инфекции, травмы, операции и т.д.

Абсолютная недостаточность инсулина у пациентов с СД 1 типа или выраженная

относительная недостаточность при СД 2 типа приводят к значительному увеличению концентрации глюкозы в крови. При этом, несмотря на гипергликемию, ткани организма испытывают дефицит глюкозы, поскольку без инсулина она не может в необходимом количестве проникать внутрь клеток. В нормальных условиях глюкоза является основным источником образования АТФ. Ее недостаток вынуждает клетку перестраиваться на другие пути энергообеспечения, прежде всего окисление жирных кислот. Однако окисление жиров является энергозатратным процессом, требующим наличия АТФ (как известно, «жиры сгорают в пламени углеводов»), поэтому без поставляемой углеводами энергии они окисляются не полностью — с образованием кетоновых тел (ацетона, ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот). Скорость образования кетоновых тел намного превышает скорость их утилизации и почечной экскреции, вследствие чего их концентрация в крови увеличивается. После истощения буферного резерва кислотнo-щелочное равновесие нарушается и развивается метаболический ацидоз. Для компенсации данного состояния организм пытается усиленно вывести CO_2 (один из факторов кислотности крови) с выдыхаемым воздухом за счет гипервентиляции легких. В связи с этим у пациентов часто наблюдается глубокое и шумное дыхание Куссмауля. Однако достигнуть существенной компенсации с помощью этого защитного механизма обычно не удается.

В это же время вследствие повышения активности контринсулярных гормонов (глюкагона, кортизола, катехоламинов) и вызванной ими активации гликолиза и глюконеогенеза еще больше усиливается гипергликемия, значительно повышается осмолярность крови, развивается осмотический диурез и дегидратация. При этом с мочой теряется не только вода, но и электролиты. Объем циркулирующей плазмы может уменьшаться до 25%, вызывая гиповолемическую недостаточность кровообращения. Вследствие этого нарушается почечная перфузия и компенсаторно повышается секреция катехоламинов и альдостерона, что приводит к задержке натрия и усилению экскреции калия с мочой, снижению диуреза, еще большему повышению концентрации глюкозы и кетоновых тел в крови. Кроме того, дополнительный выброс катехоламинов еще более ухудшает действие инсулина в печени и стимулирует липолиз. Таким образом, замыкается порочный круг, нарастают метаболические нарушения и ацидоз, что приводит к развитию кетоацидотической комы.

Основные симптомы ДКА включают вялость, сонливость, снижение аппетита, тошноту, рвоту, боль в животе, запах ацетона в выдыхаемом воздухе, дыхание Куссмауля. Подтверждается диагноз повышенным уровнем глюкозы в крови, наличием кетонов в моче и крови, снижением рН крови.

Исходя из патогенеза ДКА, его лечение обязательно должно включать:

- инсулинотерапию;
- регидратацию;
- коррекцию электролитного баланса и кислотно-основного состояния;
- лечение спровоцировавших кому заболеваний и осложнений ДКА.

Ключевым компонентом лечения ДКА является инсулинотерапия. Важно понимать, что ее основная задача при ДКА — обеспечение доступа глюкозы в клетки, а не нормализация уровня гликемии и тем более не усвоение углеводов, поступающих с пищей. Грубой ошибкой является отмена или неназначение инсулина при ДКА у больного, который не в состоянии принимать пищу (при анорексии, тошноте, рвоте).

В последние годы мы уже не используем большие болюсы инсулина (50–60 ЕД внутримышечно или внутривенно) для лечения ДКА, как это рекомендовалось ранее, поскольку очень быстрое снижение уровня глюкозы приводит к созданию обратного осмотического градиента между внутри- и внеклеточным пространством и повышению риска развития отека головного мозга. Более безопасным вариантом является дробное введение инсулина, а идеальным — непрерывная инфузия с помощью инфузomата, что обеспечивает плавное снижение уровня глюкозы крови. Рекомендуются начинать инсулинотерапию с введения болюса 10–15 ЕД внутривенно струйно или внутримышечно с последующим внутривенным капельным введением со скоростью 0,1 ЕД/кг/ч или 5–10 ЕД/ч. При этом нужно использовать только инсулин короткого действия.

Важно ежедневно контролировать уровень глюкозы крови для коррекции скорости введения инсулина. Оптимальная скорость снижения уровня гликемии — 3–5 ммоль/л в час. Поскольку после выведения больного из состояния кетоацидоза чувствительность тканей к инсулину резко возрастает, без коррекции дозы инсулина высок риск развития гипогликемии. С целью ее профилактики при снижении гликемии менее 15 ммоль/л скорость введения инсулина снижают до 1–4 ЕД/ч и начинают внутривенно капельно вводить раствор 5% глюкозы.

После стабилизации состояния пациента (коррекции гипергликемии и купирования кетоацидоза) необходимо продолжить лечение подкожным введением инсулина.

Не менее важным компонентом лечения пациентов с кетоацидотической комой является восполнение дефицита жидкости. Наряду со стабилизирующим гемодинамическим действием регидратация способствует также снижению гликемии путем снижения уровня катехоламинов и кортизола в плазме крови, выброс которых происходит в ответ на уменьшение объема циркулирующей крови. Дефицит жидкости у пациентов с ДКА может составлять от 3–5 л и до 12 л и должен быть полностью замещен. Дискуссионным остается вопрос скорости регидратационной терапии. Наиболее обоснованной является рекомендация по введению жидкости в объеме до 10% массы тела (6–8 л) в течение первых 12 ч под ежечасным контролем диуреза. Объем растворов, вводимый за час, при исходно резко выраженной дегидратации не должен превышать часовой диурез более чем на 500–1000 мл. Чрезмерно быстрая регидратация чревата резким снижением уровня глюкозы в крови с созданием обратного осмотического градиента между внутри- и внеклеточным пространством,

КСИЛАТ®

ідеальний препарат для інфузійної терапії при цукровому діабеті

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

Інформація про ліки: КСИЛАТ® (лікарський засіб) — це розчин, який містить 100 мг глюкози на 100 мл розчину. Розчин є безбарвним, без запаху, без смаку. Розчин є стерильним, без пірогенів. Розчин є стабільним при температурі 2–8 °C. Розчин є стабільним при температурі 15–25 °C. Розчин є стабільним при температурі 25–30 °C. Розчин є стабільним при температурі 30–35 °C. Розчин є стабільним при температурі 35–40 °C. Розчин є стабільним при температурі 40–45 °C. Розчин є стабільним при температурі 45–50 °C. Розчин є стабільним при температурі 50–55 °C. Розчин є стабільним при температурі 55–60 °C. Розчин є стабільним при температурі 60–65 °C. Розчин є стабільним при температурі 65–70 °C. Розчин є стабільним при температурі 70–75 °C. Розчин є стабільним при температурі 75–80 °C. Розчин є стабільним при температурі 80–85 °C. Розчин є стабільним при температурі 85–90 °C. Розчин є стабільним при температурі 90–95 °C. Розчин є стабільним при температурі 95–100 °C. Розчин є стабільним при температурі 100–105 °C. Розчин є стабільним при температурі 105–110 °C. Розчин є стабільним при температурі 110–115 °C. Розчин є стабільним при температурі 115–120 °C. Розчин є стабільним при температурі 120–125 °C. Розчин є стабільним при температурі 125–130 °C. Розчин є стабільним при температурі 130–135 °C. Розчин є стабільним при температурі 135–140 °C. Розчин є стабільним при температурі 140–145 °C. Розчин є стабільним при температурі 145–150 °C. Розчин є стабільним при температурі 150–155 °C. Розчин є стабільним при температурі 155–160 °C. Розчин є стабільним при температурі 160–165 °C. Розчин є стабільним при температурі 165–170 °C. Розчин є стабільним при температурі 170–175 °C. Розчин є стабільним при температурі 175–180 °C. Розчин є стабільним при температурі 180–185 °C. Розчин є стабільним при температурі 185–190 °C. Розчин є стабільним при температурі 190–195 °C. Розчин є стабільним при температурі 195–200 °C. Розчин є стабільним при температурі 200–205 °C. Розчин є стабільним при температурі 205–210 °C. Розчин є стабільним при температурі 210–215 °C. Розчин є стабільним при температурі 215–220 °C. Розчин є стабільним при температурі 220–225 °C. Розчин є стабільним при температурі 225–230 °C. Розчин є стабільним при температурі 230–235 °C. Розчин є стабільним при температурі 235–240 °C. Розчин є стабільним при температурі 240–245 °C. Розчин є стабільним при температурі 245–250 °C. Розчин є стабільним при температурі 250–255 °C. Розчин є стабільним при температурі 255–260 °C. Розчин є стабільним при температурі 260–265 °C. Розчин є стабільним при температурі 265–270 °C. Розчин є стабільним при температурі 270–275 °C. Розчин є стабільним при температурі 275–280 °C. Розчин є стабільним при температурі 280–285 °C. Розчин є стабільним при температурі 285–290 °C. Розчин є стабільним при температурі 290–295 °C. Розчин є стабільним при температурі 295–300 °C. Розчин є стабільним при температурі 300–305 °C. Розчин є стабільним при температурі 305–310 °C. Розчин є стабільним при температурі 310–315 °C. Розчин є стабільним при температурі 315–320 °C. Розчин є стабільним при температурі 320–325 °C. Розчин є стабільним при температурі 325–330 °C. Розчин є стабільним при температурі 330–335 °C. Розчин є стабільним при температурі 335–340 °C. Розчин є стабільним при температурі 340–345 °C. Розчин є стабільним при температурі 345–350 °C. Розчин є стабільним при температурі 350–355 °C. Розчин є стабільним при температурі 355–360 °C. Розчин є стабільним при температурі 360–365 °C. Розчин є стабільним при температурі 365–370 °C. Розчин є стабільним при температурі 370–375 °C. Розчин є стабільним при температурі 375–380 °C. Розчин є стабільним при температурі 380–385 °C. Розчин є стабільним при температурі 385–390 °C. Розчин є стабільним при температурі 390–395 °C. Розчин є стабільним при температурі 395–400 °C. Розчин є стабільним при температурі 400–405 °C. Розчин є стабільним при температурі 405–410 °C. Розчин є стабільним при температурі 410–415 °C. Розчин є стабільним при температурі 415–420 °C. Розчин є стабільним при температурі 420–425 °C. Розчин є стабільним при температурі 425–430 °C. Розчин є стабільним при температурі 430–435 °C. Розчин є стабільним при температурі 435–440 °C. Розчин є стабільним при температурі 440–445 °C. Розчин є стабільним при температурі 445–450 °C. Розчин є стабільним при температурі 450–455 °C. Розчин є стабільним при температурі 455–460 °C. Розчин є стабільним при температурі 460–465 °C. Розчин є стабільним при температурі 465–470 °C. Розчин є стабільним при температурі 470–475 °C. Розчин є стабільним при температурі 475–480 °C. Розчин є стабільним при температурі 480–485 °C. Розчин є стабільним при температурі 485–490 °C. Розчин є стабільним при температурі 490–495 °C. Розчин є стабільним при температурі 495–500 °C. Розчин є стабільним при температурі 500–505 °C. Розчин є стабільним при температурі 505–510 °C. Розчин є стабільним при температурі 510–515 °C. Розчин є стабільним при температурі 515–520 °C. Розчин є стабільним при температурі 520–525 °C. Розчин є стабільним при температурі 525–530 °C. Розчин є стабільним при температурі 530–535 °C. Розчин є стабільним при температурі 535–540 °C. Розчин є стабільним при температурі 540–545 °C. Розчин є стабільним при температурі 545–550 °C. Розчин є стабільним при температурі 550–555 °C. Розчин є стабільним при температурі 555–560 °C. Розчин є стабільним при температурі 560–565 °C. Розчин є стабільним при температурі 565–570 °C. Розчин є стабільним при температурі 570–575 °C. Розчин є стабільним при температурі 575–580 °C. Розчин є стабільним при температурі 580–585 °C. Розчин є стабільним при температурі 585–590 °C. Розчин є стабільним при температурі 590–595 °C. Розчин є стабільним при температурі 595–600 °C. Розчин є стабільним при температурі 600–605 °C. Розчин є стабільним при температурі 605–610 °C. Розчин є стабільним при температурі 610–615 °C. Розчин є стабільним при температурі 615–620 °C. Розчин є стабільним при температурі 620–625 °C. Розчин є стабільним при температурі 625–630 °C. Розчин є стабільним при температурі 630–635 °C. Розчин є стабільним при температурі 635–640 °C. Розчин є стабільним при температурі 640–645 °C. Розчин є стабільним при температурі 645–650 °C. Розчин є стабільним при температурі 650–655 °C. Розчин є стабільним при температурі 655–660 °C. Розчин є стабільним при температурі 660–665 °C. Розчин є стабільним при температурі 665–670 °C. Розчин є стабільним при температурі 670–675 °C. Розчин є стабільним при температурі 675–680 °C. Розчин є стабільним при температурі 680–685 °C. Розчин є стабільним при температурі 685–690 °C. Розчин є стабільним при температурі 690–695 °C. Розчин є стабільним при температурі 695–700 °C. Розчин є стабільним при температурі 700–705 °C. Розчин є стабільним при температурі 705–710 °C. Розчин є стабільним при температурі 710–715 °C. Розчин є стабільним при температурі 715–720 °C. Розчин є стабільним при температурі 720–725 °C. Розчин є стабільним при температурі 725–730 °C. Розчин є стабільним при температурі 730–735 °C. Розчин є стабільним при температурі 735–740 °C. Розчин є стабільним при температурі 740–745 °C. Розчин є стабільним при температурі 745–750 °C. Розчин є стабільним при температурі 750–755 °C. Розчин є стабільним при температурі 755–760 °C. Розчин є стабільним при температурі 760–765 °C. Розчин є стабільним при температурі 765–770 °C. Розчин є стабільним при температурі 770–775 °C. Розчин є стабільним при температурі 775–780 °C. Розчин є стабільним при температурі 780–785 °C. Розчин є стабільним при температурі 785–790 °C. Розчин є стабільним при температурі 790–795 °C. Розчин є стабільним при температурі 795–800 °C. Розчин є стабільним при температурі 800–805 °C. Розчин є стабільним при температурі 805–810 °C. Розчин є стабільним при температурі 810–815 °C. Розчин є стабільним при температурі 815–820 °C. Розчин є стабільним при температурі 820–825 °C. Розчин є стабільним при температурі 825–830 °C. Розчин є стабільним при температурі 830–835 °C. Розчин є стабільним при температурі 835–840 °C. Розчин є стабільним при температурі 840–845 °C. Розчин є стабільним при температурі 845–850 °C. Розчин є стабільним при температурі 850–855 °C. Розчин є стабільним при температурі 855–860 °C. Розчин є стабільним при температурі 860–865 °C. Розчин є стабільним при температурі 865–870 °C. Розчин є стабільним при температурі 870–875 °C. Розчин є стабільним при температурі 875–880 °C. Розчин є стабільним при температурі 880–885 °C. Розчин є стабільним при температурі 885–890 °C. Розчин є стабільним при температурі 890–895 °C. Розчин є стабільним при температурі 895–900 °C. Розчин є стабільним при температурі 900–905 °C. Розчин є стабільним при температурі 905–910 °C. Розчин є стабільним при температурі 910–915 °C. Розчин є стабільним при температурі 915–920 °C. Розчин є стабільним при температурі 920–925 °C. Розчин є стабільним при температурі 925–930 °C. Розчин є стабільним при температурі 930–935 °C. Розчин є стабільним при температурі 935–940 °C. Розчин є стабільним при температурі 940–945 °C. Розчин є стабільним при температурі 945–950 °C. Розчин є стабільним при температурі 950–955 °C. Розчин є стабільним при температурі 955–960 °C. Розчин є стабільним при температурі 960–965 °C. Розчин є стабільним при температурі 965–970 °C. Розчин є стабільним при температурі 970–975 °C. Розчин є стабільним при температурі 975–980 °C. Розчин є стабільним при температурі 980–985 °C. Розчин є стабільним при температурі 985–990 °C. Розчин є стабільним при температурі 990–995 °C. Розчин є стабільним при температурі 995–1000 °C. Розчин є стабільним при температурі 1000–1005 °C. Розчин є стабільним при температурі 1005–1010 °C. Розчин є стабільним при температурі 1010–1015 °C. Розчин є стабільним при температурі 1015–1020 °C. Розчин є стабільним при температурі 1020–1025 °C. Розчин є стабільним при температурі 1025–1030 °C. Розчин є стабільним при температурі 1030–1035 °C. Розчин є стабільним при температурі 1035–1040 °C. Розчин є стабільним при температурі 1040–1045 °C. Розчин є стабільним при температурі 1045–1050 °C. Розчин є стабільним при температурі 1050–1055 °C. Розчин є стабільним при температурі 1055–1060 °C. Розчин є стабільним при температурі 1060–1065 °C. Розчин є стабільним при температурі 1065–1070 °C. Розчин є стабільним при температурі 1070–1075 °C. Розчин є стабільним при температурі 1075–1080 °C. Розчин є стабільним при температурі 1080–1085 °C. Розчин є стабільним при температурі 1085–1090 °C. Розчин є стабільним при температурі 1090–1095 °C. Розчин є стабільним при температурі 1095–1100 °C. Розчин є стабільним при температурі 1100–1105 °C. Розчин є стабільним при температурі 1105–1110 °C. Розчин є стабільним при температурі 1110–1115 °C. Розчин є стабільним при температурі 1115–1120 °C. Розчин є стабільним при температурі 1120–1125 °C. Розчин є стабільним при температурі 1125–1130 °C. Розчин є стабільним при температурі 1130–1135 °C. Розчин є стабільним при температурі 1135–1140 °C. Розчин є стабільним при температурі 1140–1145 °C. Розчин є стабільним при температурі 1145–1150 °C. Розчин є стабільним при температурі 1150–1155 °C. Розчин є стабільним при температурі 1155–1160 °C. Розчин є стабільним при температурі 1160–1165 °C. Розчин є стабільним при температурі 1165–1170 °C. Розчин є стабільним при температурі 1170–1175 °C. Розчин є стабільним при температурі 1175–1180 °C. Розчин є стабільним при температурі 1180–1185 °C. Розчин є стабільним при температурі 1185–1190 °C. Розчин є стабільним при температурі 1190–1195 °C. Розчин є стабільним при температурі 1195–1200 °C. Розчин є стабільним при температурі 1200–1205 °C. Розчин є стабільним при температурі 1205–1210 °C. Розчин є стабільним при температурі 1210–1215 °C. Розчин є стабільним при температурі 1215–1220 °C. Розчин є стабільним при температурі 1220–1225 °C. Розчин є стабільним при температурі 1225–1230 °C. Розчин є стабільним при температурі 1230–1235 °C. Розчин є стабільним при температурі 1235–1240 °C. Розчин є стабільним при температурі 1240–1245 °C. Розчин є стабільним при температурі 1245–1250 °C. Розчин є стабільним при температурі 1250–1255 °C. Розчин є стабільним при температурі 1255–1260 °C. Розчин є стабільним при температурі 1260–1265 °C. Розчин є стабільним при температурі 1265–1270 °C. Розчин є стабільним при температурі 1270–1275 °C. Розчин є стабільним при температурі 1275–1280 °C. Розчин є стабільним при температурі 1280–1285 °C. Розчин є стабільним при температурі 1285–1290 °C. Розчин є стабільним при температурі 1290–1295 °C. Розчин є стабільним при температурі 1295–1300 °C. Розчин є стабільним при температурі 1300–1305 °C. Розчин є стабільним при температурі 1305–1310 °C. Розчин є стабільним при температурі 1310–1315 °C. Розчин є стабільним при температурі 1315–1320 °C. Розчин є стабільним при температурі 1320–1325 °C. Розчин є стабільним при температурі 1325–1330 °C. Розчин є стабільним при температурі 1330–1335 °C. Розчин є стабільним при температурі 1335–1340 °C. Розчин є стабільним при температурі 1340–1345 °C. Розчин є стабільним при температурі 1345–1350 °C. Розчин є стабільним при температурі 1350–1355 °C. Розчин є стабільним при температурі 1355–1360 °C. Розчин є стабільним при температурі 1360–1365 °C. Розчин є стабільним при температурі 1365–1370 °C. Розчин є стабільним при температурі 1370–1375 °C. Розчин є стабільним при температурі 1375–1380 °C. Розчин є стабільним при температурі 1380–1385 °C. Розчин є стабільним при температурі 1385–1390 °C. Розчин є стабільним при температурі 1390–1395 °C. Розчин є стабільним при температурі 1395–1400 °C. Розчин є стабільним при температурі 1400–1405 °C. Розчин є стабільним при температурі 1405–1410 °C. Розчин є стабільним при температурі 1410–1415 °C. Розчин є стабільним при температурі 1415–1420 °C. Розчин є стабільним при температурі 1420–1425 °C. Розчин є стабільним при температурі 1425–1430 °C. Розчин є стабільним при температурі 1430–1435 °C. Розчин є стабільним при температурі 1435–1440 °C. Розчин є стабільним при температурі 1440–1445 °C. Розчин є стабільним при температурі 1445–1450 °C. Розчин є стабільним при температурі 1450–1455 °C. Розчин є стабільним при температурі 1455–1460 °C. Розчин є стабільним при температурі 1460–1465 °C. Розчин є стабільним при температурі 1465–1470 °C. Розчин є стабільним при температурі 1470–1475 °C. Розчин є стабільним при температурі 1475–1480 °C. Розчин є стабільним при температурі 1480–1485 °C. Розчин є стабільним при температурі 1485–1490 °C. Розчин є стабільним при температурі 1490–1495 °C. Розчин є стабільним при температурі 1495–1500 °C. Розчин є стабільним при температурі 1500–1505 °C. Розчин є стабільним при температурі 1505–1510 °C. Розчин є стабільним при температурі 1510–1515 °C. Розчин є стабільним при температурі 1515–1520 °C. Розчин є стабільним при температурі 1520–1525 °C. Розчин є стабільним при температурі 1525–1530 °C. Розчин є стабільним при температурі 1530–1535 °C. Розчин є стабільним при температурі 1535–1540 °C. Розчин є стабільним при температурі 1540–1545 °C. Розчин є стабільним при температурі 1545–1550 °C. Розчин є стабільним при температурі 1550–1555 °C. Розчин є стабільним при температурі 1555–1560 °C. Розчин є стабільним при температурі 1560–1565 °C. Розчин є стабільним при температурі 1565–1570 °C. Розчин є стабільним при температурі 1570–1575 °C. Розчин є стабільним при температурі 1575–1580 °C. Розчин є стабільним при температурі 1580–1585 °C. Розчин є стабільним при температурі 1585–1590 °C. Розчин є стабільним при температурі 1590–1595 °C. Розчин є стабільним при температурі 1595–1600 °C. Розчин є стабільним при температурі 1600–1605 °C. Розчин є стабільним при температурі 1605–1610 °C. Розчин є стабільним при температурі 1610–1615 °C. Розчин є стабільним при температурі 1615–1620 °C. Розчин є стабільним при температурі 1620–1625 °C. Розчин є стабільним при температурі 1625–1630 °C. Розчин є стабільним при температурі 1630–1635 °C. Розчин є стабільним при температурі 1635–1640 °C. Розчин є стабільним при температурі 1640–1645 °C. Розчин є стабільним при температурі 1645–1650 °C. Розчин є стабільним при температурі 1650–1655 °C. Розчин є стабільним при температурі 1655–1660 °C. Розчин є стабільним при температурі 1660–1665 °C. Розчин є стабільним при температурі 1665–1670 °C. Розчин є стабільним при температурі 1670–1675 °C. Розчин є стабільним при температурі 1675–1680 °C. Розчин є стабільним при температурі 1680–1685 °C. Розчин є стабільним при температурі 1685–1690 °C. Розчин є стабільним при температурі 1690–1695 °C. Розчин є стабільним при температурі 1695–1700 °C. Розчин є стабільним при температурі 1700–1705 °C. Розчин є стабільним при температурі 1705–1710 °C. Розчин є стабільним при температурі 1710–1715 °C. Розчин є стабільним при температурі 1715–1720 °C. Розчин є стабільним при температурі 1720–1725 °C. Розчин є стабільним при температурі 1725–1730 °C. Розчин є стабільним при температурі 1730–1735 °C. Розчин є стабільним при температурі 1735–1740 °C. Розчин є стабільним при температурі 1740–1745 °C. Розчин є стабільним при температурі 1745–1750 °C. Розчин є стабільним при температурі 1750–1755 °C. Розчин є стабільним при температурі 1755–1760 °C. Розчин є стабільним при температурі 1760–1765 °C. Розчин є стабільним при температурі 1765–1770 °C. Розчин є стабільним при температурі 1770–1775 °C. Розчин є стабільним при температурі 1775–1780 °C. Розчин є стабільним при температурі 1780–1785 °C. Розчин є стабільним при температурі 1785–1790 °C. Розчин є стабільним при температурі 1790–1795 °C. Розчин є стабільним при температурі 1795–1800 °C. Розчин є стабільним при температурі 1800–1805 °C. Розчин є стабільним при температурі 1805–1810 °C. Розчин є стабільним при температурі 1810–1815 °C. Розчин є стабільним при температурі 1815–1820 °C. Розчин є стабільним при температурі 1820–1825 °C. Розчин є стабільним при температурі 1825–1830 °C. Розчин є стабільним при температурі 1830–1835 °C. Розчин є стабільним при температурі 1835–1840 °C. Розчин є стабільним при температурі 1840–1845 °C. Розчин є стабільним при температурі 1845–1850 °C. Розчин є стабільним при температурі 1850–1855 °C. Розчин є стабільним при температурі 1855–1860 °C. Розчин є стабільним при температурі 1860–1865 °C. Розчин є стабільним при температурі 1865–1870 °C. Розчин є стабільним при температурі 1870–1875 °C. Розчин є стабільним при температурі 1875–1880 °C. Розчин є стабільним при температурі 1880–1885 °C. Розчин є стабільним при температурі 1885–1890 °C. Розчин є стабільним при температурі 1890–1895 °C. Розчин є стабільним при температурі 1895–1900 °C. Розчин є стабільним при температурі 1900–1905 °C. Розчин є стабільним при температурі 1905–1910 °C. Розчин є стабільним при температурі 1910–1915 °C. Розчин є стабільним при температурі 1915–1920 °C. Розчин є стабільним при температурі 1920–1925 °C. Розчин є стабільним при температурі 1925–1930 °C. Розчин є стабільним при температурі 1930–1935 °C. Розчин є стабільним при температурі 1935–1940 °C. Розчин є стабільним при температурі 1940–1945 °C. Розчин є стабільним при температурі 1945–1950 °C. Розчин є стабільним при температурі 1950–1955 °C. Розчин є стабільним при температурі 1955–1960 °C. Розчин є стабільним при температурі 1960–1965 °C. Розчин є стабільним при температурі 1965–1970 °C. Розчин є стабільним при температурі 1970–1975 °C. Розчин є стабільним при температурі 1975–1980 °C. Розчин є стабільним при температурі 1980–1985 °C. Розчин є стабільним при температурі 1985–1990 °C. Розчин є стабільним при температурі 1990–1995 °C. Розчин є стабільним при температурі 1995–2000 °C. Розчин є стабільним при температурі 2000–2005 °C. Розчин є стабільним при температурі 2005–2010 °C. Розчин є стабільним при температурі 2010–2015 °C. Розчин є стабільним при температурі 2015–2020 °C. Розчин є стабільним при температурі 2020–2025 °C. Розчин є стабільним при температурі 2025–2030 °C. Розчин є стабільним при температурі 2030–2035 °C. Розчин є стабільним при температурі 2035–2040 °C. Розчин є стабільним при температурі 2040–2045 °C. Розчин є стабільним при температурі 2045–2050 °C. Розчин є стабільним при температурі 2050–2055 °C. Розчин є стабільним при температурі 2055–2060 °C. Розчин є стабільним при температурі 2060–2065 °C. Розчин є стабільним при температурі 2065–2070 °C. Розчин є стабільним при температурі 2070–2075 °C. Розчин є стабільним при температурі 2075–2080 °C. Розчин є стабільним при температурі 2080–2085 °C. Розчин є стабільним при температурі 2085–2090 °C. Розчин є стабільним при температурі 2090–2095 °C. Розчин є стабільним при температурі 2095–2100 °C. Розчин є стабільним при температурі 2100–2105 °C. Розчин є стабільним при температурі 2105–2110 °C. Розчин є стабільним при температурі 2110–2115 °C. Розчин є стабільним при температурі 2115–2120 °C. Розчин є стабільним при температурі 2

