



Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади

№ 1 (33)
березень 2016 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37632



Член-корреспондент НАМН
України
Борис Маньковский

**Діабетологія:
что нового в клинических
рекомендациях?**

Читайте на сторінці **13**



Доктор медицинских наук,
профессор
Нонна Кравчун

**Эндотелиальная дисфункция
при сахарном диабете:
теоретические
и практические аспекты**

Читайте на сторінці **15**



Доктор медицинских наук,
профессор
Євген Лучицький

**Статеві розлади
у чоловіків, хворих
на цукровий діабет**

Читайте на сторінці **29**



Доктор медицинских наук,
профессор
Наталя Скрипник

**Подолання йододефіциту —
ключ до розвитку країни**

Читайте на сторінці **34**



Доктор медицинских наук
Андрій Кваченюк

**Алгоритм діагностики
та тактики ведення пацієнтів
з інцидентальними
наднирковими залоз**

Читайте на сторінці **38**

АКТОВЕГІН



Потужний універсальний антигіпоксант

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ

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



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

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Актівегін. Діюча речовина. Депротейнізований 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 помічне 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 «Takeda Австрія GmbH», Австрія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. * Інструкція для медичного застосування препарату Актівегін.

АКТО-PPA-102015-141
ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Тівомакс

Arginine hydrochloride - Дарниця



Показання:

- ➔ Атеросклероз судин серця і головного мозку; атеросклероз периферичних судин, у тому числі з проявами перемірної кульгавості. Діабетична ангіопатія.
- ➔ Ішемічна хвороба серця. Стенокардія. Стани після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу. Хронічна серцева недостатність.
- ➔ Артеріальна гіпертензія.
- ➔ Гіперхолестеринемія.
- ➔ Хронічні обструктивні захворювання легень. Інтерстиціальна пневмонія. Ідіопатична легенева гіпертензія. Хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Гіпоксичні стани.
- ➔ Гострі та хронічні гепатити різної етіології.
- ➔ Гіперамоніємія.
- ➔ Астенічні стани в процесі реконвалесценції, в тому числі після інфекційних захворювань та оперативних втручань.
- ➔ Зниження функції вилочкової залози.
- ➔ Затримка розвитку плода. Преєклампсія.

Склад: діюча речовина: аргініну гідрохлорид; 1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду – 42 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Кровозамінники та перфузійні розчини.

Додаткові розчини для внутрішньовенного введення. Амінокислоти. Аргініну гідрохлорид. Код АТХ B05X B01.

Клінічні характеристики.

Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату. Алергічні реакції в анамнезі. Тяжкі порушення функції нирок, гіпохлоремічний ацидоз. Застосування калійзберігаючих діуретиків, спіронолактону.

Спосіб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньовенно краплинно із швидкістю 10 крапель на хвилину протягом перших 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель на хвилину. Добова доза препарату – 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, при виражених явищах інтоксикації, гіпоксії, астенічних станах дозу

препарату можна збільшити до 200 мл на добу. Максимальна швидкість введення інфузійного розчину не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Для дітей до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу. **Діти.** Препарат застосовують дітям віком від 3 років.

Побічні реакції. *Загальні розлади:* гіпертермія, відчуття жару, ломота в тілі. *Зміни в місці введення:* гіперемія, свербіж, блідість шкіри, аж до ціанозу. *З боку кістково-м'язової системи:* біль у суглобах. *З боку травної системи:* сухість у роті, нудота, блювання. *З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк. *З боку серцево-судинної системи:* коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця. *З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, відчуття страху, слабкість, судороги, тремор – частіше при перевищенні швидкості введення. *Зміни лабораторних показників:* гіперкаліємія.

Упаковка. По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці; по 100 мл у флаконах.

Категорія відпуску. За рецептом.

Препарати можуть викликати побічні реакції, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

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

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»,
02093, Україна, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

Применение селена при аутоиммунном тиреоидите: систематический обзор и метаанализ

Многие исследования показали, что недостаток селена ассоциируется с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Целью данной работы была оценка эффективности применения селена для лечения АИТ.

Введение

Щитовидная железа имеет самую высокую концентрацию селена на грамм среди всех других органов и тканей. В свою очередь селен – это единственный микроэлемент, который предусмотрен в генетическом коде человека, так как входит в состав аминокислоты селеноцистеина и, соответственно, селенопротеинов, в том числе глутатионпероксидаз, тиоредоксинредуктаз и йодтирониндейодииназ. Эти ферменты принимают участие в антиоксидантных процессах, уменьшая повреждение ДНК, и метаболизме тиреоидных гормонов. Дефицит селена ассоциируется с усиленным повреждением тиреоцитов, инфекциями и повышением заболеваемости раком. Некоторые исследования показали, что дефицит селена вызывает снижение активности глутатионпероксидаз и йодтирониндейодииназ и концентрации перекиси водорода (H₂O₂), что приводит к нарушению синтеза гормонов щитовидной железы.

Аутоиммунный тиреоидит является наиболее распространенным орган-специфическим аутоиммунным заболеванием человека, при этом более 90% случаев составляет тиреоидит Хашимото. Частота этого заболевания в общей популяции достигает 1%, встречаясь в 10 раз чаще у женщин, чем у мужчин. Тенденция еще более заметна в постклимактерическом периоде.

При АИТ наибольшее значение имеют антитела к тиреоглобулину (TgAb) и тиреопероксидазе (ТРОАб). Высокие титры TgAb обнаруживают в сыворотке 40-70% пациентов с АИТ (U.-B. Ericsson et al., 1985), а ТРОАб выявляют более чем у 80% больных (S. Mariotti et al., 1990).

В настоящее время идентифицировано несколько факторов риска АИТ, в том числе генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, особенности питания и другие заболевания. Дефицит селена может вызывать повреждение клеток и ткани щитовидной железы, но до сих пор до конца непонятно, является ли дефицит селена важным условием развития АИТ или же маркером повышенной заболеваемости.

Была изучена эффективность добавления селена при аутоиммунных процессах, в частности, имеются немного противоречивые сведения об эффективности его применения для лечения АИТ. В нескольких работах говорится об отсутствии доказательств эффективности селена при этом заболевании, в то время как в других – о его преимуществах, в том числе уменьшении титров ТРОАб и TgAb на фоне лечения. Чтобы определить, действительно ли селен является эффективным средством для лечения АИТ, был выполнен этот систематический обзор с метаанализом, включивший все проведенные к настоящему времени рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) по данному вопросу.

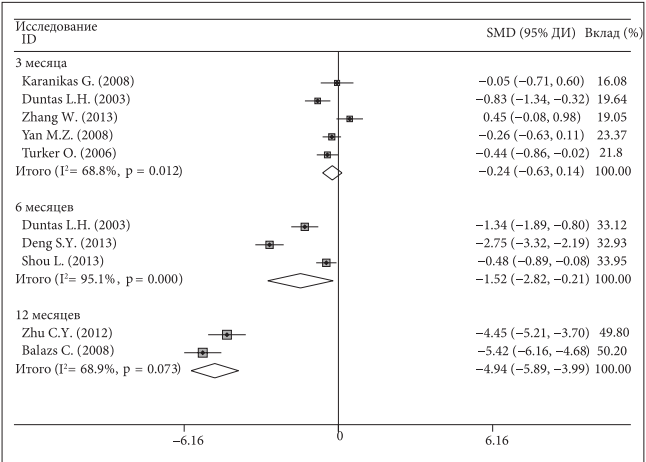


Рис. 1. Влияние селена на титр ТРОАб у пациентов с АИТ

Материалы и методы

В обзор включали только исследования, которые отвечали следующим критериям:

- дизайн РКИ;
- все участники с АИТ;
- одна группа получала селен, а контрольная – плацебо или ничего;
- первичные конечные точки – титры ТРОАб и TgAb.

Результаты

Критериям включения соответствовали 9 РКИ. 419 пациентов с АИТ были включены в группу селена и 368 больных в группу контроля (плацебо или отсутствие лечения).

Влияние селена на титр ТРОАб. В 6 исследованиях сообщали о динамике титра ТРОАб в сыворотке крови через 3 мес лечения. У больных, получавших селен, не отмечено существенных изменений по сравнению с контрольной группой (стандартизированная разница средних (SMD) составила -0,243 с 95% ДИ от -0,630 до 0,144; p=0,218). Но три исследования, в которых оценивали эффективность селена через 6 месяцев лечения, и два исследования с 12-месячным курсом терапии показали достоверное снижение титров ТРОАб по сравнению с контрольной группой (SMD через 6 месяцев составила -1,516 с 95% ДИ от -2,823 до -0,210; p=0,023; SMD через 12 месяцев достигла -4,940 с 95% ДИ от -5,887 до -3,992; p<0,001) (рис. 1).

Влияние селена на титр TgAb. Не обнаружено статистически значимых различий в титрах TgAb через 3 и 6 месяцев лечения (по данным 4 исследований через 3 месяца SMD составила -0,310 с 95% ДИ от -0,938 до 0,319; p=0,334, по данным 3 исследований через 6 месяцев была равна -2,068 с 95% ДИ от -4,218 до 0,081; p=0,059). Однако через 12 мес применения селена было установлено достоверное снижение титров TgAb по сравнению с контрольной группой (по данным 2 исследований SMD составила -2,210 с 95% ДИ -2,956 до -1,464; p<0,001) (рис. 2).

Влияние селена на самочувствие и настроение. Этот показатель оценивали в 2 исследованиях. Пациенты, получавшие селен, имели более высокий шанс на улучшение настроения или самочувствия по сравнению с контрольной группой (39/52 по сравнению с 18/49, ОР=1,61, 95% ДИ от 1,01 до 2,57; p=0,045).

Нежелательные явления. Только в 2 исследованиях регистрировали нежелательные явления. В одном из них таковых не было зафиксировано вовсе, в другом один пациент отметил легкий дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта во время применения селена.

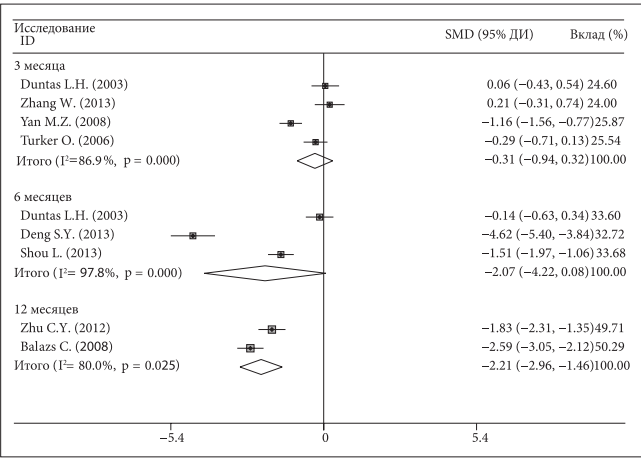


Рис. 2. Влияние селена на титр TgAb у пациентов с АИТ

Обсуждение

В основе АИТ лежит аутоиммунная деструкция щитовидной железы. Селен может катализировать экстратиреоидную продукцию T₃ из T₄, а дефицит этого микроэлемента может усиливать некроз щитовидной железы и подавлять компенсаторную регенерацию эпителия. В многочисленных исследованиях сообщалось, что селен имеет важное значение для антиоксидантной защиты и что дополнительный прием селена может быть полезным с точки зрения подавления воспалительных и иммунных реакций у пациентов с АИТ (G. Karanikas et al., 2008). Huang и др. (2012) сообщили, что селеновый статус может влиять на дифференцировку Т-клеток и что дефицит селена ассоциируется со сдвигом в сторону Th2-клеток/маркеров. В некоторых статьях говорится о том, что повышенное потребление селена может улучшать состояние больных АИТ и что адекватный селеновый статус может предотвратить развитие послеродового тиреоидита (K.A. Toulis et al., 2010; R. Negro et al., 2007). Хорошо известно, что беременные женщины с АИТ имеют повышенный риск выкидыша, преждевременных родов, а также развития дисфункции щитовидной железы в послеродовом периоде (R. Negro et al., 2006).