переходом жидкости во внутриклеточное пространство и отеком мозга.

При ДКА не следует форсировать диурез с помощью диуретиков, поскольку это практически не помогает в выведении кетоновых тел, но в то же время замедляет восстановление водного баланса.

Обязательно необходима коррекция содержания электролитов, потерянных вследствие осмотического диуреза, в первую очередь калия, запасы которого в организме очень невелики.

С целью коррекции ацидоза врачи часто назначают раствор бикарбоната натрия, однако это сопряжено с исключительно высоким риском церебральных осложнений. Поскольку адекватная инсулиноterapia и регидратация в большинстве случаев помогают устранять ацидоз, бикарбонат натрия разрешается вводить только при документированном снижении pH крови менее 7,2, а по некоторым данным даже 7,0. Если определить эти показатели не представляется возможным, то риск введения щелочей «вслепую» намного превышает потенциальную пользу.

И наконец, еще одним важным направлением в терапии ДКА является выявление и лечение сопутствующих заболеваний, которые могли послужить причиной развития кетоацидоза, а также ухудшать его течение.

? — Какие инфузионные препараты следует использовать для инфузионной терапии при ДКА?

— С этой целью обычно используют физиологический раствор, раствор Рингера-Локка и растворы, содержащие многоатомные спирты (Сорбилакт, Реосорбилакт).

В последнее время в нашей клинике для лечения ДКА активно используется многокомпонентный препарат Ксилат, который содержит многоатомный спирт ксилитол, натрия ацетат и электролиты. Принципиальное отличие Ксилата от других инфузионных средств заключается в том, что он не только корректирует объем циркулирующей крови, восстанавливает водно-электролитный баланс и реологические свойства крови, но и, что особенно ценно, способствует уменьшению метаболических нарушений. Ксилитол является энергетическим субстратом (с незаменимым от инсулина метаболизмом), поэтому его включение в энергетический обмен организма приводит к уменьшению расщепления жиров, то есть оказывает антикетогенное действие. Так как ксилитол представляет собой нормальный промежуточный продукт углеводного обмена, то есть не является чужеродным веществом для организма человека, он не токсичен и обычно хорошо переносится.

Второй компонент Ксилата — натрия ацетат — относится к ошелачивающим средствам замедленного действия и, в отличие от натрия гидрокарбоната, способствует постепенной коррекции метаболического ацидоза и не приводит к резким колебаниям pH.

И наконец, Ксилат содержит ряд электролитов (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cl⁻), поэтому позволяет корректировать электролитные нарушения.

На базе нашей клиники было проведено исследование, которое продемонстрировало эффективность препарата Ксилат у пациентов с СД 1 и 2 типа и кетоацидозом, развившимся на фоне декомпенсации диабета. Инфузионную терапию проводили препаратом Ксилат в объеме от 200 до 800 мл/сут в зависимости от клинической ситуации на протяжении 10 дней. В результате было отмечено не только достоверное снижение уровня кетоновых тел в крови, но и уменьшение уровней общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Таким образом, препарат продемонстрировал не только эффективность в лечении кетоацидоза, но и благоприятное влияние на липидный спектр. Еще один важный вывод, который мы сделали, заключается в том, что влияние инфузионной терапии препаратом Ксилат является дозозависимым, и он более эффективен в отношении уменьшения уровня кетоновых тел в крови при применении в объеме не менее 600-800 мл в сутки.

В нашем исследовании Ксилат не оказывал влияния на осмоляльность крови, но следует помнить, что гиперосмолярная кома все же является противопоказанием к применению Ксилата и других гиперосмолярных растворов. Поэтому важно дифференцировать эти острые осложнения диабета.

? — Расскажите, пожалуйста, об особенностях гиперосмолярной комы и подходах к ее лечению.

— Гиперосмолярная кома встречается значительно реже, чем ДКА, однако сопровождается более высокой смертностью (до 60%). Как правило, эта кома развивается у пожилых пациентов с СД 2 типа вследствие действия тех же триггеров, что и в случае ДКА (острые заболевания, инфекции, нарушения режима лечения и др.). Это патологическое состояние характеризуется очень высокими показателями гликемии (до 50-55 ммоль/л) и выраженной дегидратацией, обусловленной осмотическим диурезом, но не сопровождается повышением уровня кетоновых тел, так как сохраняющаяся секреция инсулина достаточна для предотвращения кетогенеза в печени, хотя и недостаточна для поддержания нормогликемии.

Основными жалобами при гиперосмолярном синдроме являются нарастающая жажда и полиурия. Нередко данная патология сопровождается также полиморфной неврологической симптоматикой, которая не укладывается в какой-либо стойкий синдром. Иногда ее ошибочно трактуют как симптомы начинающегося отека мозга и вместо регидратации проводят форсированный диурез, который опасен при этом патологическом состоянии.

Подтвердить диагноз гиперосмолярной комы позволяет значительная гипергликемия при высокой осмоляльности плазмы крови (более 360 мОсм/кг).

Основные цели инфузионной терапии при гиперосмолярной диабетической коме — регидратация и снижение осмоляльности плазмы крови. С целью регидратации у таких пациентов рекомендовано применять гипотонические растворы, например 0,45% раствор хлорида натрия (сначала 1-3 л в течение 2-3 ч, затем 200-300 мл/ч до полного возмещения дефицита жидкости). При уровне натрия более 165 ммоль/л введение солевых растворов противопоказано, и регидратацию начинают с введения 2,5% раствора глюкозы.

Роль инсулина в ведении пациентов с гиперосмолярной комой не столь велика, как при ДКА. Используются меньшие дозы гормона, а при снижении гликемии менее 15 ммоль/л, как и в случае ДКА, добавляется введение 5% раствора глюкозы. Гликемию нельзя снижать быстрее, чем на 5,5 ммоль/л в час, так как осмоляльность сыворотки должна уменьшаться не более, чем на 10 мосмоль/л в час.

? — Какова схема инфузионной терапии при тяжелой гипогликемии?

— Тяжелая гипогликемия/гипогликемическая кома является наиболее частым острым осложнением СД и встречается при обоих его типах. Чаще всего эти состояния развиваются у больных, получающих инсулин и старые препараты сульфонилмочевинны (например, глибенкламид), на фоне стрессовых ситуаций, высокой физической активности, нарушений режима питания или при использовании некорректных доз препаратов. Гипогликемическая кома развивается при очень резком снижении уровня глюкозы крови (2 ммоль/л и ниже).

Клинические симптомы гипогликемии проявляются в течение короткого промежутка времени. Сначала в результате активации симпатoadренальной системы появляются потливость, тремор рук и учащенное сердцебиение, а при дальнейшем снижении уровня гликемии развивается нейрогликопения, проявляющаяся головной болью, затруднением речи, нарушением сознания с появлением очаговой неврологической симптоматики и судорог вплоть до развития комы.

Наиболее простой способ оказания помощи при гипогликемии — сладкая еда или напиток. Однако если пациент не в состоянии глотать либо находится без сознания, показана внутривенная струйная инфузия концентрированного раствора глюкозы (50-100 мл 20-40% раствора). Следует отметить, что такая терапия сопряжена с высокой вероятностью резкого и чрезмерного повышения уровня глюкозы крови, поэтому в последующем часто приходится корректировать уже развившуюся гипергликемию. В связи с этим для купирования тяжелой гипогликемии предпочтительнее использовать глюкагон, который за счет контринсулярного действия обеспечивает плавное повышение уровня глюкозы крови.

? — Есть ли необходимость в инфузионной терапии при хронических осложнениях СД?

— Необходимость проведения инфузионной терапии может возникать и при хронических осложнениях СД. Речь идет о неинтенсивной инфузионной терапии, направленной, в частности, на коррекцию нарушений обмена веществ, микроциркуляции и реологии крови. Например, при многих осложнениях СД будет целесообразным внутривенное применение донатора оксида азота L-аргинина, эффективно корректирующего эндотелиальную дисфункцию и нарушения микроциркуляции.

Согласно современным представлениям, эндотелиальная дисфункция играет важную роль в развитии микро-, макрососудистых и неврологических осложнений СД. Она обусловлена гипергликемией, инсулинорезистентностью, накоплением конечных продуктов неэнзиматического гликозилирования, активацией оксидативного стресса и другими факторами, принимающими участие в патогенезе СД. Кроме того, неблагоприятное воздействие на эндотелий оказывают часто сопутствующие СД ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия,

гиперхолестеринемия и курение. В то же время хорошо известно, что эндотелий обеспечивает не только механическую барьерную роль, но и вырабатывает многочисленные биологически активные вещества, в том числе регулирующие тонус сосудов (например, вазодилатор оксид азота и вазоконстриктор простагландин). Слаженная работа вазоконстрикторных и вазодилаторных механизмов обеспечивает адекватный кровоток в том или ином органе в зависимости от его физиологической потребности. У больных с эндотелиальной дисфункцией вследствие нарушения синтеза оксида азота преобладает вазоконстрикция, что приводит к нарушению перфузии и оксигенации тканей и, в случае СД, усугублению течения его сосудистых и неврологических осложнений.

Поскольку оксид азота синтезируется из азот-содержащего предшественника L-аргинина, экзогенное введение данной аминокислоты стимулирует образование оксида азота, что сопровождается улучшением функции эндотелия, расширением сосудов, усилением кровотока и оксигенации тканей. Все это оказывает положительное влияние на течение диабетических осложнений.

Перечисленные эффекты L-аргинина были продемонстрированы во многих исследованиях. Например, в работе, проведенной на нашей кафедре, было показано достоверное улучшение мозгового кровотока, который измеряли с помощью транскраниальной доплерографии у пациентов с СД 2 типа под влиянием внутривенного капельного введения препарата Тивортин, содержащего L-аргинин.

Таким образом, включение Тивортина в комплексные схемы лечения сосудистых и неврологических осложнений СД является оправданным и эффективным, поскольку он влияет на универсальное звено патогенеза всех диабетических осложнений — эндотелиальную дисфункцию.

Подготовил Вячеслав Клиимчук



TIVORTIN® Незамінний донатор оксиду азоту




У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

- підвищенню толерантності до фізичного навантаження^{1,2};
- зниженню добового використання нітрогліцерину³;
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статини³;
- нівелюванню побічної дії β-адреноблокаторів — еректильної дисфункції.

1. Коноплева Л.Ф. L-аргінин при ішемічній хворобі серця: дослідження продовжуються // Тетарія. - 2010. - №10. - С. 64-68

2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тивортин аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний часопис. - 2009. - 5.

3. Schulze F. and coavt., 2009. Nutrition Research. 2009 May; 29(5): 291-7.

Форма випуску:
4,2% р-н L-аргінину гідрохлориду 100 мл для інфузії
L-аргінину аспартат 1 г/5 мл, розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

www.tivortin.com



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



Дефіцит вітаміна В₁₂ на фоні терапії метформіном: незаметная проблема с заметными последствиями

Метформин признан препаратом первой линии в лечении сахарного диабета (СД) 2 типа и является сегодня наиболее назначаемым сахароснижающим средством. Врачам хорошо известны гастроинтестинальные побочные эффекты этого препарата, однако не все знают о такой потенциальной проблеме как метформин-индуцированный дефицит витамина В₁₂. Он может приводить к развитию анемии и нейропатии, которая часто неправильно диагностируется как диабетическая нейропатия и, соответственно, неадекватно лечится. Это приводит к прогрессированию повреждения нервных волокон вплоть до их необратимых изменений, в то время как имеющееся нарушение могло быть легко скорректировано на ранних этапах. В данной статье мы обращаем внимание читателей на актуальность проблемы метформин-индуцированного дефицита витамина В₁₂ и возможные пути ее решения.

Актуальность проблемы

В настоящее время метформин рекомендуется в качестве базисного препарата для лечения СД 2 типа, то есть он должен использоваться как на старте терапии, так и на любом этапе заболевания в комбинации с другими сахароснижающими средствами. В связи с этим метформин стал наиболее назначаемым препаратом для лечения СД 2 типа в Украине и в мире.

В целом метформин является лекарственным средством с доказанной безопасностью, хотя и имеет ряд побочных эффектов и противопоказаний к применению. Самое известное нежелательное явление, возникающее на фоне терапии метформином — лактатацидоз — в действительности наблюдается крайне редко и практически не развивается при адекватном применении препарата (с учетом противопоказаний). Часто встречающиеся гастроинтестинальные побочные эффекты терапии метформином не угрожают жизни пациентов и их здоровью, хотя и снижают качество жизни и приверженность к лечению. В большинстве случаев этих побочных действий можно избежать, назначая лекарственные формы с замедленным высвобождением и начиная терапию с низкой дозы с последующим медленным ее увеличением, также важно придерживаться приема препарата после еды. Существует еще одна распространенная и потенциально опасная ассоциированная с применением метформина проблема, которой практически не уделяется внимание. Речь идет о метформин-индуцированном дефиците витамина В₁₂.

Этот побочный эффект метформина был установлен давно. Так, еще в 1973 году G.H. Tomkin сообщил о 30% распространенности дефицита В₁₂ у пациентов, получавших метформин. Однако в течение многих лет этот вопрос не изучался. Ситуация изменилась в конце 90-х гг. прошлого столетия после публикации ряда исследований.

В большом рандомизированном контролируемом исследовании NIDDM (R. DeFronzo et al., 2006), посвященном изучению эффективности метформина, было выявлено, что через 29 недель лечения метформин снижает сывороточный уровень витамина В₁₂ на 22% и 29% по сравнению с плацебо и глибенкламидом, соответственно.

Опубликованный в 2012 г. анализ базы данных Национального исследования здоровья и питания (NHANES, 1999–2006, США) показал наличие дефицита В₁₂ у 5,8% пациентов с СД, получавших метформин, по сравнению с 2,4% в группе больных СД, не принимавших этот препарат (p=0,0026), и 3,3% у лиц без диабета (p=0,0002). Скорректированный относительный риск развития недостаточности витамина В₁₂ при приеме метформина составил 2,92 (95% ДИ 1,26–6,78) (L. Reinstatler et al., 2012).

В исследовании M. Braza и соавт. (2009) дефицит В₁₂ или его уровень на самой нижней границе нормы наблюдался у 40% больных СД 2 типа, принимавших метформин более 1 года.

В целом, повышение частоты В₁₂-дефицита на фоне приема метформина было

выявлено в многочисленных исследованиях с разными показателями распространенности этого патологического состояния, которые зависели от длительности лечения и других факторов.

Механизм и факторы риска развития метформин-индуцированного дефицита В₁₂

Считается, что метформин нарушает всасывание витамина В₁₂. В качестве возможных механизмов такого эффекта рассматриваются нарушение мелкой моторики кишечника и повышение интестинальной концентрации глюкозы, что стимулирует бактериальный рост и мальабсорбцию, а также ингибирование кальций-зависимого всасывания комплекса витамина В₁₂ и внутреннего фактора Касла. В подтверждение последней гипотезы свидетельствует тот факт, что применение кальция уменьшает выраженность метформин-индуцированного В₁₂-дефицита (W.A. Bauman et al., 2000).

Снижение поглощения витамина В₁₂ обычно начинается примерно через 4 мес терапии. Поскольку в организме человека содержится большой запас витамина В₁₂ (в среднем 2000–5000 мкг, половина из которых — в печени), первые клинические проявления могут появиться только спустя 5–10–15 лет после начала приема метформина.

Так как дефицит витамина В₁₂ развивается не у всех пациентов, получающих метформин, важно было выяснить факторы риска развития этого патологического состояния. Исследование «случай-контроль», проведенное R.Z. Ting и соавт. (2006), показало четкую корреляцию дозы метформина и длительности его применения с частотой дефицита В₁₂. Таким образом, чем выше доза и дольше лечение, тем выше риск развития В₁₂-дефицита.

Клинические проявления дефицита витамина В₁₂

При легком и умеренном дефиците В₁₂ развивается макроцитарная и мегалобластная анемия, которая сопровождается такими симптомами, как слабость, одышка, учащенное сердцебиение и повышенная утомляемость.

Тяжелый дефицит витамина В₁₂ может приводить к развитию периферической и центральной нейропатии, которая проявляется онемением, парестезией, болью в конечностях, атаксией, ухудшением памяти, деменцией, депрессией, вегетативными нарушениями и другими патологическими изменениями.

В₁₂-дефицит и нейропатия: точка невозврата

В то время как В₁₂-дефицитная анемия является обратимым состоянием, В₁₂-дефицитная нейропатия постоянно прогрессирует и в определенный момент времени проходит так называемую точку невозврата, когда патологические изменения нервной ткани становятся необратимыми. Дефицит витамина В₁₂ вызывает демиелинизацию аксонов с последующей их дегенерацией и смертью

нейронов, причем не только в периферических нервах, но и в задних и боковых столбах спинного головного мозга. Поэтому, ранняя диагностика и коррекция В₁₂-дефицита имеют важное значение для предотвращения необратимых неврологических повреждений.

Диабетическая или В₁₂-дефицитная нейропатия у пациента с СД 2 типа: сложности дифференциальной диагностики и возможное сочетание

M. Braza и соавт. (2009) показали, что у 77% пациентов, получавших метформин и имевших дефицит витамина В₁₂, наблюдалась периферическая нейропатия. Подавляющему большинству таких пациентов в реальной клинической практике врачи ставят диагноз диабетическая нейропатия, забывая о том, что он является диагнозом исключения, то есть может быть установлен только после исключения других возможных причин повреждения нервной системы. Такой причиной у многих больных может быть В₁₂-дефицит, в том числе метформин-индуцированный. Отсутствие настороженности в отношении этого состояния приводит к ошибочной диагностике и неадекватному лечению. Пациент получает, например, антиоксиданты или другие патогенетические средства, а нейропатия продолжает прогрессировать, поскольку сохраняется дефицит витамина В₁₂.

Еще более частой является ситуация, когда у пациента имеет место диабетическая нейропатия, которую усугубляет дефицит витамина В₁₂. Во время недавнего конгресса Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) были представлены результаты исследования HOME, убедительно показавшие негативное влияние метформин-индуцированного В₁₂-дефицита на течение диабетической нейропатии. В этом исследовании было установлено, что прием метформина дозозависимо повышает сывороточный уровень метилмалоновой кислоты (ММА), которая является золотым стандартом среди биомаркеров тканевого дефицита В₁₂. Это повышение в свою очередь ассоциировалось с усугублением симптомов нейропатии. В анализ были включены 390 пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапии, которых рандомизировали в две группы для применения метформина или плацебо в течение 52 мес. К концу периода наблюдения выраженность симптомов нейропатии оказалась несколько выше в группе метформина (на 0,25 балла). Авторы пришли к заключению, что метформин оказывает двойное влияние на течение нейропатии — и нейропротективное, и нейротоксическое. С одной стороны, он улучшает гликемический контроль и тем самым уменьшает негативное влияние гипергликемии на нервную ткань, а с другой — вызывает дефицит В₁₂ и повышает уровень ММА, что ассоциируется с повреждающим действием на нервные волокна.

Практические рекомендации

Метформин обладает рядом неоспоримых преимуществ перед другими сахароснижающими препаратами и поэтому

остается краеугольным камнем в лечении СД 2 типа. Связанные с ним нежелательные эффекты не должны быть преградой для его назначения, однако они требуют проведения специальных профилактических мероприятий.

Текущие клинические руководства Американской диабетической ассоциации (ADA) и EASD упоминают дефицит В₁₂ в качестве потенциального побочного эффекта терапии метформином, однако пока не дают четких рекомендаций по его скринингу и коррекции из-за отсутствия надежной доказательной базы. Тем не менее уже сегодня врачи должны осознавать риск, связанный с метформин-индуцированным В₁₂-дефицитом, и прилагать усилия для его минимизации, особенно учитывая, что профилактические меры являются простыми и не дорогостоящими.

Одним из предлагаемых вариантов решения проблемы является ежегодный скрининг на В₁₂-дефицит и при необходимости последующее терапевтическое вмешательство. Второй вариант заключается в профилактическом назначении витамина В₁₂ всем пациентам, получающим метформин, особенно в высоких дозах (более 1000 мг) или длительное время, без проведения скрининга. С этой целью можно использовать парентеральное введение нагрузочной дозы витамина В₁₂ (1000 мкг) раз в год или прием комплексов витаминов группы В в терапевтических дозировках. Поливитаминные комплексы с профилактическими дозами витаминов группы В для этой цели не подходят, так как не могут компенсировать дефицит у пациентов с СД 2 типа вследствие нарушения всасывания витамина В₁₂.

Особое внимание необходимо уделять ранней диагностике нейропатии. При первых признаках следует назначить адекватное лечение. С учетом того, что дифференцировать В₁₂-дефицитную и диабетическую нейропатию сложно, а также частое их сочетание, в схему лечения всех пациентов с СД 2 типа, получающих метформин, целесообразно включать препараты витаминов группы В.

Они являются важным компонентом патогенетической и симптоматической терапии диабетической нейропатии независимо от ее этиологии в связи с физиологическими функциями этих витаминов в нервной ткани. Наилучшие результаты можно получить при комбинации витаминов группы В с α-липоевой кислотой, которая влияет на второй важный патогенетический механизм нейропатии — окислительный стресс.

Одним из наиболее часто применяемых комплексов витаминов группы В в Украине является Нейровитан. Он содержит все основные нейротропные витамины (В₁, В₂, В₆ и В₁₂) в высоких терапевтических дозах. Витамин В₁ в составе препарата Нейровитан находится в виде октотиамин — вещества, полученного путем соединения тиамин и α-липоевой кислоты и обладающего их свойствами. Октотиамин — жирорастворимая форма тиамин, которая обладает пролонгированным действием, более высокой кислотоустойчивостью, всасываемостью и эффективностью по сравнению с тиамин гидрохлоридом. Благодаря уникальной форме Нейровитана (витамины находятся в микрогранулах) его компоненты не взаимодействуют между собой и хорошо всасываются.

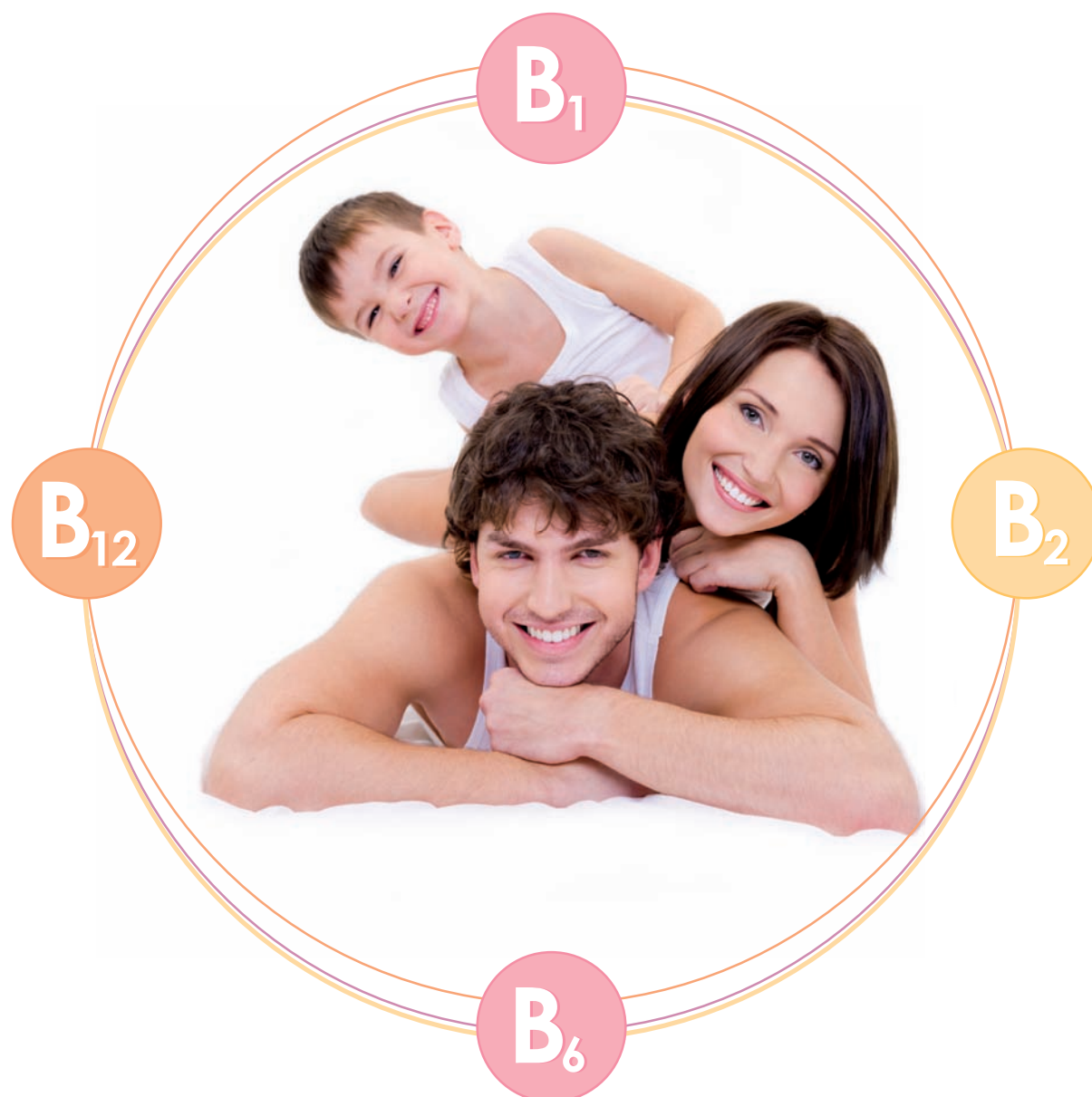
Подготовила **Наталья Мищенко**





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, ціанкобаламіну 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.

Н.А. Кравчун, Ю.А. Титова, Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Остеопороз в практике эндокринолога

Остеопороз (ОП) – заболевание, характеризующееся снижением плотности и качества костной ткани, приводящее к значительному увеличению ломкости костей, повышенному риску переломов. **Метаболические остеопатии, или метаболические болезни костей, представляют собой системные поражения скелета, в основе которых лежат нарушения обмена кальция, коллагена и других белков костей, приводящие к снижению массы и прочности скелета.**

ОП – это основное проявление метаболической остеопатии при эндокринной патологии.

По данным многочисленных отчетов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в структуре хронических заболеваний по социально-экономической и медицинской значимости ОП занимает стабильное четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета. В условиях продолжающегося старения населения планеты ВОЗ провозгласила первое десятилетие XXI века Декадой костей и суставов (Bone and Joint Decade, 2000–2010 гг.). В число наиболее значимых для общества заболеваний был включен и ОП.

Во всем мире ОП и связанные с ним переломы представляют собой серьезную проблему здравоохранения с удручающими последствиями, приводящими к повышенному уровню инвалидизации и смертности.

Каждые 3 секунды в мире происходит остеопоротический перелом, а начиная с 50 лет каждая вторая женщина и каждый пятый мужчина в течение оставшейся жизни будут иметь перелом кости.

Количество остеопоротических переломов в мире прогрессивно увеличивается: прогнозируется рост с 1,7 млн в 1990 г. до 6,3 млн в 2050 г.

У пациентов старше 50 лет ОП выявляется у 30,5–33,1% женщин и у 22,8–24,1% мужчин. У женщин в возрасте 50 лет риск остеопоротических переломов (1:6) сопоставим с риском развития рака молочной железы (1:9).

Наиболее полная статистика по этой проблеме собрана в США. Ежегодно фиксируется 1,5 млн переломов, связанных с ОП, из них 700 тыс. переломов позвоночника, 250 тыс. переломов шейки бедра, 250 тыс. переломов дистального отдела лучевой кости и 300 тыс. переломов в других частях скелета. Риск переломов позвоночника, шейки бедра и дистального отдела лучевой кости составляет 40% для белых женщин и 15% для белых мужчин в возрасте 50 лет и старше. Около 50% больных с переломом шейки бедра не могут обходиться без посторонней помощи, а 15–20% больных умирают в течение года.

Наиболее тяжелыми по своим последствиям, включая высокую летальность, являются переломы проксимального отдела (шейки) бедра. В ряде стран летальность после этого перелома превышает общемировую показатель в 20%, основная причина – отсутствие современных стандартов оказания помощи больным с переломом проксимального отдела бедра, включая специализированную хирургическую помощь.

В Европе ежегодно у 179 тыс. мужчин и 611 тыс. женщин на фоне ОП происходят переломы

проксимального отдела бедренной кости, стоимость связанной с этим терапии оценивается в 25 млрд евро.

К факторам риска развития ОП относятся (рис. 1):

- женский пол;
- генетические или конституциональные факторы;
- наследственные факторы (семейные формы, переломы у матери);
- хрупкое телосложение;
- длинная шейка бедра;
- позднее менархе (после 15 лет);
- ранняя менопауза (до 45 лет);
- более 3 родов или отсутствие родов;
- длительная лактация (более 6 мес);
- ранняя овариэктомия;
- ановуляция;
- олиго-, аменорея.

Выделяют модифицируемые факторы риска развития ОП:

- курение;
- низкая масса тела;
- злоупотребление алкоголем;
- злоупотребление кофеином;
- малоподвижный образ жизни, длительная иммобилизация;
- недостаточное потребление кальция и дефицит витамина D;
- повторные падения;
- прием некоторых лекарственных средств (кортикостероиды, антиконвульсанты, длительная терапия гепарином, тироксином, антацидными препаратами, содержащими алюминий).

Исключение указанных факторов позволяет значительно снизить риск развития ОП.

Факторы, способствующие развитию ОП:

- нервная анорексия;
- гастродуоденальная патология;
- гепатобилиарная патология (как следствие, мальабсорбция);
- первичный гиперпаратиреозидизм;
- тиреотоксикоз;
- первичный гипогонадизм;
- пролактинома;
- гиперкортицизм;
- ревматоидный артрит;
- хроническая обструктивная патология легких;
- хроническая неврологическая патология;
- хроническое заболевание почек;
- сахарный диабет;
- состояние после трансплантации;
- длительная терапия кортикостероидами, антикоагулянтами, антиконвульсантами, антацидами, химиотерапия.

Классификация ОП (принята Российской ассоциацией по остеопорозу, 1997 г., пересмотрена Украинской ассоциацией остеопороза, 2004 г.)

А. Первичный ОП.

1. Постменопаузальный остеопороз (I тип).
2. Сенильный остеопороз (II тип).
3. Ювенильный остеопороз.
4. Идиопатический остеопороз.

Б. Вторичный ОП.

1. Заболевания эндокринной системы.

1. Эндемический гиперкортицизм (болезнь или синдром Иценко-Кушинга).
2. Тиреотоксикоз.
3. Гипогонадизм.
4. Гиперпаратиреоз.



Н.А. Кравчун



Ю.А. Титова



5. Сахарный диабет (инсулинозависимый).
6. Гипопитуитаризм, полигланулярная эндокринная недостаточность.

II. Ревматические заболевания.

1. Ревматоидный артрит.
2. Системная красная волчанка.
3. Анкилозирующий спондилоартрит.

III. Заболевания органов пищеварения.

1. Состояние после резекции желудка.
2. Мальабсорбция.
3. Хронические заболевания печени.

IV. Заболевания почек.

1. Хроническая почечная недостаточность.
2. Почечный канальцевый ацидоз.
3. Синдром Фанкони.

V. Заболевания крови.

1. Миеломная болезнь.
2. Талассемия.
3. Системный мастоцитоз.
4. Лейкозы и лимфомы.

VI. Другие заболевания и состояния.

1. Иммобилизация.
2. Овариэктомия.
3. Хронические обструктивные заболевания легких.

4. Алкоголизм.
5. Нервная анорексия.
6. Нарушения питания.
7. Трансплантация органов.

VII. Генетические нарушения.

1. Несовершенный остеогенез.
2. Синдром Марфана.
3. Синдром Элерса-Данло (несовершенный десмогенез).
4. Гомоцистинурия и лизинурия.

VIII. Медикаменты.

1. Глюкокортикоиды.
2. Антиконвульсанты.
3. Иммунодепрессанты.
4. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.
5. Антациды, содержащие алюминий.
6. Тиреоидные гормоны.

Как видно, в представленной классификации эндокринный ОП занимает значительное место.

ОП при эндокринных заболеваниях (рис. 2)

Первичный – наиболее распространен и обычно связан с менопаузой и старением.

Вторичный – гетерогенная группа состояний с различными причинами и патогенетическими механизмами (в том числе и эндокринный ОП).



Рис. 1. Факторы риска ОП



Рис. 2. Классификация эндокринного остеопороза (M.J. Favus, 1993)

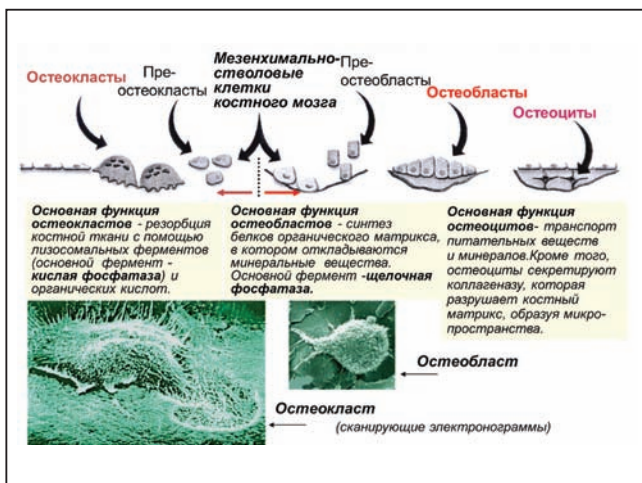


Рис. 3. Клетки костной ткани: образование, функции

Костная ткань – это разновидность соединительной, вместе с хрящевой они образуют скелет человека. Скелет должен быть прочным, жестким и гибким одновременно, что характерно для молодого здорового организма. Жесткость костям придают минералы (кальций и фосфор), гибкость – органический матрикс (коллаген 1 типа и неколлагеновые белки: остеокальцин, остеоонектин, остеоопонтин и др.).

Костная ткань обладает уникальной способностью к самостоятельному remodelированию, что приводит не только к адаптации и обновлению, но и к сращению переломов, трещин и микропереломов.

Remodelирование кости – процесс, происходящий в течение всей жизни, направленный на восстановление и сохранение скелета как структурного и функционального органа, выполняется двумя основными клетками костной ткани: остеокластами (резорбция кости) и остеобластами (формирование новой кости).

Следует выделять такие патологические состояния: остеопению, которая характеризуется снижением массы костной ткани, остеопороз – метаболическое заболевание скелета, для которого характерно нарушение минерализации костной ткани, что обусловлено дисметаболизмом или дефицитом витамина D.

Для ОП характерны микропереломы с выраженным болевым синдромом, переломы ребер, сопровождающиеся болями в грудной клетке, а также переломы шейки бедра и лучевой кости. Пациенты с ОП имеют так называемую утиную походку.

Дефицит эстрогенов во время менопаузы приводит к увеличению скорости костного remodelирования, что способствует повышению количества резорбированной кости и снижает объем вновь образованной, в результате чего теряется масса кости и нарушается ее структура (рис. 3).

Стартовая минеральная плотность костной ткани (МПКТ) и скорость потери костного вещества определяют риск развития ОП, который на ранних стадиях протекает бессимптомно.

Маркеры формирования костной ткани

Остеокальцин:

- основной неколлагеновый белок костного матрикса, синтезируемый остеобластами;
- концентрация в крови отражает метаболическую активность остеобластов костной ткани, так как это результат нового синтеза, а не высвобождения его при резорбции кости;
- возможный прогностический фактор усиления заболевания костей.

Кальцитонин:

- полипептидный гормон, выделяемый С-клетками щитовидной железы;
- основной эффект – снижение уровня кальция в крови и отложение его в костях;
- антагонист паратгормона;
- действует через специфические рецепторы, в результате происходит торможение резорбции костей и выход кальция из кости.

Костный фермент щелочной фосфатазы (bALP). Его исследование, наряду с общей активностью щелочной фосфатазы, существенно повышает информативность при дифференциальной диагностике заболеваний скелета и печени.

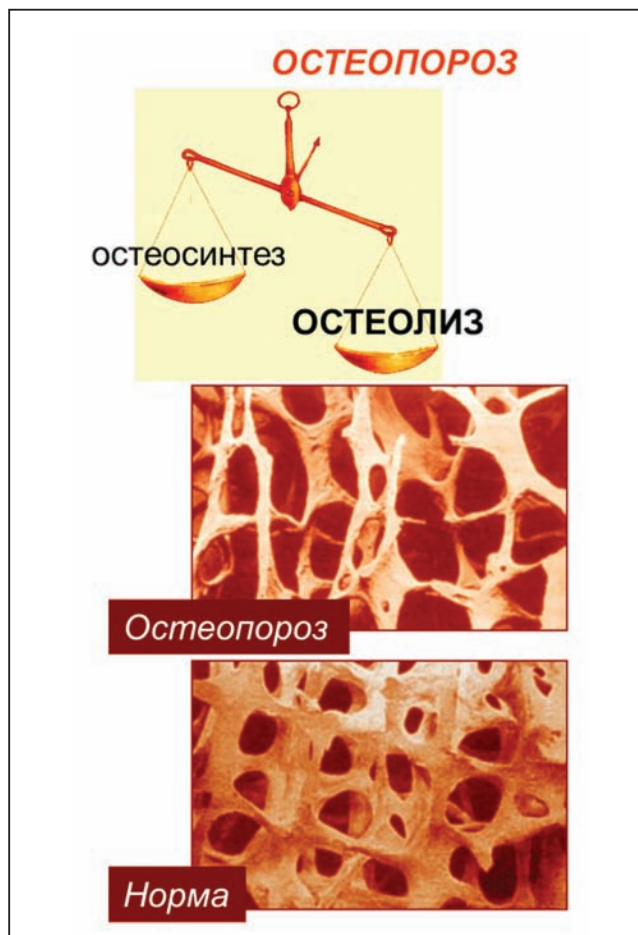


Рис. 4. Электронная микрофотография костной ткани

Маркеры резорбции костной ткани

Дезоксипиридинолин (ДПИД):

- самый адекватный маркер резорбции кости;
- экскреция повышается при многих видах ОП.

Beta-Cross Laps (С-концевые телопептиды α-цепи коллагена 1 типа). Их измерение позволяет оценить темпы деградации относительно старой костной ткани.

Прогностическая значимость определения маркеров:

- маркеры резорбции костей, превышающие норму в 2 раза, связывают с двукратным увеличением риска переломов;
- уровни маркеров резорбции костей, превышающие норму в 3 раза и более, имеют другую метаболическую костную патологию (включая злокачественную).

Своевременная комплексная диагностика функционального состояния костной ткани позволяет вовремя выявить нарушения и правильно назначить терапию, направленную на снижение резорбции или повышение костеобразования.

Постменопаузальный ОП – гетерогенное заболевание, в основе которого лежит прогрессирующая потеря костной ткани, начинающаяся после естественной или хирургической менопаузы (прекращение функции яичников). Механизм его развития заключается в том, что эстрогены опосредованно, путем угнетения интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6), уменьшая резорбцию костной ткани, поддерживают костную массу за счет регуляции активности гена фактора некроза опухоли β, который оказывает влияние на эстрогенные рецепторы костной ткани.

К основным факторам риска постменопаузального ОП относятся:

- ОП в семейном анамнезе (наличие перелома у матери увеличивает риск возникновения перелома в 2 раза);
- наличие перелома в анамнезе (риск последующего перелома возрастает в 1,5-9,5 раз в зависимости от наличия других факторов риска);
- пожилой возраст;
- нарушение менструального цикла;
- овариэктомию в молодом возрасте.

Отличительные характеристики эндокринных остеопоротических переломов

1. Для возникновения перелома достаточно воздействия небольшой силы (например, падение со стула).