Данный метаанализ показал, что прием селена в течение 6 или 12 месяцев существенно снижает титры ТРОАб у пациентов с АИТ, а 12-месячный курс может к тому же обеспечить уменьшение титра TgAb. Также после лечения в группе селена было отмечено улучшение настроения пациентов по сравнению с контрольной группой. Никаких серьезных нежелательных явлений на фоне приема селена отмечено не было, кроме единственного случая легкого дискомфорта в области желудка.

По сравнению с другими систематическими обзорами этот метаанализ включил несколько новых исследований по применению селена у пациентов с АИТ, проведенных с 2007 по 2013 г. Полученные результаты в целом согласуются с данными ряда опубликованных ранее метаанализов, показавших эффективность селена при АИТ. Так, Jin и соавт. (2010) включили обзор 7 РКИ и сделали вывод о том, что терапия селеном при АИТ является эффективной и безопасной, хотя в отличие от нового анализа не было достоверных изменений титра TgAb. В выводах систематического обзора и метаанализа, проведенных Toulis и соавт. (2010), сообщается, что применение селена приводит к достоверному снижению титра ТРОАб уже через 3 месяца (ОМП: -271,09; 95% ДИ от -421,98 до -120,19; p<0,0001), что несколько лучше, чем в результатах данной работы. Gartner и соавт. (2002) также сообщили, что средний титр ТРОАб был значительно ниже в группе селена по сравнению с контрольной группой уже через 3 мес лечения (p=0,013). При последующем наблюдении пациентов еще в течение 6 месяцев улучшение в целом оставалось статистически значимым (p=0,004), хотя у 9 участников, прекративших прием селена, титр ТРОАб значительно вырос (Gartner et al., 2003).

Таким образом, этот систематический обзор предоставил доказательства того, что прием селена ассоциируется со значительным снижением титра ТРОАб через 6 и 12 месяцев лечения и титра TgAb через год. Пациенты, принимающие селен, имеют более высокий шанс улучшения настроения и самочувствия. Можно сделать вывод, что селен следует рассматривать как один из эффективных дополнительных методов лечения АИТ.

Список литературы находится в редакции
Сокращенный перевод с англ. **Натали Мищенко**
International Journal of Endocrinology, Volume 2014,
Article ID904573

Амарил®
Глімепірид

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



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

1. Полозова Л. Г. МЭЖ. 2013; 4 (52): 36—41. 2. Weitgasser et al. Diabetes Research and Clinical Practice. 2003; 61: 13—19. 3. Müller G. et al. Diabetes Res Clin Pract. 1995 Aug; 28 Suppl: S115—37. 4. Інструкція для медичного застосування препарату АМАРИЛ®. Наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012, зі змінами, внесеними наказом МОЗ України № 291 від 19.05.2015. 5. Colombo G. et al. Patient Prefer Adherence. 2012; 6:653—61.

Інформація про препарат АМАРИЛ®

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/7389/01/01, UA/7389/01/02, UA/7389/01/03 (Амарил®), наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012. Зміни, внесені до реєстраційного посвідчення, затверджені наказом МОЗ України № 291 від 19.05.2015.

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

Лікарська форма. Таблетки.

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

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

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

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

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

* Інформацію подано скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України № 945 від 23.11.2012, зі змінами, внесеними наказом МОЗ України № 291 від 19.05.2015.

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 ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. SAUA.GLI.16.02.0056.

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

SANOFI

З М І С Т

ДІАБЕТОЛОГІЯ	
Однократная доза нового инсулина гларгин 300 Ед/мл обеспечивает длительный стабильный гликемический контроль у японских и европейских пациентов с сахарным диабетом 1 типа	M. Shiramoto, T. Eto, S. Irie и др. 8-9
Эндотелиальная дисфункция при инсулинорезистентности и сахарном диабете: есть ли решение проблемы?	 10-11
Место производных сульфонилмочевины в лечении СД 2 типа: как добиться максимальной эффективности при минимальных рисках?	T.Ю. Юзвенко 12
Диабетология: что нового в клинических рекомендациях?	Б.Н. Маньковский 13-14
Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете: теоретические и практические аспекты	Н.А. Кравчун, И.В. Чернявская 15, 17
Актюегин в лечении неврологических осложнений сахарного диабета	И.А. Строков, А.С. Фокина, А.В. Зилов 18-19
Диабетология в мире и в Украине: что достигнуто, что впереди?	Б.Н. Маньковский, А.В. Бильченко, В.В. Полторак и др. 20-22
Лечение больных СД 2 типа в Украине: препятствия на пути к достижению контроля и возможности их преодоления	И.Н. Кондрацкая 23-24
Роль врача-эндокринолога в психологической адаптации пациентов с сахарным диабетом 1 типа и их родных	А.П. Осадчая, Е.В. Аноприенко 25-26
Заболевания артерий нижних конечностей: атеросклероз и диабет	О.К. Мелеховец 27
Сексуально-репродуктивная функция у пациентов с СД 1 типа: проблемы и возможные пути решения	 28
Стеатоз розлади у чоловіків, хворих на цукровий діабет	Є.В. Лучицький, В.Є. Лучицький 29-30
Довголанцюгові омега-3 поліненасичені жирні кислоти: серцево-судинні захворювання і цукровий діабет	В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко. 30-31
Вітаміни і сахарний діабет 2 типу. Вітаміни групи В	R. Valdes-Ramos, A.L. Guadarrama-Lopez, B.E. Martinez-Carrillo и др. 33
ТИРЕОІДОЛОГІЯ	
Применение селена при аутоиммунном тиреоидите: систематический обзор и метаанализ	E.J. van Zuuren, A.Y. Albusta, Z. Fedorowicz и др. 5
Влияние карбимазола на синтез тиреоидных аутоантител лимфоцитами щитовидной железы	 37
ЕНДОКРИНОЛОГІЯ	
Подолання йододефіциту – ключ до розвитку країни	Н.В. Скрипник 34-36
ЕНДОКРИННА ХІРУРГІЯ	
Алгоритм діагностики та тактики ведення пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз	А.М. Кваченюк, Л.А. Луценко 38-41
ДИТЯЧА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ	
Порушення статевого розвитку у дівчаток	І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, В.Ф. Петербурзька. 42-44
Гіпопітуїтаризм у дітей. Сучасна лабораторна та генетична діагностика	Є.В. Глоба 45-46

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

Редакційна колегія

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

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»		
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»		
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво KB № 14878-3849P від 15.01.2009 р. Передплатний індекс 37632
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ШЕФ-РЕДАКТОР	Наталія Міщенко	
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Катерина Подлозовік	
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ілона Дюдина	
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул	
	Анна Аксьонова	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Інна Мартиненко	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ДИЗАЙНЕРИ	Олена Дудко	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
	Максим Маліков	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
	Ірина Лесько	
	Наталія Дехтяр	Газета віддрукована в ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
	Олександр Воробйов	Підписано до друку 4.04.2016 р. Замовлення № Наклад 15 000 прим. Юридично підтверджений наклад.
	Юлія Ромась	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	
	Інна Головка	
	Зоя Маймескул	
	Мирослава Табачук	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

Однократная доза нового инсулина гларгин 300 Ед/мл обеспечивает длительный стабильный гликемический контроль у японских и европейских пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Одобрение и использование в Европе с 2000 года и в Японии с 2003 года инсулина гларгин 100 Ед/мл (Gla-100) позволило установить, что базальная инсулиноterapia является надежным вариантом лечения для пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) и нуждающихся в инсулине. Gla-100 обеспечивает эффективный гликемический контроль у лиц с диабетом, снижая частоту тяжелой и ночной гипогликемии по сравнению с НПХ-инсулином в японской и европейской популяциях [1, 2]. Тем не менее существует потенциал для дальнейшего совершенствования лечения диабета с помощью разработки новых аналогов инсулина, которые обеспечивают достижение гликемических целей с большим снижением риска гипогликемии и большей гибкостью в выборе времени инъекций базального инсулина. Недавно был разработан новый инсулин гларгин 300 Ед/мл (Gla-300), который обеспечивает стабильную активность и большую продолжительность действия и может способствовать оптимизации лечения СД.

Введение

Как и в Gla-100, в Gla-300 используется принцип подкожной преципитации для замедления высвобождения. Было сделано предположение, что скорость повторного растворения подкожного депо Gla-300 меньше, что может обеспечить более стабильный и продолжительный фармакокинетический и фармакодинамический профили с улучшением контроля уровня глюкозы в крови по сравнению с Gla-100.

Для того чтобы подтвердить потенциальные преимущества Gla-300 по сравнению с Gla-100, были выполнены исследования с использованием эугликемического клэмп-метода (ЭК), в которых оценивали фармакокинетические и фармакодинамические профили одно- и многократных инъекций Gla-300 в сравнении с Gla-100

в разных дозах у лиц с СД 1 типа [3, 4]. В настоящей работе рассматриваются два исследования с ЭК-тестом, посвященные сравнительной оценке фармакокинетических и фармакодинамических профилей однократных инъекций Gla-300 и Gla-100 и проведенные на японской (NCT01493115) и европейской когортах (NCT01195454).

Материалы и методы

Участники

Первое исследование включало японских мужчин и женщин в возрасте 20-65 лет с СД 1 типа длительностью ≥ 1 года, диагностированным в соответствии с рекомендациями Японского диабетического общества [5].

Во втором исследовании принимали участие европейские мужчины и женщины

в возрасте 18-65 лет с СД 1 типа длительностью ≥ 1 года, диагностированным в соответствии с рекомендациями Американской диабетической ассоциации [6].

В обоих исследованиях критериями включения были: стабильный режим инсулинотерапии в течение ≥ 2 месяцев, общая доза инсулина $< 1,2$ Ед/кг/сут, индекс массы тела (ИМТ) $18-30$ кг/м², концентрация С-пептида в сыворотке натощак $< 0,3$ нмоль/л, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\leq 8,6\%$ в японском исследовании и $\leq 9\%$ – в европейском [7].

Основным критерием исключения было отсутствие к моменту проведения исследования и в анамнезе другого клинически значимого заболевания.

Дизайн исследования и лечение

Японское исследование было одноцентровым рандомизированным двойным слепым перекрестным с тремя группами, тремя периодами лечения и тремя разными последовательностями назначения вариантов терапии. Участники были рандомизированы в одну из трех групп с разной последовательностью назначения однократных подкожных инъекций Gla-300 0,4 и 0,6 Ед/кг и Gla-100 0,4 Ед/кг с периодом вымывания 6-20 дней между вариантами лечения (рис. 1А).

Европейское исследование было одноцентровым рандомизированным двойным слепым перекрестным с четырьмя группами, четырьмя периодами и четырьмя разными последовательностями назначения вариантов лечения. Участники были рандомизированы в одну из четырех групп с разной последовательностью назначения однократных подкожных инъекций Gla-300 0,4, 0,6 и 0,9 Ед/кг и Gla-100 0,4 Ед/кг с периодом вымывания 5-18 дней между вариантами лечения (рис. 1В).

В обоих исследованиях инсулин вводили подкожно в окологрудинной области живота натощак.

Оценка

В течение каждого периода лечения выполнялась процедура ЭК. Участников обоих исследований постепенно переводили с их текущего режима инсулинотерапии. В японском исследовании пациентов подключали к устройству для ЭК после ночного голодания (≥ 10 ч) и примерно за 2 ч до применения препарата. В европейском исследовании участники подключались к устройству приблизительно за 5 ч до введения дозы инсулина. Уровень глюкозы крови поддерживали в эугликемическом диапазоне 4,4-6,6 ммоль/л с помощью внутривенной инфузии инсулина глюлизин и глюкозы. Когда уровень глюкозы в крови оставался стабильным ($5,5$ ммоль/л $\pm 20\%$) в течение не менее 1 ч без инфузии глюкозы введение инсулина глюлизин прекращали и выполняли инъекцию Gla-300 или Gla-100. Целевой уровень глюкозы в крови ($5,5$ ммоль/л) поддерживали в течение всего периода ЭК-теста (36 ч). Дополнительные дозы инсулина короткого действия (например, инсулина глюлизин) вводили, если уровень глюкозы в крови превышал $13,9$ ммоль/л или $11,1$ ммоль/л в течение 30 мин в японском и европейском исследованиях соответственно. Образцы крови для оценки концентрации инсулина гларгин (INS) собирали перед введением дозы препарата и через 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32 и 36 ч после. Из-за перекрестной реактивности с другими инсулинами INS определяли только до применения инсулина короткого действия, а после этого устанавливалось значение, равное нулю. В обоих исследованиях оценивали общий уровень самого инсулина гларгин вместе с его активными метаболитами (21A-Gly-инсулин и 21A-Gly-des-30B-Thr-инсулин) с помощью радиоиммунологического анализа, а в японском исследовании дополнительно – отдельные концентрации инсулина гларгин и метаболитов с помощью жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии с нижним пределом количественного определения 30 пмоль/л ($5,02$ мкЕд/мл).