2. Частота переломов увеличивается с возрастом:

- у женщин в 50 лет – 39,7%;
- у женщин старше 60 лет – до 50%.

3. Консолидация остеопоротических переломов замедлена.

Большинство переломов происходят в результате компрессионной нагрузки при подъеме груза, изменении положения, сгибании. Переломы позвонков в первые 15-20 лет после менопаузы сопровождаются сильными болями, после 75 лет – происходят постепенно и часто безболезненно, при этом около 60% женщин не подозревают об их развитии. Вследствие этого происходит недооценка истинной частоты этих переломов. Только 10-20% лиц с первичным переломом позвоночника получают адекватную медицинскую помощь.

ОП является следствием дисбаланса между процессами остеосинтеза и остеолитиза, что приводит к выраженной остеопении и нарушению костной (прежде всего трабекулярной) архитектуры (рис. 4).

Причины нарушения remodelирования костной ткани, способствующие развитию ОП:

- дефицит минеральных веществ в пище, нарушение их всасывания в кишечнике или нарушение их захвата костной тканью;
- дефицит, нарушение метаболизма или рецепции витамина D;
- избыточность эффектов паратгормона, тироксина или глюкокортикоидов;
- длительная обездвиженность либо недостаточная физическая активность, замедляющие образование костной ткани;
- возрастное угнетение функции остеобластов.

Методы диагностики ОП:

- рентгенографический;
- радионуклидный;
- одно- и двухфотонная абсорбциометрия;
- моно- или двухэнергетическая рентгеновская денситометрия;

Таблица 1. Природные источники витамина D (адаптирована по Bishoff-Ferari et al., 2012)

Источник	Содержание витамина D в МЕ на 100 г
Дикий лосось	600-1000
Выращенный на ферме лосось	100-250
Сардины (консервированные)	300-600
Макрель (консервированная)	250
Тунец (консервированный)	236
Рыбий жир	400-1000 (столовая ложка)
Японские грибы шиитаке (свежие)	100
Японские грибы шиитаке (сушеные)	1600
Яичный желток	20 (один желток)
Свежие грибы	76
Масло	52
Сыр	44
Молоко	2
Молоко, обогащенное витамином D	80-100 (стакан)
Сметана	50
Говяжья печень	45-150
Сельдь	294-1676
Сом	500

Продолжение на стр. 32.

Н.А. Кравчун, Ю.А. Титова, Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Остеопороз в практике эндокринолога

Продолжение. Начало на стр. 30.

— количественная компьютерная томография;
— количественная ультразвуковая денситометрия.
Показанием к проведению рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции являются боли в спине в сочетании с одним из признаков (дебют боли в возрасте >50 лет, указание на падение с высоты собственного роста или подъем тяжести больным с вероятным ОП, связь с предшествующей травмой, возраст >55 лет, длительный прием глюкокортикоидов), снижение роста на 2 см и более за 1-3 года или на 4 см и более по сравнению с возрастом в 25 лет, а также выраженный грудной кифоз и низкая МПКТ при денситометрии.

Диагноз постменопаузального ОП устанавливается:

— клинически на основании перенесенного при минимальной травме или спонтанного перелома (кроме переломов пальцев или черепа, нехарактерных для ОП) в случае исключения других причин перелома;

— при измерении МПКТ методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Постменопаузальный ОП диагностируется при Т-критерии –2,5 и ниже.

ОП может развиваться при бесконтрольном длительном приеме глюкокортикоидов, которые подавляют активность остеобластов, что является причиной остеопении и ОП (B.J. Gallay et al., 2001). У 50% пациентов, получающих глюкокортикоиды больше года, выявляют глюкокортикоидиндуцированный ОП (G.L. Schwartz, S.T. Turner, 2005).

Одним из самых серьезных осложнений глюкокортикоидиндуцированного ОП является остеонекроз — быстрое локальное ухудшение «качества» костной ткани, который может развиваться у пациентов любого возраста и даже при относительно невысокой концентрации глюкокортикоидов (R.D. Gordon et al., 1994). Избыток глюкокортикоидов также приводит к отрицательному балансу кальция, угнетая его реабсорбцию в кишечнике и увеличивая экскрецию почками, в результате чего усиливается секреция паратгормона. У детей на фоне приема глюкокортикоидов ухудшается линейный рост и набор массы тела (R.D. Gordon et al., 1994), замедляется развитие, что компенсируется уменьшением МПКТ (C.E. Frdella, L. Mosso et al., 2000).

У многих пациентов, длительно страдающих синдромом Кушинга, уменьшается рост тела из-за компрессии позвонков на фоне ОП. Патологические переломы, спонтанные или после незначительной травмы, возникают нечасто. Переломы ребер часто сопровождаются болью. Остеонекроз головки бедренной или плечевой кости считают одним из наиболее типичных проявлений эндогенного синдрома Кушинга.

Установлено, что у людей в возрасте ≥65 лет наблюдается 4-кратное снижение способности

образования витамина D₃ в коже. В связи с ослаблением функции почек снижается уровень выработки в них активного метаболита витамина D₃, что способствует распространению дефицита витамина среди пожилых людей (рис. 5).

Дефицит витамина D₃ рассматривают в тесной связи с нарушением функций почек, печени, а также с возрастом (количеством лет после начала менопаузы). Схематически метаболизм витамина D₃ в организме представлен на рисунке 6. Влияние кальция и витамина D₃ на частоту возникновения переломов (рис. 7) представлено в исследовании В. Dawson-Hughes (1997).

Принципы лечения ОП основываются в первую очередь на его профилактике (диетическое питание с достаточным употреблением кальция в соответствии с возрастными нормами (природные источники витамина D₃ представлены в таблице 1), борьба с гиподинамией, курением, злоупотреблением алкоголем, кофе, солью), а также приеме лекарственных препаратов, разработанных на основе витамина D (альфакальцидол), к которым относятся: заместительная гормонотерапия, селективные регуляторы эстрогенной активности (тиболол), бисфосфонаты (этидронат, клодронат,

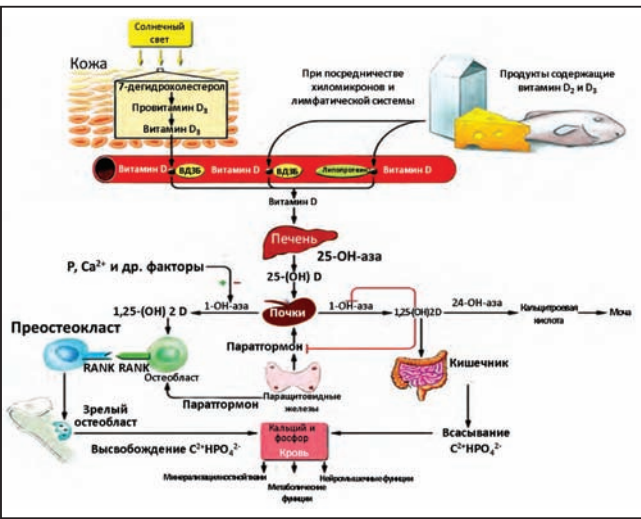


Рис. 6. Метаболизм витамина D₃

памидронат, алендронат, ибандронат, ризедронат, золедроновая кислота) и кальцитонин.

В настоящее время бисфосфонаты и стронция ранелат применяются чаще других (рис. 8, табл. 2–6) и рассматриваются в качестве первой линии терапии ОП (Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк, 2012; О.М. Лесняк, Е.Н. Хосева, 2013).

Недостаточная приверженность в отношении применения бисфосфонатов приводит к снижению эффективности терапии. У приверженных терапией пациенток риск переломов достоверно снижается.

Таблица 2. Классификация бисфосфонатов (K. Thompson, F.P. Coxon et al., 2001; R.G. Russell, 2006; J.E. Dunford)

Группа	Препараты	Механизм действия
Простые (не содержат атомы азота)	Тилудронат Клодронат Этидронат	Метаболизируются в остеокластах до цитотоксичных аналогов аденозинтрифосфата
Алкиламинобисфосфонаты	Памидронат Алендронат Ибандронат	Ингибируют фarnезилдифосфатсинтазу и образование мевалоната, необходимого для жизнедеятельности остеокластов
Бисфосфонаты с основными гетероциклическими соединениями, содержащими азот	Ризедронат Золедронат	Ингибируют фarnезилдифосфатсинтазу и образование мевалоната, необходимого для жизнедеятельности остеокластов

Таблица 3. Структура и антирезорбтивная активность бисфосфонатов (H. Fleisch, 2002)

Препарат	R1	R2	Антирезорбтивная активность	Аффинность
Этидронат	CH	CH ₃	1	1,19
Алендронат	CH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	100-<1000	2,94
Ризедронат	CH	CH ₂ -3-пиридин	1000-<10000	2,19
Ибандронат	CH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(C ₅ H ₁₁)	1000-<10000	2,36
Золедронат	CH	CH ₂ -имидазол	>10000	3,47

Таблица 4. Некоторые фармакокинетические свойства бисфосфонатов (И.И. Дедов и др., 2011)

Препараты	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Путь элиминации
Алендронат	78	Около 10 лет*	Почечный
Золедронат	22	0,23-1,75 (167*)	Почечный
Ибандронат	Нет данных	10-16	Почечный
Клодронат	Нет данных	13 (неск. лет*)	Почечный
Памидронат	Нет данных	21-35	Почечный
Ризедронат	24	1,5 (480*)	Почечный
Тилудронат	90	150*	Почечный
Этидронат	Нет данных	1-6	Почечный

Примечание: * период выведения из костей.

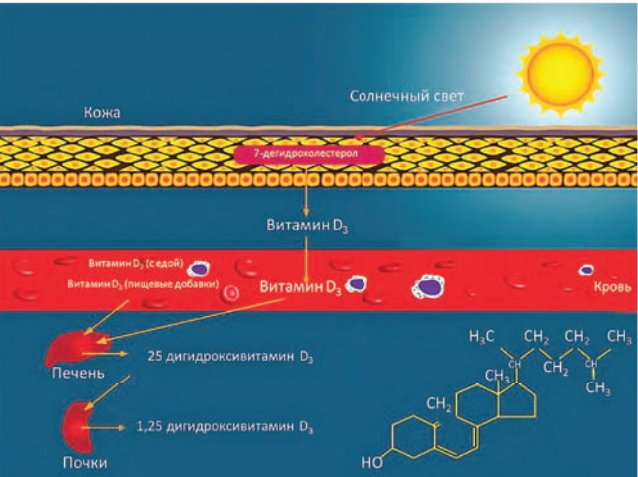


Рис. 5. Образование витамина D₃ в коже

Таблица 5. Бисфосфонаты, применяемые для лечения ОП (M.T. Drake, 2010)				
Препарат	Показания	Снижение риска переломов*	Побочные эффекты**	Противопоказания
Алендронат	Лечение: постменопаузальный ОП, повышение МПКТ у мужчин с ОП, ГК-индуцированный ОП у мужчин и женщин. Профилактика: постменопаузальный ОП	Позвонки: +++ Невертебральные: ++ Бедро: +++	Эзофагит, боль в животе, диарея, остеонекроз нижней челюсти (редко), мышечно-скелетная боль, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, язва пищевода, дисфагия, гриппоподобные симптомы (редко), атипичные переломы бедра	Замедление опорожнения пищевода (стриктура или ахалазия); неспособность сидеть или стоять в течение 30 мин; гиперчувствительность; гипокальциемия; КК ≤35 мл/мин
Ибандронат	Лечение и профилактика: постменопаузальный ОП	Позвонки: +++ Невертебральные: ++ Бедро: +++	Эзофагит, боль в животе, диарея, гриппоподобные симптомы (редко), остеонекроз нижней челюсти (редко), мышечно-скелетная боль, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, язва пищевода, дисфагия, атипичные переломы бедра	Гипокальциемия; неспособность сидеть или стоять в течение 60 мин; гиперчувствительность; КК ≤35 мл/мин
Ризедронат	Лечение: постменопаузальный ОП, ГК-индуцированный ОП, повышение МПКТ у мужчин с ОП. Профилактика: постменопаузальный ОП, ГК-индуцированный ОП	Позвонки: +++ Невертебральные: ++ Бедро: +++	Эзофагит, боль в животе, диарея, остеонекроз нижней челюсти (редко), мышечно-скелетная боль, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, язва пищевода, дисфагия, атипичные переломы бедра	Неспособность сидеть или стоять в течение 30 мин; гиперчувствительность; гипокальциемия; КК ≤35 мл/мин
Ризедронат замедленного высвобождения	Лечение: постменопаузальный ОП	Позвонки: +++ Невертебральные: ++ Бедро: +++	Эзофагит, боль в животе, диарея, остеонекроз нижней челюсти (редко), мышечно-скелетная боль, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, язва пищевода, дисфагия, атипичные переломы бедра	Неспособность сидеть или стоять в течение 30 мин; гиперчувствительность; гипокальциемия; КК ≤35 мл/мин
Золедоновая кислота	Лечение: постменопаузальный ОП, болезнь Педжета	Позвонки: +++ Невертебральные: ++ Бедро: ++	Инфузионные реакции (лихорадка, миалгия/артралгия, гриппоподобный синдром, головная боль), остеонекроз нижней челюсти (редко), транзиторное повышение креатинина, фибрилляция предсердий, гипокальциемия, атипичные переломы бедра	Гиперчувствительность; гипокальциемия; КК ≤35 мл/мин

Примечания: * +++ >50%; ++ на 40-50%; – не отмечено снижения риска; ** по данным клинических исследований. ГК – глюкокортикоиды, МПКТ – минеральная плотность костной ткани, КК – клиренс креатинина

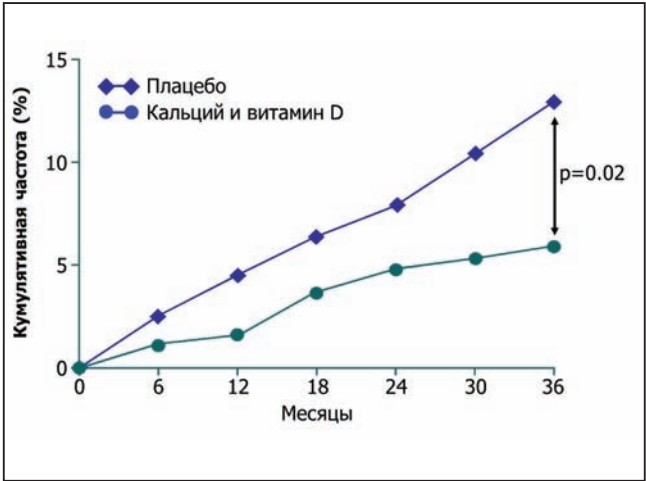


Рис. 7. Влияние кальция и витамина D на частоту возникновения невертебральных переломов (B. Dawson-Hughes et al., 1997)

Ибандронат позволяет увеличить приверженность терапии. Так, в исследованиях BALTO I и II продемонстрировано высокие показатели предпочтения пациентками и удобства применения препарата, 71% больных предпочли схему приема 1 таб./мес ($p<0,0001$) и 77% пациенток считали схему приема 1 таб./мес более удобной ($p<0,0001$) (R. Emkey et al., 2005; P. Nadj et al., 2006).

Большинство пациенток предпочитают режим терапии 1 раз в месяц режиму 1 раз в неделю, что является более удобным и обеспечивает дополнительные преимущества лечения: эффективно восстанавливает и длительно поддерживает МПКТ, максимально снижая риск переломов при ОП.

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что лабораторное обследование пациента

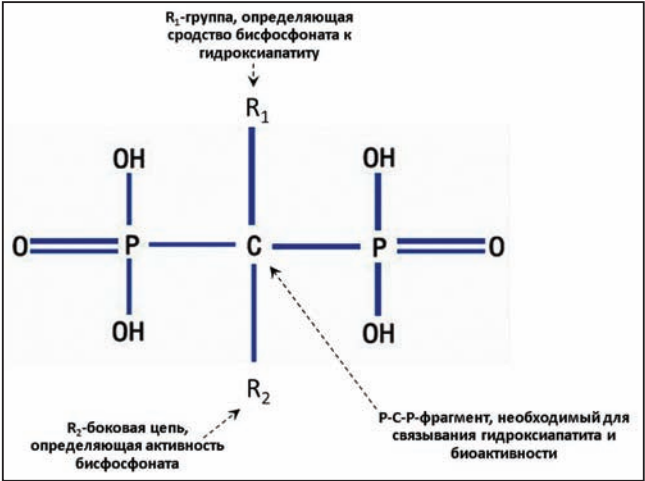


Рис. 8. Химическая структура бисфосфонатов (Е.В. Бирюкова, 2014)

с подозрением на ОП должно включать клинический анализ крови, определение кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы и креатинина в сыворотке крови, а чтобы исключить другие причины вторичного ОП, необходимо исследование 25(OH)D₃, уровня тестостерона у мужчин, общего белка и фракций электрофорезом у больных с переломами позвонков.

Диагноз ОП у женщин в постменопаузе и у мужчин ≥50 лет устанавливается: при выявлении сниженной МПКТ методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA денситометрия) (T<-2,5 SD – ОП, T<-2,5 SD + перелом(ы) – тяжелый ОП); при перенесенном при минимальной травме или спонтанном переломе (за исключением переломов пальцев или черепа, нехарактерных для ОП) в случае исключения других причин перелома.

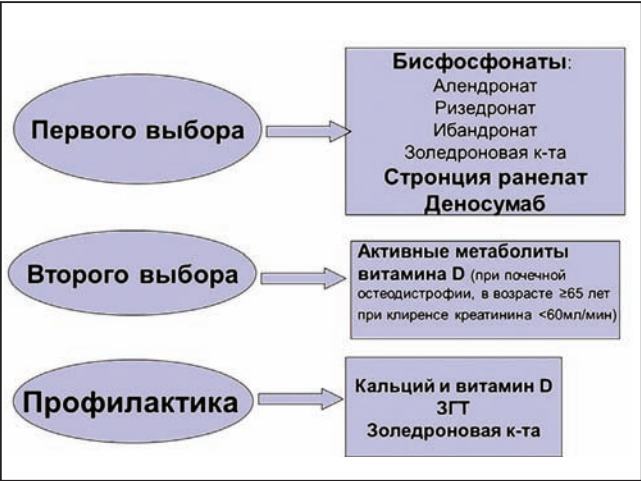


Рис. 9. Препараты патогенетического лечения ОП

Решение о начале лечения ОП может быть принято на основе подсчета 10-летнего абсолютного риска перелома проксимального отдела бедра либо основных остеопоротических переломов (проксимального отдела бедра, дистального отдела предплечья, позвоночника и шейки плеча) с помощью метода FRAX (разработан ВОЗ для оценки риска переломов у человека и основан на индивидуальной для каждого пациента модели, включающей клинические факторы риска и МПКТ в шейке бедра).

К критериям оценки эффективности лекарственных препаратов для лечения ОП относятся: нормализация или улучшение профиля маркеров костного метаболизма – промежуточный параметр, увеличение МПКТ – промежуточный параметр, снижение частоты переломов – клинический исход, улучшение качества кости (гистоморфологические исследования), улучшение качества жизни больных (физическая активность, болевой синдром) (рис. 9).

Для ведения больных с ОП разработаны общие рекомендации по рациональному питанию с увеличением потребления продуктов, богатых кальцием, витамином D и белком (1-1,2 г/кг), поддержанию адекватной физической активности и по возможности выполнению физических упражнений с нагрузкой, соответствующей состоянию здоровья, прекращению табакокурения и ограничению алкоголя, принятию мер по уменьшению риска падений, обучению пациентов (повышение мотивации пациентов к выполнению лечебно-диагностических мероприятий).

Таблица 6. Дозирование бисфосфонатов		
Препарат	Профилактика остеопороза	Лечение остеопороза
Алендронат	5 мг/сут внутрь 35 мг/нед внутрь	10 мг/сут внутрь 70 мг/нед внутрь
Ризедронат	5 мг/сут внутрь 35 мг/нед внутрь	5 мг/сут внутрь 35 мг/нед внутрь
Ибандронат	2,5 мг/сут внутрь 150 мг/мес внутрь	2,5 мг/сут внутрь 50 мг/мес внутрь 3 мг каждые 3 мес внутривенно
Золедронат	–	Внутривенно 5 мг в течение 15 мин 1 раз в год



Вітамін D₃: його класичні та некласичні ефекти, ступені забезпеченості організму людини

Значні успіхи медичної біохімії та вітамінології наприкінці ХХ – початку ХХІ століть суттєво змінили уявлення про обмін вітаміну D₃ і його фізіологічну функцію в організмі людини. Порушення утворення вітамінів та їх дефіцит є істотними причинами виникнення різних захворювань.

Вітаміни групи D належать до жиророзчинних сполук. Термін «вітамін D» є дещо умовним. Він об'єднує групу подібних за хімічною будовою (секостероїди) та існуючих у природі кількох речовин:

- вітамін D₁ (так було названо відкрито в 1913 році E.V. McCollum у жирі з печінки тріски речовину, що є сполукою ергокальциферолу та люмістеролу у співвідношенні 1:1);
- вітамін D₂ – ергокальциферол, що утворюється з ергостеролу під дією сонячного світла, переважно в рослинах, та є однією з двох, разом із вітаміном D₃, найбільш поширених форм вітаміну D;
- вітамін D₃ – холекальциферол, що утворюється в організмі тварин під дією сонячного світла з 7-дегідрохолестеролу; саме його розглядають як «істинний» вітамін D, тоді як інші представники цієї групи вважають модифікованими похідними вітаміну D.

Вітамін D традиційно відносять до групи жиророзчинних вітамінів. Проте, на відміну від усіх інших вітамінів, вітамін D не є власне вітаміном у класичному розумінні цього терміна, оскільки він:

- а) біологічно не активний;
- б) за рахунок двосходинової метаболізації в організмі перетворюється на активну – гормональну форму;
- в) справляє різноманітні біологічні ефекти за рахунок взаємодії зі специфічними рецепторами, локалізованими у ядрах клітин багатьох тканин і органів. У цьому відношенні активний метаболіт вітаміну D поводить як істинний гормон, через що і отримав назву

«D-гормон». Однак за історичною традицією його називають «вітамін D».

Загальновизнаний класичний ефект вітаміну D₃ в організмі – це підтримка рівня кальцію (Ca) та фосфору (P) у сироватці крові у вузьких фізіологічних межах, що забезпечує нормальне функціонування всіх органів і тканин.

Традиційна характеристика вітаміну D₃ як гормону – регулятора мінерального обміну останнім часом поповнилася новими даними, що дозволили суттєво змінити погляд на фізіологічну роль цього вітаміну. Відкриття рецепторів до гормонально активних форм вітаміну D₃ (VDR) та їх синтезу у клітинах «нетрадиційних» для цього вітаміну органів і тканин передбачає ширший спектр фізіологічних ефектів вітаміну.