Фармакокинетическими конечными точками в обоих исследованиях были площадь под кривой «концентрация инсулина – время» в диапазоне от 0 до 24 и 36 ч

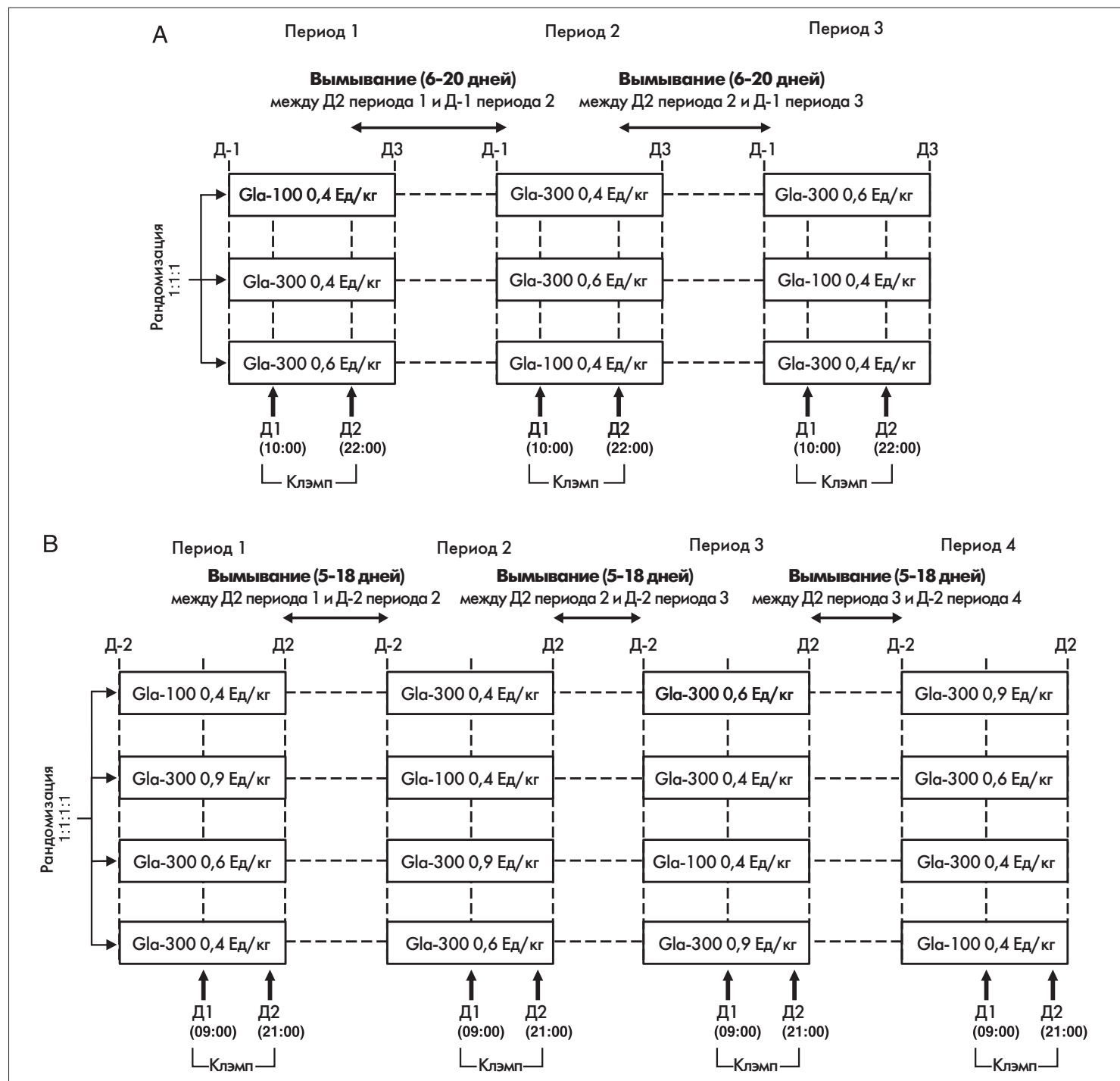


Рис. 1. Дизайн японского (А) и европейского (В) исследований

после введения дозы (INS-AUC0-24/36), время до достижения 50% от INS-AUC0-36 (T50%-INS-AUC0-36), максимальная концентрация инсулина гларгин (INS-C max) и время до достижения INS-C max (INS-T max).

Фармакодинамическими конечными точками в обоих исследованиях были активность инсулина, оцениваемая по площади под кривой «стандартизированная по массе тела скорость инфузии глюкозы (GIR) – время» в диапазоне от 0 до 36 ч (GIR-AUC0-36), время до достижения 50% от GIR-AUC0-36 (T50%-GIR-AUC0-36) и длительность контроля уровня глюкозы в заранее установленном диапазоне (время от введения дозы препарата до последнего значения сглаженной кривой концентрации глюкозы крови $\leq 6,1$; 7,2 и 8,3 ммоль/л). Вспомогательными критериями оценки были максимальные значения GIR, определенные с помощью метода локально взвешенной регрессии (GIR max) и время до достижения GIR max (GIR-T max). В европейском исследовании также оценивали GIR-AUC0-24.

Оценка безопасности выполнена у всех участников, которым была введена по меньшей мере одна доза исследуемого препарата, и включала регистрацию нежелательных явлений, электрокардиографию (ЭКГ), определение показателей жизненно важных функций, лабораторные тесты, определение уровня антител к инсулину, оценку местной переносимости препарата. Нежелательные явления оценивали по степени тяжести и возможной связи с исследуемым препаратом.

Результаты

Участники

В японском исследовании приняли участие в общей сложности 18 пациентов с СД 1 типа (16 мужчин и 2 женщины). Средний возраст составил $34,8 \pm 11,5$ года, ИМТ – $22,42 \pm 2,10$ кг/м². Все рандомизированные участники завершили исследование.

В европейское исследование включили 24 пациента с СД 1 типа (5 женщин и 19 мужчин) со средним возрастом $42,6 \pm 10,0$ лет и ИМТ $25,6 \pm 2,0$ кг/м². Два человека досрочно прекратили участие в исследовании по причинам личного характера, в результате чего исследуемую когорту составили 22 пациента.

Фармакокинетика

Фармакокинетические профили Gla-300 и Gla-100 после однократной инъекции показаны на рисунке 2А для японского исследования и на рисунке 3А для европейского. Было установлено, что Gla-300 и Gla-100 имеют различные фармакокинетические профили независимо

от дозы препарата и этнической принадлежности участников.

Кривые INS обеих доз Gla-300 не имели ярко выраженных пиков, хотя высота кривой увеличивалась с повышением дозы. GLA-100 показал более отчетливое повышение концентрации, достигая максимума через 12 ч с последующим снижением.

INS-C max и INS-AUC0-24 были больше для Gla-100 по сравнению со всеми дозами Gla-300. Только для дозы Gla-3000,9 Ед/кг, которую применяли в европейском исследовании, INS-AUC0-36 была больше, чем для Gla-100.

INS-T max и T50%-INS-AUC0-36 были больше для всех доз Gla-300 по сравнению с Gla-100 в обоих исследованиях. Медиана INS была достигнута через 32 и 36 ч после введения дозы Gla-300 0,6 Ед/кг (в европейском и японском исследовании соответственно) и через 36 ч после введения дозы Gla-3000,9 Ед/кг (только европейские участники).

Фармакодинамика

Фармакодинамические профили Gla-300 и Gla-100 после однократной инъекции показаны на рисунках 2В и 2С для японского исследования и на рисунках 3В и 3С для европейского.

В обоих исследованиях Gla-300 и Gla-100 имели различные фармакодинамические профили, что соответствует отличиям в их фармакокинетике.

В японском исследовании уровень глюкозы в крови для обеих доз Gla-300 постепенно повышался примерно к 6 часу, а затем стабилизировался на целевом уровне до 36 ч. В отличие от него Gla-100 поддерживал уровень глюкозы в крови на целевом уровне примерно до 24 часов, а затем ее концентрация постепенно возрастала. В европейском исследовании глюкодинамический эффект также наблюдался в течение 36 часов.

В обоих исследованиях активность инсулина для всех доз GLA-300 нарастала плавнее, а GIR max были меньше, чем у Gla-100 (рис. 2В и 3В). Общее потребление экзогенной глюкозы (GIR-AUC0-36) возрастало с увеличением дозы GLA-300, но только для дозы 0,9 Ед/кг этот показатель был больше, чем у Gla-1000,4 Ед/кг.

В соответствии с профилями GIR показатель T50%-GIR-AUC0-36 сдвинулся примерно на 5-7 ч для GLA-300 (до 18 ч после введения дозы). Из-за заранее установленного времени завершения ЭК-теста через 36 ч полная длительность активности Gla-300 не могла быть оценена.

Концентрация метаболитов

В отдельном анализе японской когорты, в котором оценивали концентрацию

метаболитов инсулина гларгин, было показано, что концентрация основного метаболита (21A-Gly-инсулин) для всех видов лечения примерно в три раза превышала нижний предел количественного определения (30 пмоль/л или 0,2 нг/мл). Самая высокая концентрация наблюдалась при применении Gla-100 (104 пмоль/л или 0,628 нг/мл), а затем – Gla-3000,6 Ед/кг (75 пмоль/л или 0,452 нг/мл) и 0,4 Ед/кг (66 пмоль/л или 0,402 нг/мл). Напротив, в большинстве индивидуальных образцов крови концентрация самого инсулина гларгин и второго метаболита была ниже нижнего предела количественного определения.

Безопасность

В обоих исследованиях Gla-300 и Gla-100 хорошо переносились без отличий по профилю безопасности. Титры антител против инсулина и кросс-реактивность не претерпели значительных изменений в течение всего исследования. Никаких серьезных нежелательных явлений или случаев досрочного выбывания из исследования в связи с неблагоприятными событиями не было зафиксировано ни в одном из исследований.

Обсуждение

В этих двух исследованиях с использованием ЭК-теста, с одинаковым дизайном и участием японских и европейских пациентов с СД 1 типа были показаны различия фармакокинетических и фармакодинамических профилей Gla-100 и Gla-300. Концентрация инсулина и его активность при применении Gla-300 нарастали более плавно, были более стабильными и длительными по сравнению с Gla-100. Это сопровождалось более равномерным метаболическим эффектом Gla-300, наблюдаемым в частности при введении Gla-3000,6 и 0,9 Ед/кг и проявляющимся в увеличении T50%-GIR-AUC0-36 (примерно 18 ч) по сравнению с Gla-100 (примерно 12 ч). В результате контроль уровня глюкозы в крови был более устойчивым и сохранялся в течение 36 часов для всех доз Gla-300. Потенциально Gla-300 может быть активным и спустя 36 часов. Следует отметить, что самая высокая доза Gla-300 (0,9 Ед/кг) не оценивалась в японском исследовании, поскольку это не актуально для рутинной клинической практики в этой стране, где обычно используются более низкие дозы Gla-100 по сравнению с западными странами.

Результаты этих исследований позволяют предположить, что pH-зависимая преципитация и повторное растворение инсулина гларгин зависит от концентрации введенного раствора [9]. Это контрастирует с инсулинами, которые остаются

растворимыми после инъекции. Этот специфичный для гларгина феномен может основываться на поверхностно-зависимом высвобождении, которое пропорционально объему связанного аморфного осадка.

Фармакокинетические и фармакодинамические показатели в японском и европейском исследовании в целом согласовывались друг с другом, что позволяет предположить подобные результаты при стабильных состояниях и в других популяциях [3]. На основании этого сходства можно ожидать, что потенциальные преимущества в управлении диабетом при применении Gla-300 один раз в день в связи с более стабильными фармакокинетическим и фармакодинамическим профилями по сравнению с Gla-100 будут наблюдаться в разных этнических группах. Эти преимущества включают достижение гликемических целей с меньшим риском гипогликемии и большей гибкостью в интервалах между дозировками.

Продолжающаяся программа клинических испытаний EDITION, посвященная сравнению гликемического контроля и частоты гипогликемии на фоне терапии Gla-300 и Gla-100 в различных популяциях больных СД 1 и 2 типа, поможет определить, проявятся ли более стабильные и длительные фармакокинетические и фармакодинамические профили Gla-300 в виде клинических преимуществ. Полученные к настоящему времени результаты этой программы показывают, что Gla-300 является столь же эффективным, как Gla-100, в достижении гликемического контроля, но с меньшим риском гипогликемии и увеличения массы тела [10-15].

Литература

1. Yamamoto-Honda R., Takahashi Y., Yoshida Y. et al. Use of insulin glargine in Japanese patients with type 1 diabetes. Intern Med 2007; 46: 937-943.
2. Pieber T.R., Eugene-Jolchine I., Derobert E. Efficacy and safety of HOE901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE901 in type 1 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 157-162.
3. Jax T., Heise H., Dahmen R. et al. New insulin glargine formulation has a flat and prolonged steady state profile in subjects with type 1 diabetes. Diabetologia 2013; 56(Suppl. 1): S414.
4. Tillner J., Bergmann K., Teichert L., Dahmen R., Heise T., Becker R.H.A. Euglycaemic single dose clamp profile of new insulin glargine formulation in subjects with type 1 diabetes is flat and prolonged. Diabetologia 2013; 56(Suppl. 1): S415.
5. Seino Y., Nanjo K., Tajima N. et al. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. Diabetol Int 2010; 1: 2-20.
6. The Expert Committee On The Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1998; 21: S5-S19.
7. Kashiwagi A., Kasuga M., Araki E. et al. International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: from Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. J Diabetes Investig 2012; 3: 39-40.
8. Steinstraesser A., Schmidt R., Bergmann K., Dahmen R., Becker R.H. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. Diabetes Obes Metab 2014; 16: 873-876.
9. Cochran E., Musso C., Gorden P. The use of U-500 in patients with extreme insulin resistance. Diabetes Care 2005; 28: 1240-1244.
10. Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemann M., Meuhlen-Bartmer I., Bizet F., Home P.D. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION1). Diabetes Care 2014; 37: 2755-2762.
11. Yki-Jarvinen H., Bergenstal R.M., Ziemann M. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION2). Diabetes Care 2014; 37: 3235-3243.
12. Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal B. et al. New insulin glargine 300 U/mL: glycemic control and hypoglycemia in insulin naive people with T2DM (EDITION3) (Abstract). Diabetes 2014; 63(Suppl. 1): A19.
13. Home P.D., Bergenstal B., Riddle M.C. et al. Glycemic control and hypoglycemia with new insulin glargine 300 U/mL in people with T1DM (EDITION4) (Abstract). Diabetes 2014; 63(Suppl. 1A): LB19.
14. Matsuhisa M., Koyama M., Cheng X.N., Shimizu S., Hirose T. New insulin glargine 300 U/mL: glycemic control and hypoglycemia in Japanese people with T1DM (EDITION JP 1) (Abstract). Diabetes 2014; 63(Suppl. 1A): LB22.
15. Terauchi Y., Koyama M., Cheng X.N., Shimizu S., Hirose T. Glycemic control and hypoglycemia in Japanese people with T2DM receiving new insulin glargine 300 U/mL in combination with OADs (EDITION JP 2) (Abstract). Diabetes 2014; 63(Suppl. 1A): LB24.

Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 254-260, 2015.
Статья представлена в сокращении.

Перевод с англ. **Натали Мищенко**

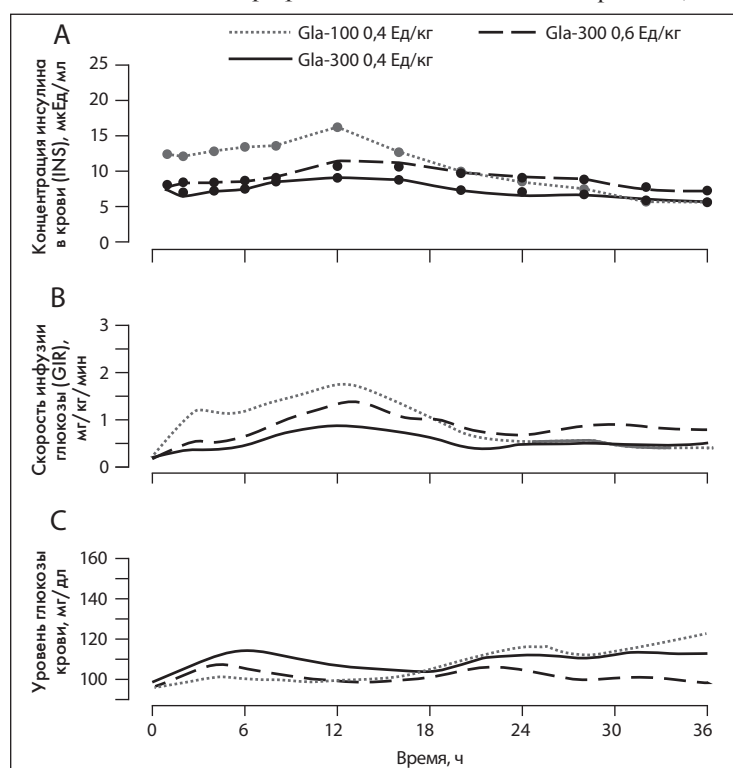


Рис. 2. Фармакокинетические и фармакодинамические профили Gla-300 и Gla-100 в японском исследовании

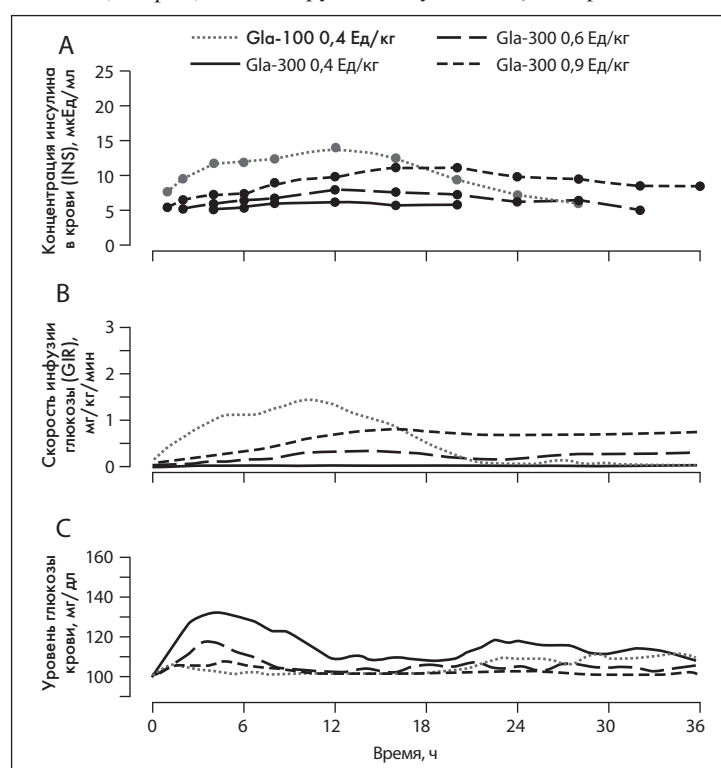


Рис. 3. Фармакокинетические и фармакодинамические профили Gla-300 и Gla-100 в европейском исследовании

Эндотелиальная дисфункция при инсулинорезистентности и сахарном диабете: есть ли решение проблемы?

Сердечно-сосудистые осложнения остаются основной причиной смертности среди больных сахарным диабетом – СД (Boden, 2003). В последние два десятилетия достигнут существенный прогресс в понимании как патогенеза СД, так и физиологических механизмов, обуславливающих связь между диабетом и развитием осложнений. В частности, в обиходе клиницистов и патофизиологов прочно утвердился термин «эндотелиальная дисфункция», под которым понимают недостаточную способность артериальной стенки расслабляться в ответ на вазодилатирующие стимулы в виде ацетилхолина, а также ряда гуморальных агентов, либо (в далеко зашедших случаях) извращенную констрикторную реакцию на перечисленные дилатирующие стимулы. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) лежит в основе преходящей либо длительной (с развитием инфаркта) локальной ишемии и охватывает как случаи выраженного атеросклеротического поражения артерий, так и сугубо функциональные изменения артериальной стенки, предшествующие развитию атеросклероза.

Было выяснено, что эндотелий, которому ранее приписывались исключительно барьерные функции, играет важную роль в реализации регулирующих влияний на тонус сосудистой стенки (Furchgott and Zawadzki, 1980) благодаря синтезу в его клетках вещества, оказывающего собственное дилатирующее действие (оксид азота, NO) (Ignarro, 1986). В случае повреждения эндотелия при патологии (атеросклероз) или в эксперименте ряд вазодилатирующих стимулов (например, ацетилхолин) перестают оказывать расслабляющее действие и начинают вызывать вазоконстрикцию. NO синтезируется в эндотелиоцитах из аминокислоты L-аргинина в реакции, катализируемой крупным ферментным комплексом NO-синтазой (NOS). Последняя использует ряд кофакторов и является мишенью для многочисленных вне- и внутриклеточных стимулов (ацетилхолин, инсулин, ионы Ca^{2+} , протеинкиназы, уровень свободных радикалов, ряд метаболитов и др.). NO, синтезированный в эндотелии, затем диффундирует к гладким миоцитам меди, проникает в них и, стимулируя протеинкиназу G, вызывает снижение концентрации цитозольного Ca^{2+} и, соответственно, расслабление. Характерным для ЭД является снижение/отсутствие именно эндотелий-зависимого расслабления сосуда (например, на перечисленные выше стимулы). В то же время эндотелийнезависимое расслабление в ответ на прямое назначение доноров NO и миотропных спазмолитиков сохраняется. Развитие ЭД, основным молекулярным механизмом которой является снижение синтеза NO эндотелиальной NOS (eNOS) с относительным преобладанием эндотелиальных вазоконстрикторных агентов (эндотелин-1), лежит в основе наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, инсультов, артериальной гипертензии.

В связи с тем, что ЭД рассматривают в качестве «предстадии» атеросклероза, причины и механизмы их развития полагают общими. Так же, как и для атеросклероза, в развитии ЭД имеет значение увеличение количества свободных радикалов (оксидативный стресс), гипертриглицеридемия в сочетании с дислипидемией, энергетическая депривация (нарушение продукции или транспорта АТФ), ряд токсических воздействий (Л.Т. Малай и соавт., 1999).

Эндотелиальная дисфункция при СД

Хорошо известно, что атеросклеротические изменения у больных СД развиваются раньше, чем в остальной популяции. В последние годы этот факт подтвержден в крупных долгосрочных клинических исследованиях как для СД 1 типа (Pignel et al., 1998), так и для СД 2 типа (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). Однако специфические клинические закономерности развития ЭД для СД 1 и 2 типа продолжают уточняться. Ранее основным повреждающим фактором в развитии сосудистых осложнений считалась

гипергликемия. Более высокая частота и более раннее развитие сосудистых осложнений при СД 2 типа по сравнению с СД 1 типа заставляют искать дополнительные механизмы, участвующие в формировании ЭД. Первоначально предполагалось, что дополнительное повреждающее воздействие на эндотелий оказывает гиперинсулинемия, часто наблюдаемая при СД 2 типа. Результаты упомянутых клинических исследований опровергают это предположение.