Розглядаються два механізми впливу вітаміну D₃ на фізіологічні процеси: на рівні геному та негеномний. На рівні геному метаболіти вітаміну D₃ проявляють фізіологічний ефект шляхом, близьким до дії стероїдних гормонів. Другий механізм дії вітаміну D₃ проявляється через мембрану клітини.

Продемонстровано, що холекальциферол прямо або опосередковано регулює синтез ліпідів, білків, гормонів, рецепторних білків. Встановлено, що вітамін D₃ бере участь у проліферації та диференціації клітин багатьох органів і тканин, у процесі модуляції імунної відповіді, функціональної активності серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, м'язових клітин.

Брак вітаміну D є загальною та досить поширеною проблемою, що має виражені клінічні

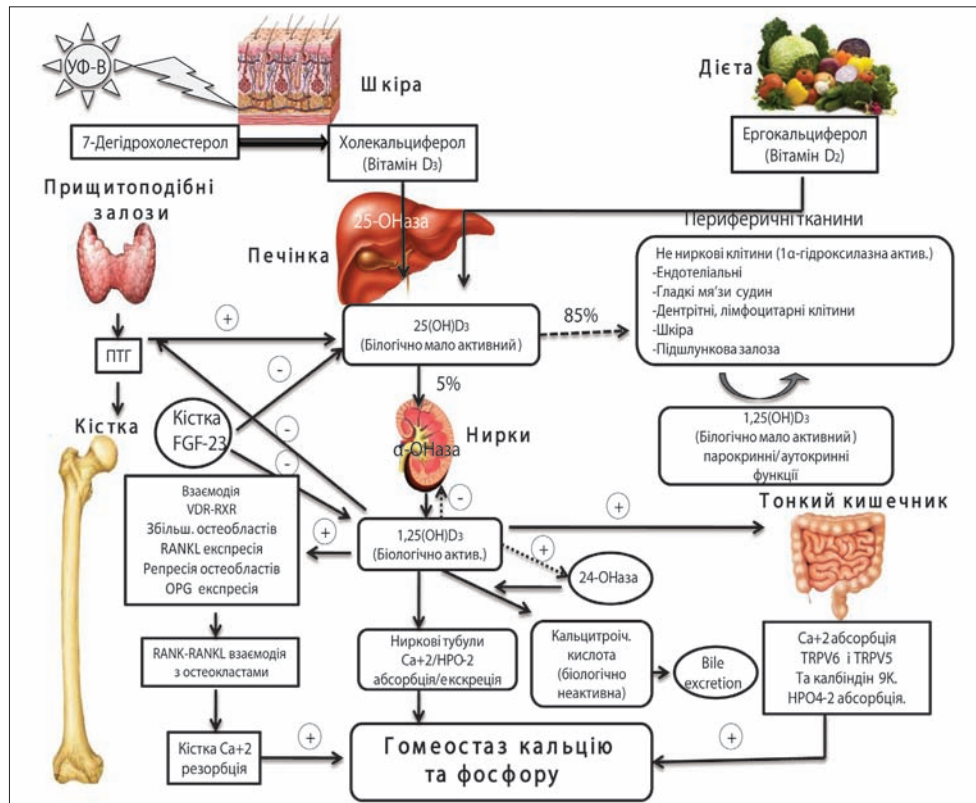


Рисунок. Класичні та некласичні ефекти вітаміну D₃

Таблиця. Класифікація ступеня забезпеченості організму людини вітаміном D (A.C. Gomez, 2003)

Концентрація 25(OH)D ₃		Діагноз
нг/мл	нмоль/л	
40,0-100,0	100,0-250,0	Норма
60,0-90,0	150,0-225,0	Оптимальний рівень
31,0-39,9	77,5-99,9	D-гіповітаміноз
16,0-30,0	50,1-74,9	Недостатність вітаміну D
<15,0 (<20,0)	<37,5 (<50,0)	Дефіцит вітаміну D
>300,0	>750,0	D-гіпервітаміноз
>100,0	>250,0	Гарантія широкого кола безпеки

наслідки. За даними W.P.T. James 2008 року, у світі нараховується 1 більйон людей, які мають дефіцит або недостатність вітаміну D₃.

Вітамін D₃ має метаболізуватися, аби стати фізіологічно активною речовиною. Він або надходить в організм через шлунково-кишковий тракт, або має походження зі шкіри. Ендогенний синтез вітаміну D₃ в організмі відбувається внаслідок ультрафіолетового опромінення (290-320 нм) шкіри, коли 7-дегідрохолестерол перетворюється в епідермісі на вітамін D₃, холекальциферол.

З їжею людина може отримувати як вітамін D₃, так і вітамін D₂ (ергокальциферол), але лише невелика частина харчових продуктів містить достатню кількість вітаміну D₃. З огляду на поєднання недостатнього вживання вітаміну D₃ з їжею та способу життя з уникненням сонячного опромінення (канцерофобія, проведення більшої частини часу в приміщенні) не дивно, що стан гіповітамінозу D сьогодні у світі оцінюється як ендемія.

Згідно з сучасними рекомендаціями дефіцит вітаміну D визначається, коли рівень 25(OH)D в організмі є менше 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостатність вітаміну D – 21-29 нг/мл (50,1-74,9 нмоль/л). Інтоксикації вітаміном D, як правило, не виникає за рівня 25(OH)D в організмі, нижчого від 150 нг/мл (375 нмоль/л). Класифікацію ступеня забезпеченості організму вітаміном D наведено у таблиці.

З огляду на роль вітаміну D₃ у регуляції багатьох фізіологічних процесів в організмі людини його препарати широко застосовують для профілактики та лікування порушень не лише мінерального обміну. Так, отримано позитивні ефекти від лікування холекальциферолом і його активними метаболітами імунодефіцитних станів, анемії, цукрового діабету, різних патологічних станів

печінки, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, туберкульозу, злоякісних пухлин молочної залози і кишечника тощо.

Напрацьовано сучасний діагностичний алгоритм визначення ступеня забезпеченості організму вітаміном D (недостатність або дефіцит) і шляхи запобігання або ліквідації його дефіциту, що дає можливість обрати відповідну схему комплексного лікування.

Дозування препаратів вітаміну D залежить від ступеня забезпеченості організму цим вітаміном:

- 2000-4000 МО на добу за недостатності вітаміну D – курс протягом 2-х міс, двічі на рік, з 3-місячним інтервалом;
- 4000-6000 МО на добу при дефіциті вітаміну D – курс протягом 2-х міс, двічі на рік, з 3-місячним інтервалом. За наявності супутньої патології коригуюча вітамін D доза препарату може бути збільшена до 10000 МО на добу.

Після проведення корекції незадовільного забезпечення організму вітаміном D необхідне повторне дослідження рівня 25-гідроксिवітаміну D, що дозволить оцінити ефективність лікування. Важливим також є факт впливу недостатнього забезпечення організму вітаміном D на результати гормональних досліджень рівня паратгормону, тиреотропного та антимюлерового гормонів, так званий «псевдорезультат» (псевдопідвищення або псевдозниження). Тому оцінка реальних рівнів цих гормонів має проводитися з урахуванням рівня 25-гідроксिवітаміну D.

Список літератури знаходиться в редакції.

0 (800) 606 777
www.dila.ua



Багаторівнева підтримка лікаря
у діагностичному пошуку оптимального рішення

Комплексні пропозиції від МЛ ДІЛА для виявлення станів, асоційованих з D-дефіцитом

- СКРИНІНГ дефіциту вітаміну D – дослідження 25-гідроксिवітаміну D – 354 грн/4 дн
В МЛ ДІЛА при виконанні досліджень 25(OH)вітамін D та 1,25(OH)₂вітамін D працює система підтвердження результатів, яка забезпечує точність та достовірність отриманих даних.
- КДЛ №76 «Обстеження на дефіцит вітаміну D»
(25-гідроксивітамін D, Кальцій іонізований, Фосфор) – 397 грн/4 дн
- КДЛ №77 «Вплив D – дефіциту на репродуктивний вік жінки»
(Антимюлерів гормон (AMH), 25-гідроксивітамін D) – 533 грн/4 дн

З метою об'єктивної інтерпретації рівня паратгормону, рекомендовано проводити його оцінку після виключення дефіциту вітаміну D

- КДЛ № 2 «Скринінг при вогнищевому утворенні в ділянці щитоподібної залози»
(ТТГ, Т3 вільн., Кальцитонін, Паратгормон) – 491 грн/1 д
- КДЛ № 8 «Патологія прищитоподібних залоз»
(Паратгормон, Кальцій іонізований, Фосфор) – 224 грн/1д



*ціни станом на вересень 2015 року, м. Київ

Індивідуальний професійний консалтинг від МЛ ДІЛА Вам забезпечать:

1. Лікарі-експерти МЛ ДІЛА
2. Служба консалтингу:
 - гаряча лінія для лікарів: (044) 331 21 31
 - єдина інформаційна служба: 0 (800) 606 777
 - consult@dila.com.ua

www.dila.ua

fb.com/dila.ua
vk.com/ml_dila



ТОВ «МЛ ДІЛА» сертифіковано згідно з міжнародними стандартами ISO 9001:2008
Підтвердження відповідності СМН стандарту ISO 15189:2012
Ліцензія МОЗ України АД №071280 від 22.11.2012 р.
Свідчення про атестацію НПТТ-500/12 від 20.12.2012 р.
Акредитаційний сертифікат вищої категорії МЗ №010294 від 17.04.2013 р.



Сахарный диабет и гипотиреоз: случайные попутчики или близкие друзья?

Наиболее частые патологические состояния, встречающиеся в эндокринологической практике, – сахарный диабет (СД) и первичный гипотиреоз. Их сочетание у одного пациента стало предметом многочисленных дискуссий и попыток выяснить, является ли оно просто совпадением двух часто встречающихся заболеваний или же между ними существует связь. Цель данной статьи – сравнение частоты выявления гипотиреоза при СД 1 и 2 типа, а также изучение имеющихся сегодня доказательств связи между диабетом и гипотиреозом.

Сахарный диабет 1 типа и гипотиреоз

Аутоиммунный тиреоидит часто сочетается с СД 1 типа. Это неудивительно, так как оба заболевания имеют аутоиммунную природу, а недавние исследования даже выявили общие гены, предрасполагающие к аутоиммунной тиреопатии и СД 1 типа (CTLA-4, HLA класса II и FOXP3).

Как и СД 1 типа, аутоиммунный тиреоидит является результатом орган-специфической аутоиммунной реакции. При этом заболевании происходит инфильтрация щитовидной железы Т-лимфоцитами и образование ауто-реактивных антител, особенно против тиреоглобулина и тиреопероксидазы (АТ-ТПО). Интересно, что эти антитела обнаруживаются и у 25% пациентов с СД 1 типа в момент установления диагноза диабета. Наличие антител к антигенам щитовидной железы является предиктором последующего развития аутоиммунной тиреоидной дисфункции – как правило, гипотиреоза или, реже, гипертиреоза. Umpierrez и соавт. установили, что среди пациентов с СД 1 типа, которых наблюдали в течение 18 лет, вероятность развития гипотиреоза была значительно выше у АТ-ТПО положительных лиц, чем у показавших отрицательный результат на антитела на начальном этапе.

Если же у человека имеет место гипотиреоз, даже в субклинической форме, это может ассоциироваться с повышенным риском гипогликемии в связи со снижением печеночной продукции глюкозы или, особенно, с нарушениями глюконеогенеза. Также может быть снижен линейный рост у детей и подростков.

Распространенность гипотиреоза у пациентов с СД 1 типа, по оценкам, составляет от 17 до 30%. В недавно опубликованном нами исследовании, которое проводилось в частной диабетологической клинике Йоханнесбурга (ЮАР), распространенность гипотиреоза в когорте 504 пациентов с установленным диагнозом СД 1 типа составила 20,2%. При этом у женщин частота выявления тиреоидной дисфункции была значительно выше, чем у мужчин (30,9 vs 10,1%, $p < 0,001$).

Полученный нами показатель распространенности был немного выше, чем в исследовании Gonzalez и соавт., в котором участвовало меньшее количество пациентов. Но их работа еще раз показала, что исходное наличие АТ-ТПО у пациентов с СД 1 типа является предиктором последующего развития дисфункции щитовидной железы.

В нашем исследовании мы также отметили повышенную распространенность других орган-специфических аутоиммунных заболеваний у лиц с СД 1 типа, таких как болезнь Аддисона, целиакия и пернициозная анемия, но с гораздо более низкой частотой, чем гипотиреоза.

Сахарный диабет 2 типа и гипотиреоз

У СД 2 типа связь с гипотиреозом является более сложной. Вряд ли имеет место совпадение двух частых эндокринных расстройств, поскольку распространенность гипотиреоза у больных СД 2 типа все же выше, чем в общей популяции. Это было продемонстрировано в ряде эпидемиологических исследований, включая наши собственные, где частота выявления гипотиреоза у больных СД 2 типа варьировала от 11 до более чем 30% в разных этнических группах по сравнению с 4% в общей популяции.

Поскольку тиреоидные гормоны вовлечены в регуляцию метаболических процессов, наличие недиагностированного и/или нелеченного гипотиреоза может повышать сердечно-сосудистый риск посредством усугубления дислипидемии, резистентности к инсулину, ожирения и сосудистой эндотелиальной дисфункции.

Факторы, реализующие связь СД 2 типа с гипотиреозом, на сегодня плохо изучены и, очевидно, являются довольно сложными. Одним из таких механизмов может быть недостаточное содержание йода в рационе больных СД 2 типа. Так, например, недавнее исследование показало значительное уменьшение потребления йода в трех крупных американских программах по снижению веса. Заслуживают внимания и данные о подавлении секреции тиреотропного гормона (ТТГ) на фоне терапии метформином при СД 2 типа. Наши исследования позволили нам предположить, что либо использование метформина может защищать пациентов с СД 2 от гипотиреоза, либо подавление ТТГ, вызванное метформином, является причиной того, что врачи упускают из виду часть пациентов с гипотиреозом, когда используют уровень тиреотропного гормона в качестве единственного метода скрининга тиреоидной дисфункции. Кроме того, плохо контролируемый диабет может вызывать нарушение показателей функции щитовидной железы, подобно тому, как это происходит при системных заболеваниях (эутиреоидный патологический синдром, euthyroid sick

syndrome). Наконец, требуют внимания некоторые изменения в микрофлоре кишечника, обнаруженные и при СД 2 типа, и при дисфункции щитовидной железы.

Безусловно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить причинно-следственные связи между этими двумя эндокринными нарушениями.

Сравнение частоты гипотиреоза при СД 1 и 2 типа

На основании нашей собственной большой базы данных пациентов с СД в Йоханнесбурге мы смогли установить, что общая частота выявления гипотиреоза при СД 1 типа почти вдвое выше, чем при СД 2 типа (табл.). Это относится к обоим полам. Более тесная связь гипотиреоза с СД 1 типа, по-видимому, отражает их хорошо известную аутоиммунную природу и подтверждает клиническое наблюдение, что пациенты с одним орган-специфическим аутоиммунным заболеванием имеют повышенный риск развития других подобных заболеваний.

Рекомендации по скринингу и лечению гипотиреоза

Гипотиреоз может протекать бессимптомно. При этом признаки плохого метаболического контроля при диабете могут маскировать симптомы тиреоидной дисфункции. В связи с очень высокой распространенностью гипотиреоза у пациентов с СД 1 типа необходим рутинный скрининг на заболевания щитовидной железы у этой категории больных. Регулярный скрининг позволяет выявить значительное число лиц с бессимптомной дисфункцией щитовидной железы. Современные клинические руководства рекомендуют проводить скрининг на тиреоидную дисфункцию на момент установления диагноза СД или первого визита к врачу. После этого рекомендуется оценивать ТТГ ежегодно или два раза в год и еще чаще у лиц с положительным титром антитиреоидных антител или при наличии зоба. Обязательно необходимо проводить скрининг во время беременности, чтобы предотвратить нарушения психического развития плода вследствие недиагностированного гипотиреоза у матери.

Для пациентов с СД 2 типа рекомендации по биохимическому скринингу являются менее определенными. Необходимость его проведения определяется рядом факторов таких, как пол, этническая принадлежность и возраст. Современные клинические руководства либо дают расплывчатые рекомендации в отношении рутинного скрининга при СД 2 типа (American Diabetes Association, 2014), либо выступают против рутинного ежегодного тестирования функции щитовидной железы (British Thyroid Association and Association of Clinical Biochemistry Guidelines, 2006). Gopinath и соавт. сообщили об отсутствии разницы

по 5-летней частоте дисфункции щитовидной железы у пожилых пациентов с и без диабета. В другом исследовании Chubb и соавт. не было показано повышения риска развития явного гипотиреоза у женщин с СД 2 типа и субклиническим гипотиреозом. Но эти данные отличаются от уже представленных в этом обзоре и свидетельствуют об увеличении распространенности гипотиреоза у пациентов с СД 2 типа. Вероятно, оправданным на сегодня можно считать выборочное периодическое тестирование функции щитовидной железы у больных СД 2 типа.

Тиреоидные антитела и сывороточный уровень ТТГ являются основными инструментами для идентификации пациентов с СД, которые подвержены повышенному риску дисфункции щитовидной железы. Концентрация ТТГ в верхней части нормального диапазона позволяет прогнозировать развитие гипотиреоза в будущем. В одном исследовании с участием пациентов с СД 1 и 2 типа уровень ТТГ выше 1,53 мЕд/л был предиктором развития гипотиреоза. Поэтому лица с концентрацией ТТГ на верхней границе нормы требуют, по всей видимости, более частого, возможно даже ежегодного, тестирования функции щитовидной железы.

Что касается терапии гипотиреоза у больных с СД, то L-тироксин должен быть назначен после биохимического подтверждения диагноза. Так как пациенты с СД 2 типа часто страдают ишемической болезнью сердца, их лечение следует начинать с низкой дозы (например, 25 мкг в сутки) с постепенным увеличением при использовании сывороточного уровня ТТГ в качестве маркера адекватности заместительной терапии. Сывороточный уровень ТТГ между 0,5 и 2,0 мЕд/л считается оптимальным целевым диапазоном при лечении гипотиреоза.

Выводы

Согласно результатам рассмотренных выше клинических исследований, сахарный диабет и гипотиреоз в действительности являются близкими компаньонами, а не случайными попутчиками. Это относится к пациентам с СД 1 и 2 типа, хотя при СД 1 типа связь более очевидна. При обоих типах диабета женщины более уязвимы в отношении риска развития гипотиреоза. Клиницисты должны быть осведомлены о тесной взаимосвязи между этими двумя частыми эндокринными заболеваниями и важности проведения биохимического скрининга гипотиреоза у больных СД. При наличии показаний необходимо своевременно назначить заместительную терапию.

Список литературы находится в редакции.

Перевод с англ. **Натали Мищенко**

World J Diabetes. 2014 Dec 15;
5(6): 901-904



Селен и щитовидная железа: больше хороших новостей для врачей

Селен является эссенциальным микроэлементом, открытым в 1817 г. шведским химиком Берцелиусом. Его важная роль в организме человека была установлена в 1980-х г., когда было обнаружено, что дополнение диеты селенитом натрия предотвращает или обращает вспять такие тяжелые патологические состояния, как хондродистрофия (болезнь Кашина-Бека) и ювенильная кардиомиопатия (кешанская болезнь). Щитовидная железа относится к органам с очень высокой концентрацией селена, поскольку она вырабатывает несколько специфических селенопротеинов. Некоторые из них вовлечены в метаболизм тиреоидных гормонов, а другие участвуют в антиоксидантной защите. Механизм связи между тяжелым дефицитом селена и дисфункцией щитовидной железы был выяснен только в 90-х гг., когда оказалось, что восполнение только недостатка селена, но не йода, у детей с йодной и селеновой недостаточностью в Центральной Африке приводило к усугублению дисфункции щитовидной железы. С тех пор роль селена в тиреоидном метаболизме была хорошо изучена, а также установлено, что прием селена может быть эффективным в лечении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

Основные селенопротеины и их функции

Селен считается незаменимым микроэлементом для организма человека из-за его антиоксидантных и противовоспалительных свойств. Он включен в структуру специфических селенопротеинов в виде селеноцистеина. Последний имеет важное значение для активности ферментов и считается 21-й аминокислотой.

К основным селенопротеинам относятся глутатионпероксидазы (семь изоформ), тиоредоксинредуктазы (три изоформы) и дейодиназы (три изоформы). Они в больших количествах вырабатываются в щитовидной железе. Основная функция глутатионпероксидаз – защита тканей от повреждения, вызванного свободными радикалами кислорода, при этом каждая форма фермента имеет определенную локализацию

в организме человека. Тиоредоксин-редуктазы также играют важную роль в антиоксидантных процессах и, кроме этого, участвуют в регулировании определенных факторов транскрипции (NF- κ B, Ref-1, P53) и экспрессии генов. И, наконец, существует три изоформы дейодиназ, функции которых сильно варьируют в зависимости от того, в каких тканях организма они локализируются.

Роль селенопротеинов в метаболизме щитовидной железы

Для синтеза тиреоидных гормонов необходим процесс йодирования тиреоглобулина, который происходит на апикальном полюсе тироцитов, в просвете фолликула, под воздействием тиреопероксидазы и в присутствии перекиси водорода (H_2O_2).

Синтез H_2O_2 , потенциально опасной для тироцитов, регулируется тиреотропным гормоном (ТТГ) через сложную систему вторичных мессенджеров и, по-видимому, является одним из механизмов ограничения синтеза гормонов щитовидной железы при наличии достаточного количества йода. Образовавшаяся на поверхности тироцитов H_2O_2 быстро используется в реакциях йодирования, в то время как внутриклеточная H_2O_2 разрушается антиоксидантными ферментами, такими как глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктазы и каталазы (рис.).

Из селенопротеинов в тироцитах человека наиболее активно экспрессируется GPX3 (экстрацеллюлярная или плазматическая глутатионпероксидаза), которая и обуславливает высокое содержание селена в щитовидной железе. Считается, что она является прямым регулятором синтеза тиреоидных гормонов. При отсутствии ТТГ секреция GPX3 на апикальном полюсе тироцитов уменьшает количество доступной для реакций йодирования H_2O_2 . И наоборот, в присутствии ТТГ, отвечающего за увеличение уровня ионофоров кальция, снижение активности GPX3 на апикальном полюсе приводит к увеличению доступной для тиреопероксидазы H_2O_2 . В то же время внутри тироцитов увеличивается концентрация GPX3, тем самым повышая защиту от оксидативного стресса, индуцированного синтезом тиреоидных гормонов (рис.).