Было показано, что наибольшую роль в развитии ЭД и атеросклероза при СД играет не гиперинсулинемия, а инсулинорезистентность, сопровождающая СД 2 типа (Lebovitz, 2003). Последняя определяется обычно как сниженное по сравнению с нормальным влияние инсулина на поглощение и метаболизм глюкозы *in vivo*. Естественным компенсаторным ответом организма в этом случае является увеличение секреции инсулина с целью нормализации уровня глюкозы. До тех пор, пока такой компенсации оказывается достаточно, будет сохраняться нормальный уровень глюкозы крови (Lebovitz et al., 2001).

Однако у таких пациентов отмечается целый ряд метаболических нарушений (висцеральное ожирение, повышение сывороточного холестерина, триглицеридов плазмы, липопротеинов низкой плотности, снижение липопротеинов высокой плотности), ассоциированных с инсулинорезистентностью (Lebovitz et al., 2001), которые сами по себе являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эти метаболические нарушения в сочетании с самой инсулинорезистентностью и повышением систолического и диастолического давления объединяются термином «синдром инсулинорезистентности» (метаболический синдром).

Выделение этого синдрома целесообразно с точки зрения практической значимости его последствий (прогрессирующее ожирение, быстрое развитие атеросклероза, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, почечная недостаточность), а также предполагаемой общности механизмов составляющих его проявлений. Кроме того, следует учитывать, что трансформация инсулинорезистентности в СД 2 типа зависит от большого числа различных (в первую очередь, генетических) факторов и происходит далеко не у всех пациентов с метаболическим синдромом. Также у части больных с СД 2 типа инсулинорезистентность отсутствует (так называемый инсулин-сенситивный диабет; Lebovitz, 2003).

В ряде исследований (Stern, 1997) было установлено, что инсулинорезистентность формируется задолго до развития СД 2 типа и что ко времени первых проявлений диабета у таких пациентов уже, как правило, имеются выраженные проявления атеросклероза. Именно этим, как считают, объясняются «ранние» сроки развития атеросклероза при СД 2 типа и высокая частота неблагоприятных исходов острых сосудистых катастроф,

сопоставимая с таковой у больных с повторным инфарктом или инсультом (то есть с далеко зашедшим атеросклерозом) без диабета (Coutinho et al., 1999).

Механизм развития инсулинорезистентности до конца не ясен. Много данных указывают на то, что первичным в данном случае является развитие висцерального ожирения (Montague, 2000; Lebovitz et al., 2001). Жировая ткань выделяет в циркуляцию факторы (свободные жирные кислоты, фактор некроза опухолей α), блокирующие действие инсулина на уровне внутриклеточного фосфатидилинозитол-3-киназного пути. При этом нарушается транспорт глюкозы и метаболизм липидов (Virkamaki et al., 1999). Эффекты инсулина, связанные с его влиянием на рост и пролиферацию клеток, опосредуются киназой митоген-активирующего фактора (MAP-киназой) и остаются относительно интактными (Isomaa, 2001; Dib et al., 1998).

В последние годы становятся известны механизмы развития ЭД при инсулинорезистентности. Выше мы упоминали инсулин в числе других факторов, влияющих на сосудистый тонус благодаря взаимодействию с эндотелиальной NOS. Посредством увеличения продукции NO под влиянием инсулина происходит вазодилатация. Этот эффект инсулина также опосредуется фосфатидилинозитол-3-киназой и блокируется в условиях инсулинорезистентности. В этом случае способность инсулина повышать количество NO в сосудистой стенке заметно снижается (Zeng et al., 2000), что приводит к увеличению периферического сосудистого сопротивления и повышению систолического и диастолического давления. В дальнейшем наблюдается утолщение интимы и развитие ригидности артериальной стенки (Kozakova, Palombo, 2016).

Согласно некоторым данным (Kozakova, Palombo, 2016) в результате дефицита NO, вызванного инсулинорезистентностью, объем микроциркуляции, например, в скелетных мышцах, весьма существенно (до -25%) уменьшается. Физиологический смысл инсулиновой вазодилатации, как предполагают, заключается в обеспечении равномерного поступления самого же инсулина к тканям. Нарушение микроциркуляции при инсулинорезистентности, часто совместно с гипергликемией, лежит в основе микроангиопатии и способствует развитию дистрофических изменений в тканях (диабетическая стопа, диабетическая кардиомиопатия).

В отличие от СД 2 типа больные СД 1 типа, как правило, не имеют факторов риска, способствующих ЭД, в начале заболевания (Pignel et al., 1998). В последующем главными факторами риска у них являются недостаточный контроль гликемии и ожирение в результате инсулинотерапии, а также нефропатия. У пациентов с гипергликемией отмечаются повышенное содержание свободных жирных кислот в плазме, а также увеличение синтеза липопротеинов очень низкой плотности

и снижение клиренса липопротеинов очень низкой плотности и хиломикронов как результат снижения липопротеинлипазной активности. Это приводит к увеличению содержания триглицеридов в плазме. Кроме того, гипергликемия приводит к усилению гликозилирования белков и образованию так называемых конечных продуктов гликозилирования, вызывает активацию протеинкиназы C, развитие оксидативного стресса, что в конечном итоге определяет развитие ЭД при СД 1 типа.

В то же время у значительного числа пациентов «со стажем» в результате инсулинотерапии и вызванного ею ожирения развивается инсулинорезистентность (Erbe et al., 1998).

Наконец, еще одним (в дополнение к гипергликемии и инсулинорезистентности) фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний при СД 1 типа считается нефропатия (микро- или макроальбуминурия с последующей гипертензией) (Tuomilehto et al., 1997).

Говоря об успехах в выяснении механизмов повреждения тканей при диабете, нельзя не упомянуть о поражении нервной системы. Помимо дисциркуляторной энцефалопатии, развивающейся в результате ЭД мозговых артерий, распространенным (до 50% после 25 лет заболевания) осложнением является периферическая (поли)нейропатия, имеющая собственный механизм. Наиболее значимой его составляющей является уменьшение количества миоинозитола в мембране нервных волокон. Миоинозитол, являясь структурным компонентом мембраны, в то же время участвует в сигнальном каскаде протеинкиназы C и задействован в регуляции внутриклеточной концентрации Ca^{2+} .

Другие механизмы включают усиление полиольного пути, в котором избыток глюкозы превращается в сорбитол и фруктозу; угнетение анаэробного гликолиза; гликозилирование белков нервного волокна; нарушение метаболизма жирных кислот, а также повреждение нерва в результате нарушений микроциркуляции (DCCT Research Group, 1993).

Решение проблемы

Лечение ЭД при СД или инсулинорезистентности представляет собой сложную задачу. Несмотря на безусловную справедливость рекомендаций по адекватному контролю гликемии, снижению триглицеридов плазмы и коррекции дислипидемии, полное практическое выполнение их не всегда возможно. В связи с этим внимание практических клиницистов все больше привлекают препараты цитопротекторного действия, способные оказывать положительное влияние на эндотелий, миокард, нервную ткань. Ряд таких препаратов находится на стадии изучения в лабораториях, некоторые вошли в клиническую практику.

Rupp и соавт. (2002) проанализировали кардиопротективный эффект ряда лекарственных веществ, обладающих способностью частично ингибировать окисление жирных кислот в миокарде. Авторы особенно отметили положительный эффект мельдония (МЕТ-88) на восстановление насосной функции сердца в условиях перегрузки, которое осуществлялось как за счет возрастания плотности кальциевых помп в мембране саркоплазматического ретикулума, так и за счет перестройки энергетического метаболизма под влиянием препарата. В настоящее время имеется ряд убедительных доказательств эффективности

универсального цитопротектора мельдония при ЭД, сердечной недостаточности, дисциркуляторной энцефалопатии, периферических нейропатиях.

Механизм его кардиопротективного действия состоит в конкурентном ингибировании фермента γ -бутиробетаин-гидроксилазы, осуществляющего синтез карнитина. Последний является переносчиком жирных кислот через мембрану митохондрий, где осуществляется их кислород-зависимое окисление. Как известно, β -окисление жирных кислот является основным источником энергии в миокарде. Ингибирование γ -бутиробетаин-гидроксилазы приводит к снижению синтеза карнитина и уменьшению окисления жирных кислот, что в свою очередь способствует повышению в энергетическом обмене миокарда доли глюкозы, окисляемой в реакциях анаэробного гликолиза. Подобная перестройка оказывается исключительно благотворной для сердца в состоянии гипоксии (гипертрофия миокарда, хроническая ишемическая болезнь сердца, аритмии), повышая его функциональные резервы (Dambrova et al., 2002).

Statsenko и соавт. (2007) изучали эффективность мельдония в комплексном лечении постинфарктной недостаточности кровообращения у пациентов с СД 2 типа в раннем постинфарктном периоде (3–4 нед). Авторы отметили улучшение по сравнению с группой контроля (стандартное лечение) по целому ряду показателей, в том числе по уровню гликемии, триглицеридов, общего холестерина, а также скорости клубочковой фильтрации и увеличению функциональных резервов почки.

Положительный эффект мельдония при ЭД нельзя объяснить только перестройкой энергетического обмена клеток. Sjakste и соавт. (2004) наблюдали усиление в эксперименте вазодилатирующего действия γ -бутиробетаина и его метиловых

эстеров (вещества, обладающие холиномиметической активностью) под влиянием мельдония. Этот эффект устранялся при предварительном воздействии блокатора NOS (L-NAME), что дает основание авторам предполагать его эндотелийзависимый характер.

Проводилось изучение эффективности мельдония при периферических (сенсомоторных) полинейропатиях у больных СД 2 типа (Statsenko et al., 2008). Авторы наблюдали выраженное клиническое улучшение, положительный эффект в отношении результатов электрофизиологического исследования, повышение активности ферментов антиоксидантной защиты, подавление образования продуктов перекисного окисления липидов. В заключение авторы исследования рекомендуют включать мельдоний в стандартную схему лечения диабета и сенсомоторных нейропатий.

В ряде исследований установлено положительное влияние мельдония на мозговой кровоток в условиях ишемии. Так, Винничук (1991), изучая эффект препарата у больных с ишемическим инсультом, наблюдал улучшение мозгового кровообращения как при инсульте, так и при постишемической мозговой гипоперфузии. На основании этих наблюдений мельдоний был рекомендован для лечения ишемических нарушений мозгового кровообращения.

Дзяк и Голик (2003) отметили положительное влияние мельдония на неврологическую симптоматику, кровообращение, электрофизиологические и нейропсихологические характеристики у пациентов с хронической церебральной ишемией.

Абеупов и соавт. (2004) изучали влияние мельдония на динамику высших психических функций у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Авторы отмечали улучшение памяти, внимания, когнитивных процессов у больных. Кроме

того, наблюдалось уменьшение головных болей, головокружения, вестибулярных расстройств, бессонницы.

Специальное исследование было посвящено изучению антиоксидантных свойств мельдония (Суслина и соавт., 2003) у больных диабетом с острым лакунарным инсультом и дисциркуляторной энцефалопатией. В данном исследовании было установлено повышение устойчивости липопротеинов сыворотки к перекисному окислению.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании на основании субъективных и объективных критериев было установлено, что мельдоний ускоряет восстановление после мозговых повреждений, а также существенно улучшает качество жизни (Vetra et al., 1999).

Мельдоний широко используется в клинической практике и спортивной медицине в государствах – бывших союзных республиках. На рынке Украины он представлен, в частности, препаратом Метамакс.

Существует еще один подход к лечению ЭД. Он заключается в обеспечении эндотелиальной NOS достаточным количеством субстрата для продукции оксида азота. Очевидно, что в условиях острой конкуренции за субстрат между eNOS и аргиназой, активность которой в эндотелии возрастает в условиях оксидативного стресса и дислипидемии, назначение L-аргинина может сыграть определенную роль в устранении ЭД.

Согласно экспериментальным данным Pernow и соавт. (1994) и Siegfried и соавт. (1992) назначение L-аргинина in vivo приводило к уменьшению размеров зоны инфаркта у экспериментальных животных и улучшало работу миокарда изолированных сердец крыс. В этих же экспериментах после перфузии L-аргинина наблюдалось сохранение эндотелиальной функции коронарных артерий после ишемии.

В дальнейшем было показано (Pernow et al., 2003), что L-аргинин предотвращает развитие ЭД, вызванной ишемией-реперфузией у людей. Settergren и соавт. (2009) продемонстрировали аналогичный эффект L-аргинина у пациентов, страдающих СД 2 типа и коронарным атеросклерозом. Kovamees и соавт. (2014) пытались повысить содержание L-аргинина в сосудистой стенке путем блокады аргиназы и также добились положительного эффекта в отношении эндотелиальной функции.

В некоторых исследованиях отмечался положительный эффект перорального приема L-аргинина (Fayh et al., 2013). Однако следует отметить, что при приеме внутрь требуется применение более высоких доз препарата (порядка нескольких граммов в день), поскольку значительное количество L-аргинина подвергается деградации в стенке кишечника еще до того, как попадет в портальное русло (Morris, 2012). Препараты L-аргинина представлены и в Украине. Особого внимания заслуживает препарат Тивомакс (парентеральная лекарственная форма L-аргинина), который производится на современном оборудовании во флаконах из медицинского полипропилена и доступен широкому кругу украинских пациентов.

Исходя из перечисленных выше патофизиологических механизмов, можно предполагать, что совместное применение универсального цитопротектора мельдония (Метамакс) и парентеральной формы L-аргинина (Тивомакс) в сочетании с воздействием, направленными на устранение триглицеридемии, дислипидемии, а также тщательный контроль гликемии, обеспечат комплексный подход к лечению больных с СД и инсулинорезистентностью, способствуя восстановлению функции эндотелия у этой категории пациентов.

Подготовил **Федор Добровольский**



Інформація

ЛІКАР, УЧЕНИЙ, ЖУРНАЛІСТ ЖИТТЄВІ ВЕРШИНИ ПРОФЕСОРА ВОЛОДИМИРА ІВАНОВИЧА ПАНЬКІВА (до 60-річчя від дня народження)

12 квітня 2016 р. виповнилося 60 років від дня народження відомого вченого у галузі ендокринології, заслуженого лікаря України, завідувача відділу Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, доктора медичних наук, професора Володимира Івановича Паньківа.

Майбутній професор народився в Коломиї на Прикарпатті, у дружній, інтелігентній і шанованій родині Івана Васильовича та Євгенії Романівни Паньківих. Життєвий шлях батьків Володимира Івановича є прикладом нездоланної жаги до життя, праці, постійного розвитку, яка не гасне з роками, а навпаки, зростає і запалює всіх. Після закінчення найдавнішого в Європі медичного факультету університету міста Монпельє у Франції доктор медицини Іван Васильович Паньків повернувся на рідну землю за декілька тижнів до початку Другої світової війни. Незважаючи на пережиті тяжкі воєнні часи, батьки Володимира Івановича Паньківа вистояли, вижили та віддавали всі свої сили, почуття, знання родині, людям, країні.

Шлях Володимира Паньківа в науку проліг через Коломийську середню школу № 1 ім. Василя Стефаника, яку закінчив із золотою медаллю, через лікувальний факультет Івано-Франківського медичного інституту, аспірантуру в НДІ ендокринології та обміну речовин.

Зі студентських років Володимир почав працювати, чергувати в реанімаційному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, набував професійного досвіду. З величезною повагою та шаную Володимир Паньків ставиться до академіка Андрія Семеновича Сфімова, який допоміг йому зробити перші кроки в науці. Під його керівництвом у 1988 р. Володимир Паньків захистив кандидатську дисертацію на тему «Частота судинних ускладнень у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом», а в 1997 р. став доктором медичних наук, захистивши дисертацію на тему «Епідеміологія цукрового діабету та його ускладнень у Карпатському регіоні». В 1996 р. Володимир Паньків пройшов стажування на курсах Всесвітньої організації охорони здоров'я з питань епідеміології цукрового діабету в Кембриджському університеті (Велика Британія). Він автор понад 400 наукових праць, восьми монографій, чотирьох посібників, трьох патентів України на винахід.



Із 1994 р. Володимир Іванович Паньків є членом Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету, а з 1998 р. – Європейської тиреоїдної асоціації. Працюючи районним ендокринологом у Коломийській ЦРЛ, він науково обґрунтував і розробив організаційні основи програми скринінгу цукрового діабету в умовах великого адміністративного району. Результати скринінгового дослідження, яке вперше було проведене в Коломийському районі в рамках виконання Національної програми «Цукровий діабет», показали, що реальна кількість хворих на цукровий діабет утричі перевищує дані офіційної статистики. За вагомий внесок у розвиток охорони здоров'я Президент України у 2000 р. присвоїв Володимирі Івановичу Паньківу звання «Заслужений лікар України». У 2005 р. на конкурсній основі В.І. Паньків був призначений головним позаштатним спеціалістом МОЗ України і очолив ендокринологічну службу України.

У 2000 р. Міжнародний біографічний центр у Кембриджі (Велика Британія) видав довідник «2000 видатних учених сьогодення», у якій знаходимо й прізвище професора Володимира Паньківа, доктора медичних наук з України, а в 2002 р. у США побачив світ інший довідник – «Хто є хто в науці і техніці», до якого теж занесено його прізвище. За версією журналу «Фокус» (грудень 2009 р.), Володимир Паньків входить до числа 50 найбільш визначних лікарів-практиків України.

Володимир Паньків пройшов шлях від асистента до професора на кафедрі клінічної імунології, алергології та ендокринології в Буковинському державному медичному університеті (1998-2006). Із червня 2006 р. він завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, заступник голови спеціалізованої вченої ради з ендокринології при цьому закладі.

Володимир Паньків підготував 10 кандидатів медичних наук та одного доктора медичних наук зі спеціальності «Ендокринологія», на сьогодні керує ще трьома докторськими дисертаціями. Його учні стали вченими, відомими лікарями, організаторами органів охорони здоров'я, які працюють не тільки в Україні, а й за кордоном.

Крім практичної та наукової медичної діяльності, Володимир Паньків заявив про себе як редактор і журналіст. Упродовж 1994-1997 рр. він організував випуск газети для ендокринологів і хворих на цукровий діабет із назвою «Діабет і життя». Із 2005 р. Володимир Паньків – головний редактор «Міжнародного ендокринологічного журналу», член редакційної ради газети «Здоров'я України» та багатьох інших медичних наукових видань, а з 2009 р. – член Національної спілки журналістів України.

Світ захоплень Володимира Паньківа – мандрівки. Він побував в усіх (без винятку) країнах Європи (у тому числі карликових і не цілком визнаних), на всіх континентах (окрім Антарктиди), його оселя прикрашена колекцією з понад 800 тарілок із видами міст і країн світу.

Життєва і творча енергія, ерудиція та блискучий талант лікаря і науковця, відкритість і доброзичливість, порядність і людська тактовність Володимира Івановича у спілкуванні завоювали любов і глибоку повагу лікарів, колег та учнів.

Володимире Івановичу, бажаємо Вам міцного здоров'я, нових наукових звершень і творчих успіхів, реалізації ідей та планів на благо вітчизняної науки!

**Колектив Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, учні, друзі.
Колектив редакції «Медична газета «Здоров'я України».**

Место производных сульфонилмочевины в лечении СД 2 типа: как добиться максимальной эффективности при минимальных рисках?

С появлением новых классов сахароснижающих препаратов и неблагоприятных сигналов о профиле безопасности глибенкламида клиницисты стали осторожнее относиться к производным сульфонилмочевины. Но отправлять в архив этот класс препаратов однозначно не стоит, ведь наряду с метформином они являются самыми мощными сахароснижающими средствами. Что же касается безопасности, то все дело в правильном выборе. Об этом на 15-х Данилевских чтениях (10-11 марта 2016 года, г. Харьков) рассказала заведующая отделом профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, кандидат медицинских наук Татьяна Юрьевна Юзвенко.



Т.Ю. Юзвенко

Докладчик отметила, что проблема сахарного диабета (СД) не только не теряет своей актуальности, но и становится все более значимой. Во всем мире неуклонно растет распространенность ожирения, а вместе с ней — частота предиабета и СД 2 типа. Согласно оценке Международной диабетической федерации сегодня в мире насчитывается уже 387 млн больных СД, а к 2035 году их количество может достичь 592 млн.

Но актуальность проблемы СД определяется не только ее масштабом, но и последствиями. К сожалению, большинство пациентов не контролируют свое заболевание, что приводит к существенному повышению риска осложнений и сокращению продолжительности жизни.

Неудовлетворительный контроль диабета является глобальной проблемой во всем мире. Даже в экономически развитых странах не более чем 30-50% пациентов с СД добиваются гликемического контроля (S. Casagrande et al., 2013; S.B. Harris et al., 2005; A. Liebl et al., 2002; J.C. Chan et al., 2009). В Украине ситуация еще хуже. По данным 6 волны наблюдательной программы IDMPs (2014), целевые уровни $HbA_{1c} < 7\%$ были достигнуты при терапии у 13,5% пациентов с СД 1 типа и 12,8% с СД 2 типа.

В то же время неоднократно и убедительно было доказано, что контроль гликемии четко коррелирует с частотой осложнений СД, особенно микрососудистых. Так, в европейском исследовании PANORAMA, включившем 5811 пациентов с СД 2 типа из 9 стран, распространенность микро- и макрососудистых осложнений диабета при хорошем гликемическом контроле ($HbA_{1c} < 7\%$) составила 24,1 и 23,2% соответственно, а при неудовлетворительном ($HbA_{1c} \geq 7\%$) — 35,7 и 26,7%, причем различия были высоко достоверными (P. Pablos-Velasco et al., 2014). В Украине, по данным регистра IDMPs, в 2014 году как минимум одно микрососудистое осложнение было отмечено у 92,9 и 93,8% пациентов с СД 1 и 2 типа соответственно, макрососудистые — у 28,9 и 58,2%.

Казалось бы, фармацевтическая индустрия дает сегодня врачам и пациентам все возможности для контроля СД, но почему в реальной жизни проблему диабета решить пока не удается? Первым препятствием является несвоевременная диагностика данного заболевания. К сожалению, из-за длительного бессимптомного течения и отсутствия эффективных масштабных скрининговых программ СД 2 типа обычно выявляется очень поздно. Так, на момент его диагностики в среднем у 8 из 10 пациентов уже имеются диабетические осложнения — кардио- и цереброваскулярная патология, ретинопатия, нефропатия и т.д.

Вторым серьезным препятствием выступает клиническая инерция. Врачи несвоевременно интенсифицируют лечение, в связи с чем пациенты длительно находятся в состоянии декомпенсации и подвергаются повышенному риску развития

осложнений. Уже известно, что задержка с интенсификацией сахароснижающей терапии ассоциируется с негативной метаболической памятью и повышением риска микро- и макрососудистых осложнений СД (L. Ji et al., 2011; S. Del Prato et al., 2010), а раннее снижение HbA_{1c} , напротив, сокращает риск осложнений у больных с недавно диагностированным СД 2 типа (UKPDS).

Современная стратегия сахароснижающей терапии при СД 2 типа, согласованная экспертами ADA и EASD (2015), подразумевает индивидуальный подход к ведению каждого пациента в рамках общего алгоритма. Лечение начинается, как правило, с метформина при отсутствии противопоказаний к его назначению и хорошей переносимости, тогда как при их наличии может быть назначен любой препарат второго ряда. Двойная стартовая комбинация должна быть рассмотрена для пациентов с $HbA_{1c} \geq 9\%$ для скорейшего достижения цели терапии. По мере прогрессирования заболевания у большинства пациентов рано или поздно возникает необходимость в интенсификации лечения, то есть добавлении второго, а затем и третьего сахароснижающего препарата. Для каждого больного определяется индивидуальный целевой уровень HbA_{1c} с контролем его достижения каждые 3-6 мес (чаще на старте лечения, реже при относительно стабильном контроле). Если целевой уровень не достигнут или контроль утрачен, терапию следует усилить. Ни одна из групп препаратов второй линии (после метформина) не имеет общих преимуществ перед другими — выбор определяется конкретной клинической ситуацией. При добавлении третьего препарата (тройной комбинации) необходимо учесть механизм действия выбранных групп: препараты должны дополнять, а не дублировать друг друга.