Из дейодиназ в человеческих тироцитах были идентифицированы только изоформы D1 и D2. Экспрессируемые в меньших количествах, чем GPX3, они отвечают за локальную активацию гормонов щитовидной железы. Несмотря на множество механизмов регуляции синтеза дейодиназ (ТТГ, гормоны щитовидной железы, цАМФ), содержание селена также непосредственно влияет на их активность, и, следовательно, косвенно влияет на синтез Т3.

Селен как антиоксидант

R. Ekholm и U. Bjorkman (1997) показали на животной модели, что дефицит селена вызывает снижение активности внутриклеточной глутатионпероксидазы и приводит к цитоплазматическому йодированию белков при наличии H_2O_2 , тогда как при достаточном количестве селена йодирование ограничено только апикальным полюсом тироцитов. Обусловленное дефицитом селена аномальное йодирование внутриклеточных белков может приводить к апоптозу клеток или формированию необычных эпителиев, распознаваемых иммунной системой как чужеродные.

В культурах человеческих фолликулов щитовидной железы, в которых индуцировали апоптоз высокими дозами H_2O_2 , йода или трансформирующим фактором роста β , предварительная инкубация с низкими дозами селена повышала активность глутатионпероксидазы и уменьшала гибель клеток (P. Lehmann et al., 2006).

Источники селена и рекомендации

Белковая пища (мясо, рыба, моллюски, печень, яйца, злаки и др.) наиболее богата селеном, но биодоступность селена в них различная. Так, в морепродуктах она составляет 20–50%, в зерновых или пивных дрожжах — 80%. Однако содержание селена в зерновых сильно зависит от содержания селена в почве, на которой они выращиваются. Почвы большинства европейских стран имеют низкое содержание селена, что объясняет легкий и умеренный селенодефицит, обнаруженный в Европе, по сравнению с Северной Америкой, где содержание селена в почве является высоким. В значительной части Центральной Азии наблюдается тяжелый дефицит селена, вызывающий микседематозный кретинизм.

В настоящее время доступно очень мало информации о химической природе селена, содержащегося в пище. Селенометионин был идентифицирован в качестве основного компонента некоторых видов злаков (пшеница, соевые бобы), дрожжей и мяса. Неорганический селен (селенит натрия, селенат) в небольших количествах был обнаружен в питьевой воде. Он также используется в пищевых добавках. Биодоступность у селенита натрия отличная, к тому же он непосредственно используется для синтеза специфических селенопротеинов. Селенометионин недоступен напрямую для синтеза специфических селенопротеинов, но входит в состав неспецифических белков, селеноальбуминов. Метаболизм этих неспецифических селенопротеинов высвобождает селен, который может быть использован для синтеза специфических селенопротеинов.

Рекомендуемая суточная доза употребления селена варьирует в разных странах: 55 мкг/день в Соединенных Штатах, 75 мкг/день для мужчин и до 60 мкг/день для женщин в Англии, 1 мкг/кг/день во Франции. В любом случае дозы селена не должны превышать 400 мкг/день.

Стандартная концентрация селена в плазме находится в диапазоне между 60 и 120 мкг/л или $0,8 \pm 0,36$ мкмоль/л. В действительности концентрация селена в плазме зависит от поступления селена с пищей, в то время как селенопротеин Р отражает запасы селена в организме и является лучшим маркером для определения селенового статуса. Поскольку плазменный уровень селена зависит от приема пищи, вариабелен и не отражает его концентрации в щитовидной железе, его оценка не рекомендуется в рутинной клинической практике.

Селен и заболевания щитовидной железы

В нескольких исследованиях были продемонстрированы преимущества применения селена в схемах лечения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. При болезни Хашимото прием селена, по-видимому, повышает активность селенопротеинов, тем самым уменьшая выраженность локальных воспалительных реакций в щитовидной железе. Это способствует уменьшению продукции антител к тиреопероксидазе и уменьшению аутоиммунного повреждения ткани щитовидной железы. При болезни Грейвса применение селена может способствовать достижению эутиреоза, а также оказывать положительное влияние на течение орбитопатии.

Продолжение статьи, в котором будет
подробно рассмотрена роль селена при
отдельных заболеваниях щитовидной железы,
читайте в следующем номере.

Список литературы находится в редакции.

Сокращенный перевод с англ.

Сокращенный перевод
Натали Мищенко

Clin Endocrinol (Oxf).
2013 Feb;78(2):155-64.

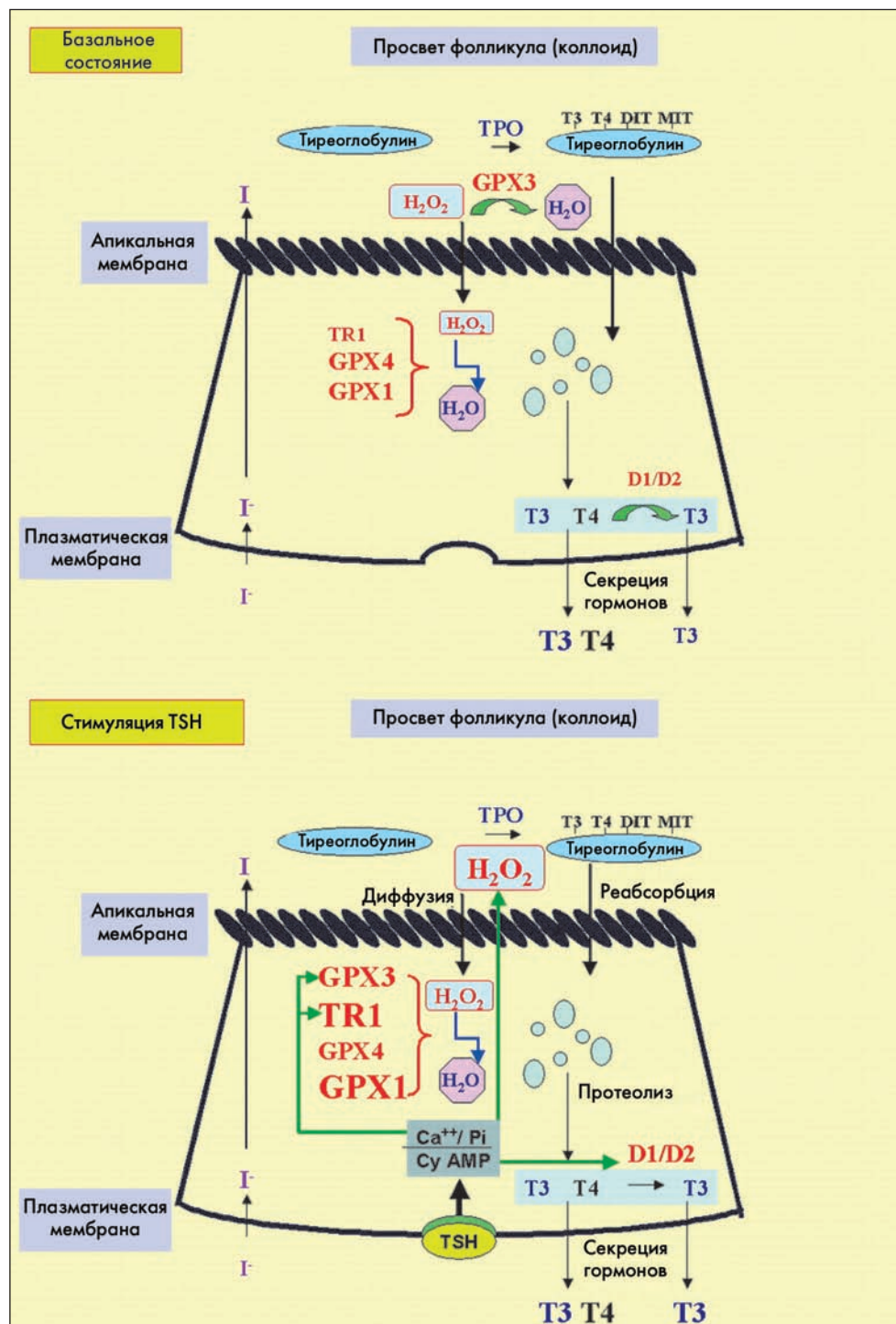


Рис. TSH – тиреотропный гормон, TГГ; TPO – тиреопероксидаза, TПО; GPX (1, 3, 4) – глутатионпероксидазы; H₂O₂ – перекись водорода; H₂O – вода; T3 – трийодтиронин; T4 – тироксин; DIT – диiodтиронин; MIT – моноiodтиронин; D1/D2 – дейодиназы; TR1 – тиреоредуксинредуктаза 1 типа; I – молекулярный йод; I- – ионы йода; Су AMP – циклическая аденозинмонофосфатаза, цАМФ; Са⁺⁺/Pi – ионы кальция и органический фосфор



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.

Н.Б. Зелінська, д.м.н., професор, І.Ю. Шевченко,
Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Синдром Шерешевського-Тернера у дітей: епідеміологія, клінічні прояви

Популяційне дослідження в Україні

Синдром Шерешевського-Тернера (СШТ) є одним із найпоширеніших генетичних порушень, пов'язаних з аномаліями X-хромосоми. Реальну частоту цього синдрому в світі не визначено з причини значної поширеності його мозаїчних форм із відсутністю класичних ознак хвороби. Поширеність СШТ у різних популяціях становить від 25 до 210 на 100 000 живих новонароджених дівчат [1-8]. За опублікованими у 2006 році даними, в Данії патологія трапляється з частотою 40 випадків на 100 000 живих новонароджених дівчат [9]. Ретроспективний аналіз, який було проведено в Албанії, визначив, що у період 1993-2005 роки СШТ було діагностовано всього у 49 дівчат [10], а в Польщі та Нижній Сілезії за 1983-2004 роки – у 116 пацієнтів [11]. За даними 2001 року, поширеність СШТ у Німеччині становить 29 на 100 000 живих новонароджених дівчат [12].

З метою вивчення поширеності і захворюваності СШТ серед дитячого населення України авторами було проведено аналіз даних реєстру дітей із низькорослістю за період 2004-2015 роки, створеного відповідно до наказу № 84 МОЗ України від 16.02.2004 р. «Про створення реєстру дітей, хворих на гіпофізарний нанізм». Крім того, було проведено поглиблене обстеження 150 дівчат із СШТ в нашій клініці, а також в ендокринологічних відділеннях стаціонару та консультативно-діагностичній поліклініці НДСЛ «Охматдит» МОЗ України.

За нашими даними, поширеність СШТ в Україні становить 77,5 на 100 000 живих новонароджених дітей жіночої статі або 0,06 на 1000 дитячого населення у віці до 17 років включно. Щороку в країні вперше діагностують 17-25 випадків синдрому [13]. Найвищу поширеність СШТ зареєстровано серед дитячого населення у Чернігівській області (0,13 на 1000 дитячого населення віком до 17 років включно), найменшу – у Черкаській області (0,03 на 1000 дитячого населення). Порівняння поширеності СШТ у різних географічних регіонах України показало, що найкраще патологію діагностують у центральному регіоні, а найменше таких дівчат зареєстровано у східному, найбільш заселеному регіоні (рис. 1).

Значне запізнення первинного встановлення діагнозу СШТ спостерігається в багатьох країнах світу [6, 10-12], і середній вік первинної діагностики СШТ коливається від 4,1 до 15,1 року (рис. 2).

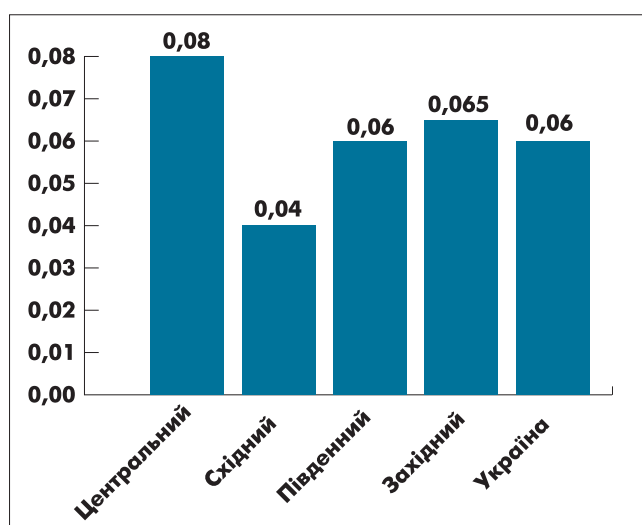


Рис. 1. Поширеність СШТ серед дитячого населення різних географічних регіонів України (на 1000 дітей віком до 17 років включно)

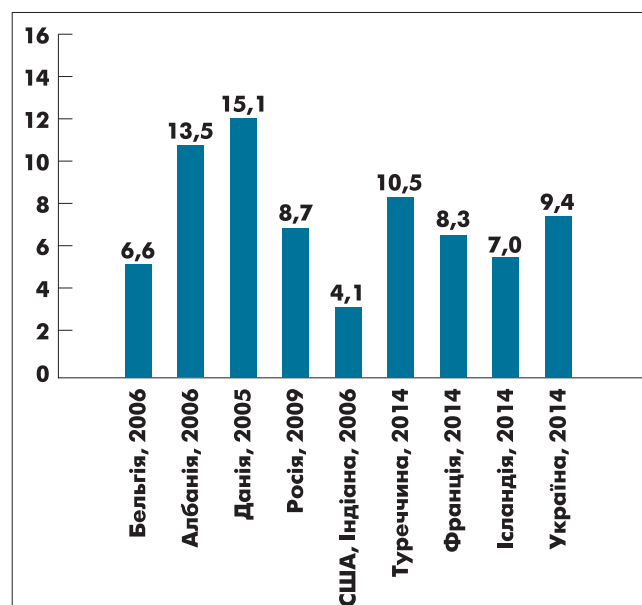


Рис. 2. Середній вік первинної діагностики СШТ в різних країнах (роки, міс) [10, 14-18]

Середній вік на момент діагностування СШТ у дівчат в Україні становить $9,4 \pm 4,9$ року і залежить від каріотипу. Так, вік, у якому вперше діагностують хворобу, є меншим у дітей з X-моносомією – $9,1 \pm 5,2$ року, дещо більшим у разі наявності хромосомного мозаїцизму – $9,5 \pm 4,4$ року і найбільш пізно діагностують патологію у хворих зі структурними аномаліями X-хромосоми – $10,4 \pm 3,9$ року.

Аналіз даних реєстру показав, що лише у 1,6% дівчат діагноз встановлюють на першому році життя, у 3,6% – у віці 1-4 роки, у 9,4% – у віці 4-8 років, у 18,9% – в ранньому пубертатному віці – 8-12 років, у 66,5% – в пубертатному віці – 12-17 років [13].

Аномальні варіанти каріотипу у хворих із СШТ можуть траплятися у різних комбінаціях, у тому числі з нормальним каріотипом (табл. 1) [19]. У 50-70% хворих із СШТ реєструють X-моносомію (каріотип 45, X), тоді як 30-50% пацієнтів є носіями різних варіантів структурних аномалій X-хромосоми або мають мозаїчний варіант каріотипу [19-21].

В різних країнах відмічено певні особливості частоти різних варіантів каріотипу у хворих із СШТ (табл. 2).

Серед дівчинок із СШТ в Україні найбільш частим є варіант каріотипу з X-моносомією (45, X) – у 60,6% випадків; мозаїцизм (45, X/46, XX) зареєстровано в 23,6% випадків; мозаїцизм із полісомією X-хромосоми – в 1,3%; структурні аномалії X-хромосоми – в 14,4%, зокрема: 46, Xi (Xq) – 3,9%, 45, X/46, Xi (Xq) – 6,6%; 45, X/46X+mar – 2,4%, 46, X, del(X) (Xq) та 45, X/46Xdel – 1,6% випадків (рис. 3).

Вплив каріотипу на клінічні прояви СШТ

Фенотипові прояви СШТ у дітей в Україні мають значну варіативність. В загальній популяції дівчат із СШТ сталою ознакою є низькорослість (100%), також найбільш високою є частота таких ознак, як вкорочення IV і V метакарпальних та плеснових кісток (74,6%), аномалії нігтів (73,3%), широка

Таблиця 1. Варіанти каріотипу у хворих із СШТ	
45, X	X-моносомія
45, X/46, XX	Мозаїцизм
45, X/46, XXX	Мозаїцизм із полісомією X-хромосоми
46, Xi(Xq)	Ізохромосома довгого плеча X-хромосоми
46, X, r(X)	Кільцева X-хромосома
46, X, del(X)(Xp)	Делеція короткого плеча X-хромосоми
46, X, del(X)(Xq)	Делеція довгого плеча X-хромосоми



Н.Б. Зелінська

грудна клітка (60,6%), коротка шия (58,6%), затримка статевого розвитку (57,3%), гіпертелоризм сосків (51,3%) [28]. Характерні для СШТ фенотипові ознаки найчастіше зустрічаються у хворих із X-моносомією і значно рідше – з мозаїцизмом та структурними аномаліями X-хромосоми. Відсутня суттєва різниця частоти фенотипових ознак між групами хворих із мозаїчним варіантом каріотипу та структурними аномаліями X-хромосоми, що зумовлено наявністю в обох групах нормального клону 46, XX. Висока частота у пацієнтів із СШТ таких ознак, як вкорочення IV та V п'ястих і плеснових кісток, аномалії нігтів в поєднанні із затримкою росту будь-якого ступеня дозволяє з високою ймовірністю припустити наявність синдрому у дівчини допубертатного віку, навіть за відсутності інших стигм дизембріогенезу (рис. 4-7).

З боку органів слуху характерною є висока частота отитів, найбільша – у дітей з X-моносомією (17,3%). Зниження слуху внаслідок частих середніх отитів, яке зустрічається в загальній популяції дівчат із СШТ в 9,3% випадків, зумовлює необхідність своєчасного лікування цього ускладнення. Зниження слуху частіше діагностується у дітей з каріотипом 45, X (10,6%) та зі структурними аномаліями X-хромосоми (8,1%), надто за наявності в каріотипі маркерної X-хромосоми (20% випадків).

Патологію органів зору у дітей з СШТ частіше реєстрували у випадках хромосомного мозаїцизму та структурних аномалій

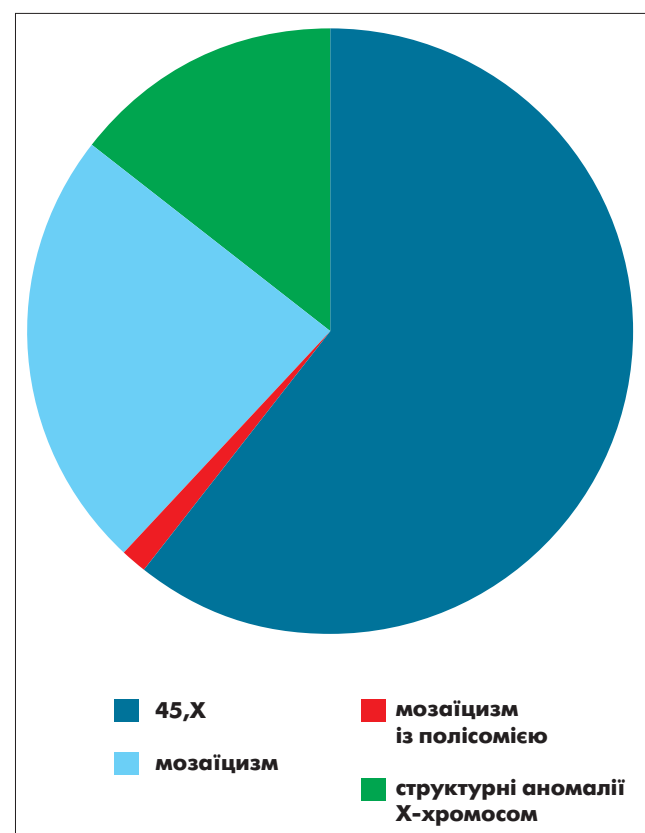


Рис. 3. Частота варіантів аномалії X-хромосоми у дівчинок із СШТ в Україні за даними реєстру, %

Таблиця 2. Частота варіантів каріотипу у хворих із СШТ в різних країнах [18, 22-27]							
Каріотип	Кількість хворих із певним каріотипом, %						
	Росія	Бразилія	Туніс	Йорданія	США	Великобританія	Польща
45, X	62	64,5	32	43,7	60	74	60
45, X/46, XX	16	26,2	47	56,3	9	26	30,8
Структурні аномалії X-хромосоми	20	9,3	21	–	31	–	9,2
Наявність хромосоми Y	2	–	–	–	–	–	–



Рис. 4. Аномалії нігтів і вкорочення IV і V плеснових кісток у хворої на СШТ



Рис. 5. Деформація нігтьових пластинок (вкорочення/поглиблення в нігтьове ложе), вкорочення IV і V п'яних (метакarpальних) кісток у хворої на СШТ



Рис. 6. Коротка шия з низькою лінією росту волосся у хворої на СШТ



Рис. 7. Широка грудна клітка, гіпертелоризм сосків у хворої на СШТ

Х-хромосоми, ніж у групі дітей з Х-моносомією. Головним розладом у хворих була міопія, найчастіше — у дітей з мозаїчним каріотипом (10,5% випадків).

Основними вродженими вадами розвитку, наявність яких часто необґрунтовано вважають обов'язковим діагностичним критерієм СШТ, є *вади розвитку серцево-судинної системи* (ССС). Проте, за нашими даними, ця патологія виявляється лише у 19,6% дівчат із СШТ. Перше місце за частотою посідає стеноз аорти (5,3%), рідше діагностують коарктацію аорти та двостулковий аортальний клапан (в 2,6% та 2% випадках відповідно). Вади розвитку ССС виявляли, головним чином, у дітей з хромосомним мозаїцизмом (26,1% із них), рідше — за наявності структурних аномалій

Х-хромосоми — у 21,6% пацієнток, тимчасом як у хворих з Х-моносомією патологія ССС мала місце лише у 15,8% випадках. В групі хворих зі структурними аномаліями Х-хромосоми вади ССС зустрічалися частіше у разі наявності в каріотипі Х-ізохромосоми (15% випадків) і маркерної Х-хромосоми (10% випадків), що може свідчити про вплив цих хромосомних аномалій на розвиток патології ССС. Враховуючи, що вади розвитку ССС різного ступеня тяжкості не завжди супроводжуються клінічними проявами, необхідним є цілеспрямоване обстеження стану ССС у всіх пацієнток із СШТ будь-якого віку з обов'язковим проведенням ЕхоКГ, навіть за відсутності клінічних проявів.

Наступними за частотою серед вроджених вад розвитку внутрішніх органів у хворих із СШТ є *вади сечовивідної системи*, які під час цілеспрямованого обстеження автори реєстрували у 13,8% пацієнток. Найбільш поширені серед пацієнток з Х-моносомією (14,5%), рідше — у разі хромосомного мозаїцизму (8,2%) і структурних аномалій Х-хромосоми (2,7%). Основною патологією у пацієнток з Х-моносомією було подвоєння чашково-мискової системи (5,3%) та дистопія нирок (3%), у випадках мозаїцизму переважали кісти нирок (5,6%), які не зустрічалися в групах хворих з іншими варіантами каріотипу. За наявності структурних аномалій Х-хромосоми реєстрували лише аномалії сечоводів (у 32,2% пацієнток). Таким чином, виявлення вад розвитку сечовивідної системи та ускладнень, що їх супроводжують, потребує більш уважного та цілеспрямованого обстеження пацієнток із СШТ, незалежно від їх віку і наявності клінічних симптомів патології.

Особливості статевого розвитку дівчат із СШТ

У минулі роки вважалося, що безпліддя є обов'язковим ускладнення СШТ. Така думка і сьогодні панує в деяких медичних колах. Разом із тим сучасні наукові і медичні технології спрямовані на поліпшення реалізації репродуктивної функції цих пацієнток.

За даними літератури, у хворих із каріотипом 45, Х спостерігається неповний розвиток вторинних статевих ознак у вигляді недорозвитку сосків молочних залоз, з відсутністю в них залозистої тканини, а також відсутність росту волосся на лобку та первинна аменорея. Гонади за цього каріотипу являють собою сполучнотканинні тяжі, в яких знаходяться недиференційовані клітини або рудименти жіночих гонад без оваріальних елементів. У разі мозаїцизму та структурних аномалій Х-хромосоми вторинні статеві ознаки можуть мати різний ступінь розвитку. Морфологічно нормальні яєчники візуалізуються у 18% пацієнток, значно частіше — у носіїв мозаїчного каріотипу 45, Х/46, ХХ або 45, Х/47, ХХХ [29]. В окремих випадках у пацієнток з Х-моносомією функція яєчників може бути нормальною [30, 31]. За даними різних авторів, 5-54% дівчаток із СШТ можуть мати спонтанний статевий розвиток, головним чином у разі мозаїчного варіанту каріотипу [31-33]. Найчастіше спонтанний статевий розвиток є неповним і не призводить до тривалої нормальної оваріальної функції. За даними К. Асо та співавт. [34], у дівчат із СШТ у віці 12 років при рівні ФСГ <10 мМО/мл спостерігалися спонтанні та циклічні менструації. Автори пропонують вважати цей рівень ФСГ маркером спонтанних і циклічних менструацій у дівчат із СШТ. Необхідно зазначити, що початком справжнього пубертату слід вважати тільки збільшення молочних залоз, оскільки вторинне оволодіння (лобкове та аксиллярне) може розвиватися спонтанно у віці до 12-13 років під впливом надниркових андрогенів [29, 35, 36].

Протягом останніх років дослідники з різних країн приділяють значну увагу можливості фертильності пацієнток із СШТ — описано випадки спонтанних (не індукованих медикаментозно) і повторних вагітностей та пологів у жінок із СШТ [32, 33, 37]. За сучасною статистикою, фізіологічна вагітність настає у 2-10% пацієнток із СШТ [38, 39]. Як правило, це жінки зі структурними перебудовами Х-хромосоми або з мозаїчним каріотипом 45, Х/46, ХХ [32, 40, 41]. За даними Н.Н. Elsedfy та співавт. [42], у пацієнток із СШТ, які досить тривало отримують препарати естрогенів в адекватному дозуванні, можна досягти нормального розміру матки, навіть у разі пізнього початку замісної гормональної терапії та незалежно від каріотипу, що забезпечує можливість настання вагітності. Ймовірність присутності функціонально активної тканини яєчників у пацієнток із СШТ залежить від наявності нормального каріотипу 46, ХХ в клітинах яєчників [43, 44]. Проте, за даними Е.В. Hook і D. Warburton [45], усі новонароджені живі дівчинки із каріотипом 45, Х насправді мають мозаїчний набір хромосом та у деяких органах і тканинах додаткові клітинні лінії з нормальними або аберантними статевими хромосомами, які не визначаються звичайними методами. Це може бути обґрунтованим доцільності повторного дослідження каріотипу у дівчинок із каріотипом 45, Х, у яких спостерігаються ознаки спонтанного пубертату або які мають помірний ступінь затримки росту.

Автори провели аналіз результатів обстежень дівчат пубертатного віку із СШТ на наявність у них ознак пубертату. Наявність справжнього спонтанного статевого розвитку оцінювали за появою телархе. За отриманими даними, серед усіх дівчат із СШТ справжній пубертат настає у 14,6% (15,2±1,6 року), серед яких у 11,5% хворих із Х-моносомією (у віці — 15,0±1,5 року), у 25,8% дівчат з хромосомним мозаїцизмом (у віці 15,0±1,6 року), у 9,6% дівчат з наявністю

структурних аномалій Х-хромосоми (у віці 16,2±0,5 року) [46]. Таким чином, в українській популяції дівчат із СШТ самостійний справжній статевий розвиток починається не раніше, ніж у віці 15 років, значно частіше — за мозаїчного каріотипу і рідше — у разі структурних аномалій Х-хромосоми.

Серед дівчат зі справжнім самостійним статевим розвитком наявність менструальної функції автори реєстрували у 38,8% випадків, серед яких у 14,2% — з Х-моносомією, у 50% — у разі мозаїцизму, у 66,5% — за наявності структурних аномалій Х-хромосоми. Заслугує на увагу те, що у дівчат з каріотипом 45, Х зі справжнім самостійним статевим розвитком, що виникав в середньому у віці 15,9±0,4 року, статевий розвиток за Танером II та III ступенів мали по 42,8% хворих (в середньому у віці 16,2±1,8 року), 1 дівчина в 16,1 року мала самостійне менархе. Незважаючи на невелику кількість випадків в нашому дослідженні спонтанного статевого розвитку дівчат з Х-моносомією, це свідчить на користь того, що повна Х-моносомія за визначенням її в лейкоцитах периферичної крові не виключає існування мозаїцизму в інших тканинах, наприклад в яєчниках [45].

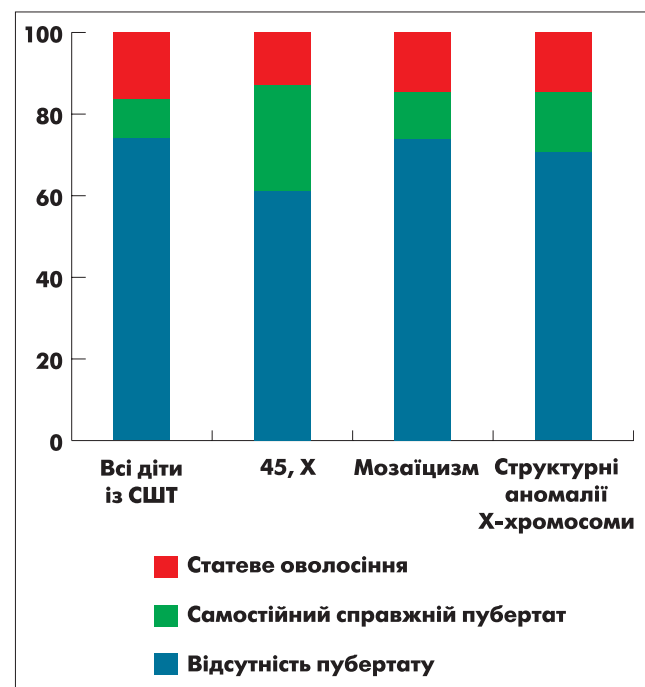


Рис. 8. Ознаки статевого розвитку у дівчат пубертатного віку із СШТ з різним каріотипом, %

Поява статевого оволодіння на лобку та під пахвами без розвитку молочних залоз зустрічається у 14,6% дівчат із СШТ в загальній популяції (у віці 14,9±1,5 року), а саме — у 14,7% дітей з Х-моносомією (в середньому у віці 15,3±1,3 року), у 12,9% — з хромосомним мозаїцизмом (в середньому у віці 13,8±1,4 року) та у 16,2% хворих зі структурними аномаліями Х-хромосоми (в середньому у віці 15,8±1,0 року) [46]. На рисунку 8 в процентному співвідношенні представлено групи дівчат пубертатного віку із СШТ з різним каріотипом із наявністю ознак пубертату.

Зважаючи на дані проведеного авторами аналізу, які свідчать про наявність у частини дівчат із СШТ спонтанного справжнього статевого розвитку, що відображає збереження у них функції яєчників, можна припустити, що за умови адекватної замісної терапії статевими гормонами у таких хворих є ймовірність настання вагітності як спонтанної, так і з використанням донорських яйцеклітин. Незважаючи на існуючі сьогодні можливості для забезпечення фертильності багатьох жінок із СШТ, на жаль, в Україні цій проблемі приділяється недостатньо уваги. Для цього важливою є насамперед своєчасна і адекватна терапія статевими гормонами дівчат, які її потребують, починаючи з допубертатного віку, з метою формування наближеного до фізіологічного статевого розвитку, досягнення нормальних розмірів матки та яєчників, встановлення регулярного менструального циклу.

Лікування дітей із СШТ

Основними завданнями лікування хворих із СШТ в дитячому та підлітковому віці є досягнення соціально прийнятного кінцевого зросту хворих і формування вторинних статевих ознак із встановленням регулярного менструального циклу.

У світовій практиці вже близько 30 років широко використовуються препарати рекомбінантного гормону росту (рГР) для лікування затримки росту у дівчат із СШТ. Численні дослідження показали, що препарати рГР прискорюють ріст цих дітей і збільшують їх кінцевий зріст до 150-155 см. Збільшення кінцевого зросту внаслідок лікування рГР по відношенню до прогнозованого зросту хворих без лікування, за даними різних авторів, досить варіативне — від 3 до 16 см [47-49]. Існують різні рекомендації щодо віку початку лікування рГР дітей із СШТ, однак опубліковані дані лікування стосуються переважно хворих віком 5-13 років [47]. Відомі лише поодинокі роботи, які зазначають ефективність застосування препаратів рГР

Продовження на стор. 40.

Н.Б. Зелінська, д.м.н., професор, І.Ю. Шевченко,
Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Синдром Шерешевського-Тернера у дітей: епідеміологія, клінічні прояви Популяційне дослідження в Україні

Продовження. Початок на стор. 38.

у дівчат з перших років життя, тому питання щодо терміну початку терапії рГР в ранньому віці залишається відкритим [50, 51]. Існує думка [36], що недоцільно починати лікування дівчат із СШТ препаратами рГР у разі пізньої діагностики патології, незважаючи на затримку кісткового дозрівання (збережений дефіцит осифікації), оскільки за пізнього початку лікування неможливо досягти соціально прийнятного зросту цих хворих. Тимчасом дані М. Bettendorf та співавт. [52] вказують на протилежне — терапія рГР може поліпшити кінцевий зріст пацієнтів із СШТ, навіть за початку лікування хворих у віці понад 12 років. У дівчат віком після 9-12 років зі значною затримкою росту (значно нижчою за 5 стандартних відхилень — SD) додатково до рГР пропонують використовувати анаболічні стероїди, наприклад оксандролон [53]. Проте застосування оксандролону для стимуляції росту дівчат із СШТ все ще залишається дискусійним, його не рекомендують використовувати ізольовано для стимуляції росту. Крім того, призначення оксандролону є небажаним, враховуючи, що надлишок анаболічних стероїдів призводить до вірилізації та прискореного дозрівання скелета. Оксандролон не повинен використовуватись в дозах понад 0,05 мг/кг на добу, його не рекомендовано призначати дівчатам у віці до 8 років. Під час лікування цим препаратом необхідно проводити моніторинг потенційних побічних ефектів, зокрема ознак вірилізації (у тому числі збільшення клітора) і порушення толерантності до глюкози [54].

Швидкість росту є головним показником, що характеризує ефективність ріст-стимулюючої терапії. Відомо, що найбільша швидкість росту спостерігається на першому році лікування та знижується на другому та наступних роках, проте вона залишається значно більшою, ніж без лікування [49, 55, 56]. Існує значна індивідуальна мінливість відповіді на терапію рГР. Низкою досліджень показано, що варіативність ростової відповіді на лікування рГР дівчат із СШТ залежить від безлічі чинників: генетично детермінованого зросту, ступеня затримки росту, своєчасного початку лікування, тривалості лікування, а також від генетичних маркерів і профілю експресії генів [48, 57, 58]. Виявлено, що наявність гена LHX4 у хворих із СШТ пов'язана з високою відповіддю на терапію рГР, а гена RTPN-1 — з низькою відповіддю на лікування [58]. За даними A.F. Braz та співавт. [58], поліморфізм рецептора гормону росту, IGFBP-3 та супресора цитокинів SOCS2 впливає на результати росту пацієнтів із СШТ, які отримують терапію рГР. Ці результати показують, що фармакогенетика може відігравати певну роль в індивідуальному лікуванні низькорослості. Використання цих генетичних маркерів допоможе визначити пацієнтів із СШТ, які генетично схильні мати менш сприятливі результати лікування. Рекомендована початкова доза рГР становить 0,05 мг/кг на добу (0,375 мг/кг на тиждень) [47, 50]. Зріст контролюють кожні 3-6 міс, з проведенням індивідуальної корекції дози у разі недостатньої відповіді на лікування. Не рекомендується використовувати дози препаратів рГР понад 0,05 мг/кг на добу у зв'язку з відсутністю тривалих спостережень щодо безпеки такого лікування. Це визначає необхідність зваженого підходу до визначення тривалості лікування затримки росту дітей із СШТ. Терапія рГР може бути продовжена, доки не буде досягнуто задовільного зросту, або до кісткового віку понад 14 років, або якщо швидкість росту дитини не перевищує 2,0 см за рік [59].

Для визначення терміну початку терапії естрогенами слід враховувати існуючий зріст, кістковий вік, індивідуальне бажання для початку статевого дозрівання, а також сімейний анамнез — вік початку пубертату у батьків. Перед початком терапії естрогенами необхідно визначити рівень гонадотропінів, щоб виключити можливість спонтанного статевого розвитку. Зазвичай індукцію пубертату починають у віці 12-15 років із низької дози естрогенів (від 1/6 до 1/4 дози для дорослих), з поступовим її підвищенням (з інтервалами 3-6 міс) доти, доки фемінізація стане адекватною, з подальшим додаванням у циклічному режимі препаратів прогестерону після 12-24 міс лікування естрогенами. Дози повинні підбиратись індивідуально, відповідно розвитку вторинних статевих ознак, кісткового віку, розмірів матки та яєчників і вираховуватись відповідно до застосування гормону росту. В країнах Європи більшість практикуючих лікарів розпочинає лікування дівчат із СШТ у віці 11-12 років, головним чином, за допомогою перорального естрадіолу або етинілестрадіолу [36, 42]. Пріоритетною метою терапії СШТ є показники зросту хворої, тому слід розглядати можливість відстрочення терапії естрогенами, щоб уникнути передчасного закриття зон росту. Трансдермальні естрогени дозволяють забезпечити відповідний фізіологічний рівень естрогенів

у крові та у разі доброго сприйняття можуть бути кращим вибором для початку монотерапії. За даними J.L. Ross та співавт. [47], поєднання наднизьких доз естрогенів, які скориговані для хронологічного віку і пубертатного статусу, та рГР поліпшує ростову відповідь і надає інші потенційні переваги, пов'язані з раннім початком терапії естрогенами.

Н.Н. Elsedfy та співавт. [42] показали, що у пацієнок із СШТ, які досить тривало отримують препарати естрогенів у адекватній дозі, матка може досягти нормального розміру та конфігурації незалежно від каріотипу і навіть у разі пізнього початку замісної гормональної терапії. Молоді жінки із СШТ зазвичай переходять на пероральні контрацептиви або комбіновані естроген/гестагенні препарати.

Пацієнтки із СШТ мають значну кількість проблем з боку різних органів і систем організму і потребують спостереження протягом всього життя. Ці хворі повинні перебувати під регулярним спостереженням різними фахівцями — ендокринологом, гінекологом, кардіологом, отоларингологом, окулістом, психологом. Проведення своєчасної медичної корекції наявних у хворих розладів істотно знижує ризик розвитку ранньої інвалідності та смертності і покращує якість життя.

Автори висловлюють подяку за допомогу у створенні ресурсу головним обласним і міським дитячим ендокринологам: Т.М. Горват, Р.П. Гоцул, С.Л. Грабар, Л.І. Довганич, Ю.С. Єрїну, С.В. Запетрук, Л.Б. Захаревич, Л.В. Іваненко, Л.А. Качор, О.В. Клименко, Т.М. Крецу, Л.О. Лантух, Д.В. Логвінову, Т.В. Лучниковій, Е.Ф. Мализі, Л.Т. Мініч, Н.М. Нестругіній, В.В. Перетяцько, І.П. Радченко, О.В. Слепня, О.А. Фішук, О.О. Хижняк, І.Г. Черевко, Т.М. Черниш, Н.В. Чорній, а також лікарям-ендокринологам НДСЛ «Охматдит» Н.Л. Погадаєвій, Т.М. Бегутовій, О.О. Хороший, Н.І. Володимировій.

Література

- Nielsen J., Wohler M. Sex chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark // Birth Defects Orig. Artic. Ser.— 1990.— Vol. 26 (4).— P. 209-223.
- Jacobs P.A. et al. A cytogenetic survey of 11680 newborn infants // Ann. Hum. Genet.— 1974.— Vol. 37.— P. 359-376.
- Hibi I., Takano K. Basic and Clinical Approach to Turner Syndrome // Excerpta Medica International Congress Series 1014: Amsterdam.— 1993.— P. 169-176.
- Bochkov N.P. et al. Population cytogenetic investigation of newborns in Moscow // Human genetic.— 1974.— Vol. 22.— P. 139-152.
- Hamerton J.L. et al. A cytogenetic survey of 14069 newborn infants: I. Incidence of chromosome abnormalities // Clin. Genet.— 1975.— Vol. 8.— P. 223-243.
- Gravholt C.H., Stochholm K. The epidemiology of Turner syndrome // International Congress Series.— 2006.— Vol. 1298.— P. 139-145.
- Hook E.B., Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism // Hum. Genet.— 1983.— Vol. 64.— P. 24-27.
- Gravholt C.H. et al. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study // BMJ.— 1996.— Vol. 312.— P. 16-21.
- Gravholt C.H. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome // Eur. J. Endocrinol.— 2006.— Vol. 151 (6).— P. 657-687.
- Hoxha P., Grimchi L. et al. The characteristics of Turner's syndrome in Albania // 7th ESPE/LWPES Joint Meetings Paediatric Endocrinology, Lyon.— 2005.— P. 241.
- Wikiera B., Barg E., Konieczna A. et al. Factors influencing the frequency and the time of Turner's syndrome diagnosis // 7th ESPE/LWPES Joint Meetings Paediatric Endocrinology, Lyon.— 2005.— P. 1-240.
- Schweizer R., Blumenstock G., Mangelsdorf K. et al. Prevalence and incidence of endocrine disorders in children: results of a survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria 2000-2001 // Klin. Padiatr.— 2010.— Vol. 222 (2).— P. 67-72.
- Синдром Шерешевського-Тернера у дітей в Україні: аналіз поширеності, віку діагностики та генетичних варіантів / Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко, Є.В. Глоба, Н.Л. Погадаєва // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.— 2015.— № 1 (49).— С. 49-54.
- Savendahl L., Davenport M.L. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change // J. Pediatr.— 2000.— Vol. 137 (4).— P. 455-459.
- Massa G., Verlinde F., De Schepper J. et al. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome // Arch. Dis. Child.— 2005. Vol.— 90.— P. 267-268.
- Nabhan Z.M., Eugster E.A. Medical care of girls with Turner Syndrome: where are we lacking // Endocr. Pract.— 2011.— Vol. 17 (5).— P. 747-752.
- Stochholm K., Juel S., Juel K. et al. Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome // Previous.— 2006.— Vol. 91 (10).— P. 3897-3902.
- Панкратова М.С. Ростовые и метаболические эффекты терапии рекомбинантным гормоном роста и половыми стероидами у девочек с синдромом Шерешевського-Тернера: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.03 / М.С. Панкратова; ГУ ЭНЦ РАМН.— М., 2009.— 26 с.
- Ворсанова С.Г. Медицинская цитогенетика: учебное пособие / С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров, В.Н. Чернышов.— М.: ИД «Медпрактика-М», 2006.— 300 с.
- Huang B., Thangavelu M., Bhatt S., Sandlin C., Wang S. Prenatal diagnosis of 45, X and 45, X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and clinical evaluations // Prenatal Diagnosis.— 2002.— Vol. 22.— P. 105-110.
- Freriks K., Timmermans J., Beerendonk C.C., Verhaak C.M. et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2011.— Vol. 96 (9).— P. 1517-1526.
- de Araújo C., Galera B.B., Galera M.F., de Medeiros S.F. Clinical and cytogenetic aspects of the Turner syndrome in the Brazilian Western region // Rev. Bras. Gynecol. Obstet.— 2010.— Vol. 32 (8).— P. 381-385.
- Kammoun I., Chaabouni M., Trabelsi M. et al. Genetic analysis of Turner syndrome: 89 cases in Tunisia // Ann. Endocrinol.— 2008.— Vol. 69 (5).— P. 440-445.