В последние годы врачи стали отдавать предпочтение новым классам препаратов второй линии в связи с опасениями относительно прибавки веса, риска гипогликемии и сердечно-сосудистых осложнений на фоне производных сульфонилмочевины, а также ослабления их сахароснижающего эффекта со временем (1-2 года в типичном случае). И действительно, старые представители этого класса характеризуются чрезмерной стимуляцией инсулиновой секреции, истощением β -клеток, частыми гипогликемическими состояниями, неблагоприятным влиянием

на сердечно-сосудистую систему. Однако не все производные сульфонилмочевины одинаковы — новая генерация при столь же выраженном сахароснижающем эффекте обладает значительно лучшим профилем безопасности. Так, представитель третьего поколения производных сульфонилмочевины, глимеиприд (Амарил®), характеризуется более щадящей и глюкозозависимой стимулирующей секреции инсулина и обеспечивает близкий к физиологическому профиль инсулинемии (Sonnenberg et al., 1997), снижая тем самым риск гипогликемии и прибавки веса.

Амарил® применяется на разных шагах алгоритма сахароснижающей терапии. Он может быть назначен в монотерапии при непереносимости метформина или наличии противопоказаний к его применению, при этом прием глимепирида всего один раз в сутки и хорошая гастроинтестинальная переносимость обеспечивают высокий комплаенс. Guo и соавт. (2013) показали, что стартовая терапия Амарилом в течение 16 недель обеспечила снижение среднего уровня HbA_{1c} на 1,7%, благодаря чему 61% пациентов достигли целевого уровня гликемии.

Одним из серьезных опасений у врачей и пациентов при назначении производных сульфонилмочевины является прибавка веса. Однако при применении препарата Амарил® такой риск минимален, а по некоторым данным он даже приводит к значительной и стабильной потере веса (R. Weitgasser et al., 2003; S. Martin et al., 2003).

Поскольку монотерапия редко обеспечивает продолжительный устойчивый контроль гликемии, в большинстве случаев целесообразна комбинированная терапия метформином и глимеипридом. Эффективность свободной комбинации метформина и глимепирида в условиях реальной клинической практики изучили И. Глинкина и соавт. (2012), которые продемонстрировали, что ее применение в течение 24 недель обеспечивает достижение целевого уровня HbA_{1c} у 57% пациентов, ранее не контролировавших свое заболевание на фоне монотерапии. Среднее снижение показателя HbA_{1c} в этом исследовании составило 1,1%.

В то же время хорошо известно, что лучшее соблюдение режима приема препаратов при комбинированной терапии достигается с помощью фиксированных комбинаций. В исследовании изучили соблюдение режима лечения у пациентов с СД, получавших сахароснижающие препараты в монотерапии, свободной или

фиксированной комбинации. Для этого был проведен ретроспективный анализ базы данных запросов аптек, а соблюдение режима определялось как сумма дней лечения, полученного пациентом за период терапии, деленная на общее число дней (180 дней). Этот показатель для свободной комбинации составил 54, а для фиксированной — 77% (С. Melikian et al., 2002) (рис. 1).

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации метформина и глимепирида (Амарил® М) была подтверждена в ряде исследований. Так, например, Charpentier и соавт. (2011) показали, что после 20 недель лечения Амарилом М в группах монотерапии незначительно повышался уровень HbA_{1c} , что вполне ожидаемо с учетом прогрессирующего характера заболевания. В то же время в группе пациентов, принимавших Амарил® М, контроль гликемии значительно улучшился (рис. 2).

У значительной части больных с СД 2 типа в конце концов возникает необходимость в назначении заместительной инсулинотерапии. В настоящее время практически все производные сульфонилмочевины не рекомендуются применять в комбинации с базальным инсулином из-за высокого риска гипогликемии, однако это ограничение не касается глимепирида. В США он является единственным препаратом сульфонилмочевины, рекомендуемым FDA для комбинированной терапии с инсулином. В многочисленных исследованиях было показано, что добавление глимепирида к инсулинотерапии при ее недостаточной эффективности позволяет улучшить контроль гликемии и снизить дозу экзогенного инсулина, а также сократить частоту гипогликемических эпизодов (H. Ose et al., 2005; A.J. Garber et al., 2003; M.U. Kabadi et al., 2003 и др.).

Подводя итоги, следует еще раз подчеркнуть, что любая сахароснижающая терапия требует определения индивидуального целевого уровня HbA_{1c} с регулярным контролем его достижения каждые 3 месяца, особенно на старте лечения. Клиническая инерция в лечении пациентов с СД 2 типа значительно увеличивает риск осложнений, поэтому очень важно начинать лечение как можно раньше и своевременно его интенсифицировать. При выборе схемы лечения особое внимание должно быть уделено риску гипогликемии. Комбинированная двойная или тройная терапия метформином и глимеипридом с или без базального инсулина помогает достичь хорошего контроля гликемии у большинства больных СД 2 типа, хорошо переносится пациентами, ассоциируется с низким риском гипогликемии и прибавки веса и в случае инсулинотерапии позволяет снизить суточную дозу инсулина. Фиксированная комбинация Амарил® М повышает комплаенс и, следовательно, эффективность лечения.

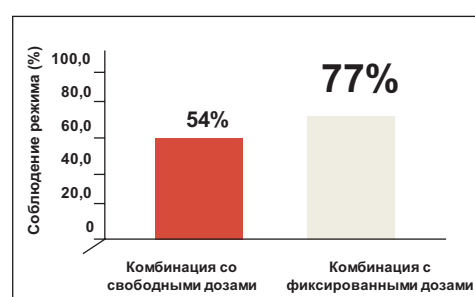


Рис. 1. Сравнение соблюдения режима комбинированной терапии со свободными и с фиксированными дозами

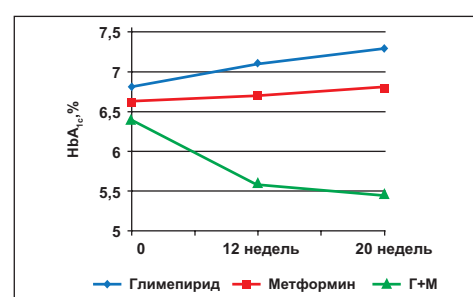


Рис. 2. Динамика показателя HbA_{1c} в течение 20 недель лечения глимеипридом, метформином и препаратом Амарил® М

Подготовила Наталья Мищенко



Диабетология: что нового в клинических рекомендациях?

За последние несколько месяцев вниманию медицинской общественности были представлены обновления сразу нескольких клинических руководств по диагностике и лечению сахарного диабета (СД) и его осложнений, а также некоторые новые рекомендации. Рассказать о нововведениях мы попросили ведущего диabetолога нашей страны, члена-корреспондента НАМН Украины, главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «Эндокринология», заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

Новое в стандартах ADA-2016 по диагностике и лечению СД



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

Обновление 2016 года в первую очередь сосредоточено на адаптации рекомендаций по лечению диабета для отдельных групп населения (этнических, культурных, социально-экономических, возрастных, с различными сопутствующими заболеваниями и патологическими состояниями — когнитивной дисфункцией, психическими нарушениями, ВИЧ и т.д.).

Что касается диагностики СД, то сделан особый акцент на том, что все рекомендуемые диагностические тесты — уровень глюкозы в плазме натощак, концентрация глюкозы в плазме через 2 часа после перорального теста на толерантность к глюкозе и гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) — являются равноценными для установления диагноза СД. Эксперты ADA полагают, что скрининг на СД 2 типа должен проводиться для всех взрослых, достигших возраста 45 лет, независимо от индекса массы тела (ИМТ), а для лиц с избыточным весом — в любом возрасте.

В этом году ADA обновила также некоторые положения по профилактике сердечно-сосудистых осложнений при СД. В частности, вводится новый и более специфичный термин «атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание» (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) вместо «сердечно-сосудистого заболевания» (cardiovascular disease, CVD).

Кроме того, теперь рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении аспирина для женщин с СД в возрасте 50 лет и старше, которые имеют по крайней мере один дополнительный фактор риска (раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний в семейном анамнезе, курение, наличие артериальной гипертензии, дислипидемии или альбуминурии), но не подвержены повышенному риску кровотечений. Ранее такая рекомендация касалась женщин 60 лет и старше, однако новые исследования показывают, что риск атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и инсульта у женщин с СД старше 50 лет как минимум эквивалентен таковому у мужчин или, возможно, даже выше. Лица с СД в возрасте до 50 лет, но с множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как ожирение и артериальная гипертензия, также могут получить пользу от регулярного приема аспирина.

В новой версии рекомендаций появилось указание на то, что добавление эзетимиба (селективный ингибитор абсорбции холестерина) к средним дозам статинов может обеспечить дополнительные преимущества у некоторых пациентов с СД и дислипидемией. Это касается как больных, которые не переносят лечение статинами в высоких дозах, но нуждаются в более интенсивной липидснижающей терапии,

так и лиц, недавно перенесших острый коронарный синдром и имеющих уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) больше 50 мг/дл. В качестве еще одного вспомогательного липидснижающего средства в дополнение к статинам у пациентов с СД и высоким сердечно-сосудистым риском, которые требуют дополнительного снижения холестерина ЛПНП, ADA предлагает рассмотреть ингибиторы PCSK9 (эволокумаб, алирокумаб), поскольку эти препараты продемонстрировали среднее снижение холестерина ЛПНП в пределах от 36 до 59%. В Украине эти препараты пока недоступны, а вот эзетимиб на нашем рынке уже есть.

В 2016 г. в руководстве появился новый раздел, включающий рекомендации по лечению ожирения у пациентов с СД 2 типа, в том числе в отношении модификации образа жизни, фармакотерапии и бариатрической хирургии.

Термин «нефропатия» был заменен определением «диабетическая болезнь почек» для того, чтобы еще больше сфокусировать внимание на том, что именно СД лежит в основе этого осложнения.

На основании результатов новых исследований уточняется, что для лечения диабетического макулярного отека интравитреальные инъекции анти-VEGF препаратов (пегаптаниб, бевацизумаб) эффективнее, чем лазерная терапия, в отношении замедления снижения зрения и его улучшения.

Что касается пациентов детского возраста, то теперь ADA рекомендует проводить исследование липидного профиля у детей с 10 лет, а не с 2 лет, как ранее.

Целевой уровень HbA_{1c} у беременных был немного ослаблен с <6 до 6-6,5%, а также подчеркивается необходимость индивидуального подхода к его определению в зависимости от особенностей клинической ситуации, в частности склонности пациентки к гипогликемии.

В обновленном документе подробно описывается связь между наличием СД и развитием психических заболеваний. Подчеркивается, что риск развития шизофрении, биполярного расстройства и депрессии у пациентов с СД в 1,7 раза выше, чем у людей без диабета. И наоборот, распространенность СД 2 типа у лиц с шизофренией, биполярным расстройством и депрессией в 2-3 раза выше, чем в общей популяции.

Значительное внимание уделено внедрению информационных и цифровых технологий в систему оказания медицинской помощи при СД и для его профилактики, включая социальные сети, дистанционное обучение, мобильные приложения и т.д.

Наконец, эксперты ADA призывают больше не использовать термин «диабетик» как неэтичное, поскольку, по их мнению, «диабет не определяет человека». Вместо этого следует применять определение «пациент с диабетом».

Обновления консенсуса AACE/ACE по лечению СД 2 типа в 2015 и 2016 гг.



Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) и Американская коллегия эндокринологии (ACE) впервые представили свой консенсус по лечению СД 2 типа в 2013 году. В 2015 году увидела свет его обновленная версия, учитывающая новые данные доказательной медицины, а вскоре документ был еще раз дополнен и с изменениями представлен в январе 2016 года.

Основным отличием алгоритма для лечения СД 2 типа, предложенным AACE/ACE, от других рекомендаций является более широкий выбор препаратов



Б.Н. Маньковский

для первой линии терапии. Среди возможных вариантов метформин стоит на первом месте и имеет наибольшую силу рекомендаций, однако согласно этому алгоритму врач может выбрать и другие препараты для стартовой монотерапии, с обязательным учетом особенностей клинической ситуации и преимуществ/недостатков разных классов сахароснижающих средств.