- Daggag H., Srouf W., El-Khateeb M., Ajlouni K. Analysis of Turner syndrome patients within the Jordanian population, with a focus on four patients with Y chromosome abnormalities // Sex. Dev.— 2013. Vol. 7 (6).— P. 295-302.
- Prakash S., Guo D., Maslen C.L., Silberbach M. et al. Single-nucleotide polymorphism array genotyping is equivalent to metaphase cytogenetics for diagnosis of Turner syndrome // Genet. Med.— 2014.— Vol. 16 (1).— P. 53-59.
- Iyer N.P., Tucker D.F., Roberts S.H., Moselhi M. et al. Outcome of fetuses with Turner syndrome: a 10-year congenital anomaly register based study // Matern. Fetal. Neonatal. Med.— 2012.— Vol. 25 (1).— P. 68-73.
- Wikiera B., Bieniasz J., Barg E. et al. Lipoprotein A (Lp(a)) in patients with Turner's syndrome // Pediatr. Endocrinol. Diabetes. Metab.— 2010.— Vol. 16 (1).— P. 29-32.
- Фенотипические особенности синдрома Шерешевського-Тернера у детей Украины и их взаимосвязь с карiotипом / Зелінська Н.Б., Шевченко І.Ю., Щербак Ю.А. и др. // Педиатрия. Восточная Европа.— 2014.— № 4 (08).— С. 29-39.
- Sybert V.P., McCauley E. Turner's Syndrome // N. Engl. J. Med.— 2004.— Vol. 351.— P. 1227-1238.
- Cools M., Rooman R.P., Wauters J. et al. A nonmosaic 45, X karyotype in a mother with Turner's syndrome and in her daughter // Fertil. Steril.— 2004.— Vol. 82 (4).— P. 923-925.
- Hagen C.P., Main K.M., Kjaergaard S., Juul A. FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty // Hum. Reprod.— 2010.— Vol. 25 (12).— P. 3134-3141.
- Bouchlariotou S., Tsikouras P., Dimitraki M., Athanasiadis A. et al. Turner's syndrome and pregnancy: has the 45, X/47, XXX mosaicism a different prognosis // Own clinical experience and literature review.— 2011.— Vol. 24 (5).— P. 668-672.
- Carpini S., Carvalho A.B., Guerra-Júnior G., Baptista M.T. et al. Spontaneous puberty in girls with early diagnosis of Turner syndrome // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.— 2012.— Vol. 56 (9).— P. 653-657.
- Aso K., Koto S., Higuchi A. et al. Serum FSH level below 10 mIU/mL at twelve years old is an index of spontaneous and cyclical menstruation in Turner syndrome // Endocr. J.— 2010.— Vol. 57 (10).— P. 909-913.
- Делов И.И. Синдром Шерешевського-Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение): метод. рекомендации / И.И. Делов, В.А. Петеркова, Н.Н. Волеводз; МЗ РФ, ГУЭНЦ РАМН.— М.: ГУЭНЦ РАМН, 2009.— 56 с.
- Bondy C.A. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Consensus Study Group // J. Clin. Endocrin. Metab.— 2007.— Vol. 92 (1).— P. 10-25.
- Mortensen K.H., Rohde M.D., Ulbjerg N. et al. Repeated spontaneous pregnancies in 45 X Turner syndrome // Obstetrics and Gynecology.— 2010.— Vol. 115 (2 Pt. 2).— P. 446-449.
- Karolinska H.O. Ovarian function and in vitro fertilization (IVF) in Turner syndrome // Pediatr. Endocrinol. Rev.— 2012.— Vol. 9 (2).— P. 713-717.
- Sugawara N., Kimura Y., Araki Y. Case report: a successful pregnancy outcome in a patient with non-mosaic Turner syndrome (45, X) via in vitro fertilization // Hum. Cell.— 2013.— Vol. 26 (1).— P. 41-43.
- Bouchlariotou S., Tsikouras P., Dimitraki M. et al. Turner's syndrome and pregnancy: has the 45, X/47, XXX mosaicism a different prognosis? Own clinical experience and literature review // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.— 2011.— Vol. 24 (5).— P. 668-672.
- Bryman I., Sylven L., Berntorp K. et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome // Fertility and Sterility.— 2011.— Vol. 95.— P. 2507-2510.
- Elsedfy H.H., Hamza R.T., Farhaly M.H., Ghazy M.S. Uterine development in patients with Turner syndrome: relation to hormone replacement therapy and karyotype // J. Pediatr. Endocrinol. Metab.— 2012.— Vol. 25 (5-6).— P. 441-445.
- Balen A.H., Harris S.E., Chambers E.L. et al. Conservation of fertility and oocyte genetics in a young woman with mosaic Turner syndrome // British Journal of Obstetrics and Gynaecology.— 2010.— Vol. 117.— P. 238-242.
- Hall H., Hunt P., Hassold T. Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors // Current Opinion in Genetics & Development.— 2006.— Vol. 16.— P. 323-329.
- Hook E.B., Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45, X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss // Hum Genet.— 2014.— Vol. 133 (4).— P. 417-424.
- Особливості статевого розвитку дівчаток із синдромом Шерешевського-Тернера з різним каріотипом / Зелінська Н.Б., Шевченко І.Ю., Глоба Є.В., Погадаєва Н.Л. // Современная педиатрия.— 2015.— № 3 (67).— С. 54-58.
- Ross J.L., Quigley C.A., Cao D. et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome // N. Engl. J. Med.— 2011.— Vol. 364 (13).— P. 1230-1242.
- Tai S., Tanaka T., Hasegawa T. et al. An observational study of the effectiveness and safety of growth hormone (Humatrope®) treatment in Japanese children with growth hormone deficiency or Turner syndrome // Endocr. J.— 2013.— Vol. 60 (1).— P. 57-64.
- Башнина Е.Б., Корыто Т.Е., Персаева М.Ф. Проблемы лечения низкорослости при синдроме Шерешевського-Тернера // Российский семейный врач.— 2011.— Т. 15, № 2.— С. 20-22.
- Lingart A., Cabrol S., Berlier P. et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome // Eur. J. Endocrinol.— 2011.— Vol. 164 (6).— P. 891-897.
- Ross J., Lee P.A., Gut R. et al. Impact of age and duration of growth hormone therapy in children with Turner syndrome // Horm. Res. Paediatr.— 2011.— Vol. 76 (6).— P. 392-399.
- Bettendorf M., Inta I.M., Doerr H.G. et al. Height gain in Ullrich-Turner syndrome after early and late growth hormone treatment start: results from a large retrospective German study and potential basis for an individualized treatment approach // Horm. Res. Paediatr.— 2013.— Vol. 80 (5).— P. 356-362.
- Freriks K., Sas T.C., Traas M.A. et al. Long-term effects of previous oxandrolone treatment in adult women with Turner syndrome // Eur. J. Endocrinol.— 2012.— Vol. 168 (1).— P. 91-99.
- Wasniewska M., Aversa T., Mazzanti L. et al. Adult height in girls with Turner syndrome treated from before 6 years of age with a fixed per kilogram GH dose // Eur. J. Endocrinol.— 2013.— Vol. 169 (4).— P. 439-443.
- Hughes I.P., Choong C.S., Harris M. et al. Growth hormone treatment for Turner syndrome in Australia reveals that younger age and increased dose interact to improve response // Clin. Endocrinol. (Oxf).— 2011.— Vol. 74 (4).— P. 473-480.
- Clayton P., Chatelain P., Tató L., et al. A pharmacogenomic approach to the treatment of children with GH deficiency or Turner syndrome // Eur. J. Endocrinol.— 2013.— Vol. 169 (3).— P. 277-289.
- Braz A.F., Costalonga E.F., Montenegro L.R. et al. The interactive effect of GHR-exon 3 and –202 A/C IGFBP3 polymorphisms on rhGH responsiveness and treatment outcomes in patients with Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2012.— Vol. 97 (4).— P. 671-677.
- Braz A.F., Costalonga E.F., Trarbach E.B. et al. Genetic predictors of long-term response to growth hormone (GH) therapy in children with GH deficiency and Turner syndrome: the influence of a SOCS2 polymorphism // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2014.— Vol. 99 (9).— P. 1808-1813.
- Devernay M., Bolca D., Kerdjane L. et al. Parental origin of the X-chromosome does not influence growth hormone treatment effect in Turner syndrome // Clin. Endocrinol. Metab.— 2012.— Vol. 97 (7).— P. 1241-1248.

Лабораторная диагностика

Добавляет
ценность диагнозуСИНЭВО
медическа лабораторіяЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

Л.А. Луценко, Киевский городской клинический эндокринологический центр

Преждевременное половое развитие у девочек: возможности лабораторной диагностики

Важность своевременного выявления причин преждевременного полового развития обусловлена, прежде всего, возможным наличием опухолевого процесса, а также теми состояниями, которые сопровождают ускоренный пубертат. Ключевую роль в диагностике и контроле эффективности лечения преждевременного полового развития играют лабораторные методы исследования.

Половое развитие — генетически обусловленный процесс превращения детского организма во взрослый, способный к воспроизводству. На сроки начала пубертата влияет ряд факторов: немодифицируемые (генетические) и модифицируемые (эндокринные заболевания, наличие избыточной массы тела, уровень физической нагрузки, социальные условия, экзогенное поступление гормонов). Модифицируемые факторы потенциально поддаются коррекции.

Период полового созревания — важный этап развития ребенка. Активация эндокринных механизмов регуляции полового развития у девочек происходит в возрасте 6-7 лет, но стартовое звено инициации пубертата остается неясным. Инициация полового развития у 99,6% здоровых девочек происходит в возрасте 8-13 лет. Ведущие позиции занимает гипотеза достижения «критической массы тела»: менархе наступает после набора массы тела 44-47 кг. Непрерывный процесс полового созревания обычно подразделяется на дискретные стадии, предложенные в качестве критерия визуальной оценки в 1969-1970 гг. W. Marshall и J. Tanner; в дальнейшем методика была утверждена ВОЗ.

Телархе — первый признак полового созревания у девочек. Наблюдается в среднем в возрасте 10,5 лет. За 2 года грудные железы достигают зрелого размера и формы, соски становятся четко выраженными. Размеры и форма грудных желез у девушек имеют выраженные индивидуальные различия.

Пубархе появляется через несколько месяцев после начала роста грудных желез. У 15% девочек этот признак появляется первым.

Менархе обычно наступает через 2 года после начала роста грудных желез. В течение пубертата под влиянием высокого уровня эстрогенов происходит рост костей таза в ширину, в результате чего бедра становятся шире. Нарастает жировая ткань, жир откладывается в основном в области грудных желез, бедер, ягодиц, плечевого пояса, лобка.

Преждевременное половое развитие (ППР) определяется появлением вторичных половых признаков у девочек до 8 лет. Распространенность ППР зависит от нозологического варианта, пола, возраста. В последние годы это заболевание наблюдается все чаще. Актуальность данной

проблемы обусловлена развитием таких осложнений ППР (при отсутствии лечения), как низкорослость (результат преждевременного закрытия зон роста трубчатых костей), диспластическое телосложение (короткие конечности, длинное туловище, широкий таз), ранняя сексуальность, навязчивость, нарушения функции репродуктивной системы (пубертатные маточные кровотечения, дисфункциональные маточные кровотечения в репродуктивном возрасте, синдром поликистозных яичников, ранний климакс). Поэтому необходимость диагностики и лечения ППР общепризнана.

Классификация ППР (у девочек)

I. Гонадотропинзависимое ППР обусловлено преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы:

- гипоталамическая гамартома;
- объемные образования головного мозга (глиомы и арахноидальные кисты хиазмально-селлярной области и дна 3 желудочка);
- органическое поражение ЦНС;
- идиопатическое ППР.

Продолжение на стр. 42

Що більше підходить Вам?



Made in USA

Світовий лідер з виробництва одягу для лікарів. 40 років успіху у всьому світі. Віднедавна — в Україні.



cherokee



Made in Ukraine

Пошито з інноваційних матеріалів за модними та зручними фасонами на сучасному устаткуванні.



Doktoram

Одеса, вул. Середньофонтанська, 19г, ТЦ «Кристал», тел.: (068) 337-87-32

Київ, вул. Басейна, 4-10, ТЦ «Бессарабський квартал», тел.: (044) 209-49-86

Інтернет-магазин — **www.doktoram.com**
тел.: (098) 106-03-03



Doktoram.com

сучасний медичний одяг

Місце, де можна придбати найкращий медичний одяг американського та українського брендів

Переваги для лікарів

- Дихаючі тканини
- Великий вибір фасонів
- Широка палітра кольорів
- Регулярне оновлення колекцій
- До 200 прань
- Якість і комфорт для лікарів
- Доставка по всій Україні
- Зручна та безпечна покупка



Лабораторная диагностика

Л.А. Луценко, Киевский городской клинический эндокринологический центр

Преждевременное половое развитие у девочек: возможности лабораторной диагностики

Продолжение. Начало на стр. 41

II. Гонадотропиннезависимое ППР обусловлено активацией стероидсекретирующих элементов гонад без участия гонадотропинов:

- синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева;
- персистирующие фолликулярные кисты.

III. Ложное ППР обусловлено автономной секрецией половых стероидов надпочечниками или опухолью:

- изосексуальное ППР у девочек обусловлено секрецией эстрогенов (эстрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников);

- гетеросексуальное ППР у девочек обусловлено повышенной секрецией андрогенов (андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников, врожденная дисфункция коры надпочечников: дефицит 21-гидроксилазы или 11β-гидроксилазы).

IV. Изолированные формы ППР:

- изолированное преждевременное телархе;
- изолированное преждевременное адренархе.

Диагностика ППР должна проходить в 2 этапа.

1-й этап – подтверждение ППР. Клиническая диагностика основана на оценке стадии полового развития по Таннеру (табл. 1).

Обязательными являются антропометрия и подсчет скорости роста ребенка за предшествующие 6-12 мес. Превышение показателей роста (относительно нормы для данного возраста) и скорости роста более 2SD за предшествующий период свидетельствует в пользу ППР.

Необходимое исследование, позволяющее оценить костный возраст, – рентгенография кистей с лучезапястными суставами. Опережение костного возраста паспортного более чем на 2 года подтверждает ППР.

2-й этап – дифференциальная диагностика нозологических форм ППР с целью определения тактики лечения. Этот этап включает проведение инструментальных и лабораторных методов исследования. При диагностическом поиске в первую очередь учитываются результаты клинического осмотра.

Развитие ППР у девочек по гетеросексуальному типу (аномальное строение наружных половых органов, появление оволюсения) требует исключения патологий, обусловленных повышенной секрецией андрогенов (врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников). Акцент при обследовании делается на лабораторной диагностике. Обязательным является определение 17-ОНП, кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), андростендиона и тестостерона. При выявлении повышенного содержания 17-ОНП и/или ДГЭА-С и тестостерона в крови проводится **малая проба с дексаметазоном**. *Методика проведения пробы:* дексаметазон принимают внутрь в течение 2 дней, суточная доза составляет 40 мкг/кг. Забор венозной крови осуществляется утром (8 ч) накануне приема препарата и утром (8 ч) 3-го дня (после 2-го дня приема).

Критерии оценки малой пробы с дексаметазоном:

- в норме содержание 17-ОНП, ДГЭА-С и тестостерона снижается на 50% и более;
- отсутствие динамики концентрации гормонов предполагает наличие андрогенпродуцирующей опухоли.

Подозрение на андрогенпродуцирующую опухоль требует дальнейшей инструментальной диагностики – проведения УЗИ/МРТ органов малого таза (ОМТ), надпочечных желез.

При обнаружении повышенного уровня 17-ОНП, ДГЭА-С и пониженного или нормального содержания кортизола необходимо исключить неклассическую форму ВДКН. Проводится **проба с синтетическим адренокортикотропным гормоном** короткого или пролонгированного действия (тетракозактидом). *Методика проведения пробы:* в 8-9 ч утра осуществляется забор крови для определения базальных уровней 17-ОНП и кортизола. Затем подкожно или внутривенно вводят тетракозактид в дозе 0,25-1 мг. Повторный забор крови для определения стимулированных уровней 17-ОНП и кортизола осуществляется: при введении препарата короткого действия – через 30 и 60 мин, после введения препарата пролонгированного действия – как минимум через 9 ч.

Критерии оценки пробы с тетракозактидом:

- при повышении базального значения 17-ОНП на 20-30% (у девочки с преждевременным пубархе) можно предположить неклассическую форму ВДКН;
- в норме: кортизол >500 нмоль/л, 17-ОНП ≤36 нмоль/л (11,9 нг/мл), при дефиците 21-гидроксилазы: 17-ОНП >45 нмоль/л (14,9 нг/мл) [1].

Согласно рекомендациям Международного эндокринологического общества определять 17-ОНП необходимо ранним утром в фолликулярную фазу: в норме базальный 17-ОНП – 2-4 нг/мл, стимулированный 17-ОНП – <10 нг/мл [2].

Для подтверждения моногенных форм ППР (ВДКН) используются молекулярно-генетические методы исследования.

Терапевтическая тактика определяется этиологическим вариантом ППР. Лечение ППР направлено на регресс вторичных половых признаков, прекращение менструаций, улучшение ростового прогноза путем замедления ускоренных темпов оссификации скелета.

При выявлении гормонально-активных опухолей надпочечников и яичников применяют хирургические методы. Кроме того, хирургическое лечение применяют при необходимости коррекции наружных половых органов у девочек на фоне ВДКН.

Лечение гетеросексуального ППР на фоне ВДКН – заместительная гормонотерапия глюкокортикоидами. Контроль лечения осуществляется по уровню 17-ОНП (целевой уровень – верхняя граница нормы), также контролируют тестостерон (1 раз в год) и ренин крови.

Клинические проявления ППР у девочек по изосексуальному типу сходны с изменениями, наблюдающимися в период полового созревания: увеличение грудных желез с последующим появлением полового оволюсения, феминизация фигуры.

Наибольшая информативность в диагностике гонадотропинзависимого ППР принадлежит лютеинизирующему гормону (ЛГ). Обязательные условия при лабораторном обследовании: использование высокочувствительных методик и наличие в лаборатории допубертатных норм. Меньшей диагностической ценностью обладает фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Использование гонадотропного индекса (ЛГ/ФСГ) помогает дифференцировать быстро прогрессирующие формы ППР (соотношение выше) от медленно прогрессирующих, не требующих лечения. Показатели эстрадиола позволяют подтвердить диагноз ППР уже при выраженной прогрессии полового развития и не являются информативными на ранних стадиях.

Дополнительным показателем, который позволяет подтвердить ППР, является антимюллеров гормон. Уровень данного гормона практически не определяется у девочек до периода полового созревания, на фоне пубертата отмечается рост показателя [3].

С целью дифференциальной диагностики гонадотропинзависимых форм ППР от гонадотропиннезависимых и от изолированного телархе проводится **стимуляционная проба с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона – ГнРГ** (табл. 2) [4].

Критерии оценки пробы:

- повышение ЛГ >10 Ед/л свидетельствует в пользу гонадотропинзависимого ППР;
- отсутствие стимуляции ЛГ свидетельствует в пользу гонадотропиннезависимого ППР;
- превышение ФСГ над ЛГ свидетельствует в пользу изолированного телархе.

Следующий шаг в диагностическом поиске – использование инструментальных методов. Ультразвуковое исследование ОМТ не только позволяет подтвердить признаки ППР, но и является дополнительным методом дифференциальной диагностики между истинным ППР и изолированным телархе. УЗ-признаки ППР [5]:

- увеличение размеров матки >3-4 см;
- формирование угла между шейкой матки и телом;
- появление эндометрия (М-эхо) – 100% признак, но чувствительность данного критерия невысока (42-87%);
- увеличение размеров яичников >1-3 мм.

Наличие единичных фолликулов не позволяет дифференцировать ППР от изолированного телархе. Обнаружение кист яичников помогает в диагностике гонадотропиннезависимых форм ППР (синдрома Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева и фолликулярных кист яичников).

Инструментальная диагностика при ППР может также включать проведение МРТ ОМТ и головного мозга. МРТ головного мозга проводится при доказанном гонадотропинзависимом характере ППР: у девочек младше 6 лет обязательна, девочкам с дебютом ППР в возрасте 6-8 лет – при наличии неврологической симптоматики и признаков гипопитуитаризма.

Для лечения истинного ППР в настоящее время применяются аналоги ГнРГ. Непременное условие терапии пролонгированными аналогами ГнРГ – непрерывность, ведение календаря и соблюдение режима инъекций.

Оценка эффективности терапии проводится не раньше чем через 3 мес от начала лечения, затем каждые 6 мес по совокупности клинических и лабораторных показателей, и включает:

- осмотр ребенка 1 раз в 6 мес (антропометрия, оценка полового развития);
- рентгенографию кистей – 1 раз в год (при высоких темпах роста и прогрессии полового развития – 1 раз в 6 мес);
- проведение инструментальных исследований (УЗИ органов малого таза – 1 раз в 6 мес);
- лабораторное обследование: определение уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола – 1 раз в 6 мес (анализы проводятся за 1-3 дня до очередной инъекции препарата), проведение пробы с ГнРГ – через 6 мес от начала терапии и при прогрессии полового развития. Умеренно повышенный уровень ФСГ не является признаком отсутствия эффекта терапии.

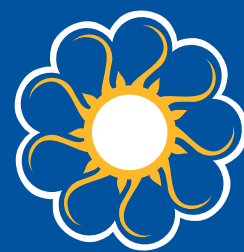
Единых общепринятых схем терапии гонадотропиннезависимых форм преждевременного полового развития в настоящее время не существует. Проводятся научные исследования по лечению девочек с синдромом Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева антиэстрогенами (тамоксифен, торемифен, фулвестрант).

Литература

1. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – № 2. – С. 42-50.
2. Speiser P.W., Azziz R., Baskin L.S. et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95(9). – P. 4133-4160.
3. Johansen M.L., Hagen C.P., Johannsen T.H. et al. Anti-Müllerian Hormone and Its Clinical Use in Pediatrics with Special Emphasis on Disorders of Sex Development // International Journal of Endocrinology. – Vol. 2013. – 10 p.
4. Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н., Киселева Е.В. Диферелин: перспективы использования в практике детского эндокринолога // Фарматека. – 2003. – № 16. – С. 10-12.
5. Карева М.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с преждевременным половым развитием // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 6. – С. 50-56.



ВАШ НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПОМІЧНИК



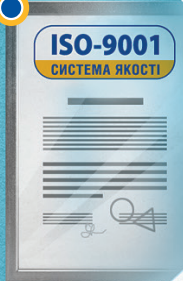
СІНЕВО
медична лабораторія

Понад 150 лабораторних
центрів у 34 містах України

**>15'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»**

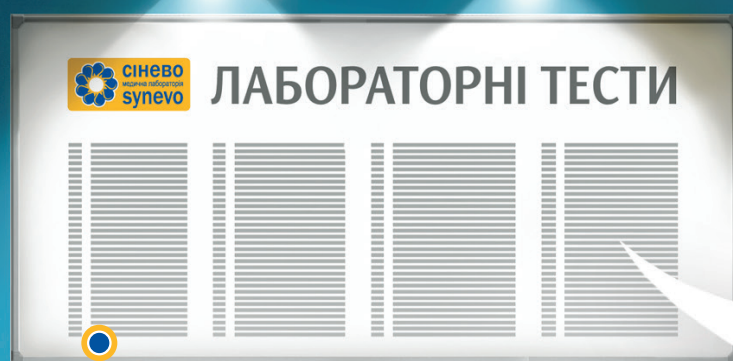


Міжнародний
контроль якості



Найкраще світове
обладнання

Автоматизований
лабораторний процес



Більше ніж 1500
лабораторних тестів

1009 **Лютеїнізуючий
гормон (ЛГ)**

1014 **Фолікулостимулюючий
гормон (ФСГ)**

2069 **17-оксипрогестерон
(17-ОНР)**

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua



facebook.com/SynevoLab

Йодомарин®

калію йодид

ЙОД – ЩОДНЯ ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!*



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

**ВІДПУСКАЄТЬСЯ
БЕЗ РЕЦЕПТУ**



- Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю.
- Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози.
- Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених, та дорослих.

Реклама безрецептурного лікарського засобу Йодомарин® 200 (IODOMARIN® 200).
Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування Йодомарин® 200 від 26.01.2015 № 32 Р.П. №UA/0156/01/02 та проконсультуйтеся з лікарем.
Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ/BERLIN-CHEMIE AG.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Пакування, контроль та випуск серій: Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany.

* для мешканців йододефіцитних регіонів.

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

UA_iod_19_2014. Затверджено до друку 26.01.2015.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я