Что касается изменений в алгоритме сахароснижающей терапии, то с 2015 года ингибиторы SGLT-2 больше не рассматриваются в качестве таких препаратов, которые «следует использовать с осторожностью», как в варианте 2013 года, и сегодня они считаются третьим по счету, а не пятым, как ранее, вариантом для монотерапии. Также они рекомендованы для добавления к препарату первой линии наряду с агонистами глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Как и в новых рекомендациях ADA, в консенсусе AACE/ACE-2015 появился отдельный раздел по лечению ожирения. Руководство AACE/ACE при ведении лиц с избыточной массой тела и ожирением предлагает ориентироваться не на ИМТ, как ранее, а на осложнения. Что касается медикаментозной терапии ожирения, то к рекомендованным в 2013 году фентермину, орлистату, лоркасерину и фентермину/топирамату замедленного высвобождения в 2015 году были добавлены лираглутид и налтрексон/бупропион. Фармакотерапию следует рассмотреть у пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² и сопутствующими заболеваниями.

В 2015 году эксперты AACE/ACE включили в свои рекомендации по коррекции дислипидемии эзетимиб и привели результаты исследования IMPROVE-IT. В этом клиническом испытании эзетимиб у лиц с СД, которые составляли 27% от общей когорты, обеспечил снижение риска ASCVD на 14,4% ($p=0,023$). В 2016 году в раздел по липидснижающей терапии были добавлены ингибиторы PCSK9.

В 2016 году в консенсус AACE/ACE был включен новый раздел по модификации образа жизни, причем речь в нем идет не только о диете и физической нагрузке, но и об адекватном режиме сна, отказе от курения, психологической поддержке и консультациях специалистов по психическому здоровью.

Рекомендации NICE-2015 по лечению СД



Не с первой попытки удалось утвердить рекомендации по лечению СД 2 типа Национального института здоровья и качества медицинской помощи (NICE) Великобритании. Опубликованный в начале 2015 года вариант рекомендаций вызвал шквал критики. Британские клиницисты были возмущены тем, что репаглинид был рекомендован как основная альтернатива метформину при его непереносимости или противопоказаниях к назначению, а также как препарат второй линии в комбинации с метформином.

Продолжение на стр. 14.

Диабетология: что нового в клинических рекомендациях?

Продолжение. Начало на стр. 13.

Эксперты обратили внимание на то, что репаглинид характеризуется высоким риском гипогликемии и прибавки веса, а также должен приниматься три раза в сутки перед едой, что негативно сказывается на комплаенсе. Кроме того, пиоглитазон был рекомендован в качестве основного препарата второй линии в комбинации с метформином. В то же время в руководстве даже не упоминались новые сахароснижающие препараты — ингибиторы SGLT2. Многие эксперты выступили с заявлениями, что такие рекомендации в лучшем случае будут игнорироваться, а в худшем могут нанести вред пациентам. NICE возобновил консультации по проекту и дважды вносил в него коррективы, убрав наиболее неоднозначные рекомендации.

Окончательный вариант, представленный в декабре 2015 года, вроде бы устроил медицинскую общественность Великобритании, хотя и не без замечаний. Из спорных осталась рекомендация интенсифицировать лечение, если на фоне монотерапии уровень HbA_{1c} составляет 7,5% или выше. Многие эксперты считают, что интенсифицировать лечение нужно уже при показателе 7%, особенно у относительно молодых пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний.

Еще один спорный момент касается инсулинотерапии при СД 2 типа. Британское руководство рекомендует базальный человеческий инсулин как основной препарат, а аналоги — как альтернативу у тех пациентов, которые не достигают контроля или испытывают частые эпизоды гипогликемии на стандартной инсулинотерапии. Это положение не нравится представителям общественного диабетического движения.

В целом это руководство, как и рекомендации других авторитетных организаций, делает все больший акцент на индивидуализации лечения. Сопутствующие заболевания, риск полипрагмазии и ожидаемая продолжительность жизни должны быть учтены при принятии решений относительно целей и схем лечения.

Новый консенсус AACE/ACE-2016 по мониторингу гликемии в амбулаторных условиях



Также в начале текущего года AACE и ACE представили еще один, совершенно новый согласительный документ, посвященный

вопросам мониторинга уровня глюкозы крови в домашних условиях. Точные данные таких измерений помогают улучшить контроль диабета и предотвращать развитие гипогликемии. Следует напомнить, что Агентство по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) выдвигает очень строгие требования к устройствам для самоконтроля гликемии. Так, согласно рекомендациям FDA 2014 года допускается, чтобы не более 5% измерений были вне диапазона погрешности ($\pm 15\%$), и только 1% измерений могут отклоняться более чем на 20%.

В консенсусе AACE и ACE изложена история мониторинга содержания глюкозы в крови, актуальные рекомендации по использованию глюкометров и тест-полосок, принципы непрерывного мониторинга уровня глюкозы (CGM). Основной идеей этого научного соглашения является «эффективный мониторинг», то есть определяющий терапевтические решения, а не «мониторинг ради мониторинга». То есть и врач, и пациент должны понимать, с какой целью они проверяют уровень глюкозы в тот или иной момент времени, а также какие результаты требуют изменений в терапии или образе жизни.

Для амбулаторного самоконтроля гликемии даны следующие рекомендации в различных группах пациентов:

- взрослые с СД 1 типа: по крайней мере 2 раза в день и до 6-10 раз в день, в том числе перед едой,

иногда после приема пищи, перед тренировкой или вождением автомобиля, перед сном; CGM рекомендуется, особенно для пациентов с тяжелой гипогликемией в анамнезе или нечувствительности к гипогликемии;

- дети с СД 1 типа: по крайней мере 4 раза в день, в том числе перед едой и перед сном, а также иногда через 1-2 часа после еды, в течение ночи, до и после физических упражнений; рекомендации по CGM такие же, как и у взрослых;

- пациенты с СД 2 типа, получающие инсулин, производные сульфонилмочевины и глиниды: при интенсивной инсулинотерапии — натошак, перед едой, перед сном, периодически в середине ночи; при менее интенсивных сахароснижающих режимах — реже; данные о CGM у этих больных ограничены;

- пациенты с СД 2 типа с низким риском гипогликемии: ежедневный мониторинг уровня глюкозы в крови не рекомендуется, хотя периодические измерения, сделанные после приема пищи и перед сном, могут помочь пациентам понять, как питание и физические упражнения влияют на уровень глюкозы в крови; нет рекомендаций по CGM.

- пациентки с гестационным СД: для тех, кто не получает инсулин, — натошак и через 1 час после приема пищи; при инсулинотерапии — натошак, до и через 1 час после приема пищи; данные о преимуществах CGM ограничены, однако он может быть полезен у женщин, получающих инсулин.

Новые американские рекомендации по скринингу предиабета и СД 2 типа 2016 г.



Стоит обратить внимание и на новое руководство по скринингу СД 2 типа, представленное Американской рабочей группой по профилактическим мероприятиям (USPSTF) в январе текущего года. Хотя нет четких подтверждений того, что скрининг СД 2 типа улучшает долгосрочные исходы, есть определенные доказательства эффективности раннего начала терапии в отношении предупреждения и замедления прогрессирования диабетических осложнений, а также возможности снижения риска развития СД 2 типа у лиц с ожирением и/или предиабетом с помощью модификации образа жизни.

Ранее USPSTF рекомендовала проведение скрининга на наличие СД только у взрослых с артериальной гипертензией, а сейчас — в рамках комплексной оценки сердечно-сосудистого риска у всех лиц в возрасте от 40 до 70 лет с ИМТ ≥ 25 кг/м². Диагностические тесты у лиц из группы риска следует проводить каждые три года.

Обновленный консенсус ADA/АНА-2015 по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД



СД является важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а они, в свою очередь, — самой распространенной причиной смерти взрослых с СД, что подчеркивает необходимость агрессивной коррекции факторов кардиоваскулярного риска у больных диабетом. Во второй половине прошлого года ADA и Американская кардиологическая ассоциация (АНА) выпустили новый консенсус по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа, который представляет собой обновление предыдущей версии от 2007 г. Настоящее соглашение подробно рассматривает различные аспекты ведения

больных СД 2 типа, включая модификацию образа жизни, нормализацию массы тела, применение ацетилсалициловой кислоты, контроль уровня гликемии, артериального давления и липидов крови.

Комментируя проделанную ими работу, авторы документа отметили, что с 2007 г. произошли значительные изменения всех основных аспектов помощи пациентам с СД. Например, в 2007 г. еще велась дискуссия о целесообразности еще большего снижения целевого уровня HbA_{1c} . Однако в 2008 г. были опубликованы результаты сразу трех крупных исследований по оценке эффективности и безопасности интенсивного контроля гликемии — ACCORD, ADVANCE и VADT, которые дали на обсуждаемый вопрос отрицательный ответ. Стало ясным, что с точки зрения профилактики кардиоваскулярных осложнений при СД контроль гликемии не является основной целью, а чрезмерно агрессивная сахароснижающая терапия даже может быть опасной. На сегодня целевой уровень HbA_{1c} для большинства пациентов составляет менее 7%.

Также изменились рекомендации в отношении контроля артериального давления, целевой уровень которого был повышен с 130/80 до 140/90 мм рт. ст. В основу этого изменения легли результаты гипотензивной ветви исследования ACCORD (2010), в которой было показано, что целевой уровень 130/80 мм рт. ст. не дает дополнительных преимуществ и при этом сопряжен с повышенным риском нежелательных явлений. Хотя следует признать, что данный вопрос по-прежнему остается открытым. Завершившееся совсем недавно исследование SPRINT и результаты продолжения антигипертензивной ветви исследования ACCORD заставили ученых и клиницистов вновь вернуться к обсуждению целесообразности более интенсивного контроля систолического артериального давления (<120 мм рт. ст.).

Препаратами первого выбора для лечения артериальной гипертензии у лиц с СД согласно консенсусу ADA/АНА являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина.

Что касается третьего элемента сердечно-сосудистой профилактики при СД — гиполипидемической терапии, — в качестве критерия выбора дозы статинов вместо уровня холестерина ЛПНП стали использовать показатель общего сердечно-сосудистого риска у конкретного пациента. Статинотерапия высокой интенсивности показана лицам с 10-летним риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, который равен или превышает 7,5%.

Прием аспирина в дозе от 75 до 162 мг в день следует рассмотреть у лиц с СД и 10-летним риском сердечно-сосудистых заболеваний, равным или большим 10%.

В разделе по модификации образа жизни цитируется опубликованное в 2013 исследование Look AHEAD, которое показало, что интенсивная модификация образа жизни не снижает частоту кардиоваскулярных событий, хотя и улучшает функционирование и качество жизни пациентов с СД, а также уменьшает количество принимаемых ими препаратов.

Также в новом консенсусе ADA/АНА приведен перечень до конца не выясненных вопросов:

- роль сахароснижающих препаратов в снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений;
- роль бариатрической хирургии;
- сердечно-сосудистые риски гипогликемии;
- адекватные целевые уровни артериального давления;
- роль снижения триглицеридов;
- значение визуализирующих методов диагностики и выявления субклинических стадий кардиоваскулярной патологии.

Таким образом, мы видим, что сегодня диабетология является одним из наиболее активно развивающихся направлений медицины. Каждый год появляются результаты многочисленных исследований и метаанализов, а также внедряются в клиническую практику новые препараты, что заставляет авторитетные научные организации достаточно часто пересматривать свои рекомендации. Поскольку многие изменения можно смело назвать кардинальными, практикующему врачу стоит внимательно следить за обновлениями и новыми клиническими рекомендациями.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Н.А. Кравчук, профессор, И.В. Чернявская, к.мед.н., ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете: теоретические и практические аспекты

Сахарный диабет (СД) приобрел в последние десятилетия эпидемический характер распространения в популяции: к 2040 году, по оценкам экспертов IDF, в мире предполагается увеличение числа больных с данной патологией до 642 млн человек, из которых более 90% приходится на СД 2 типа [1]. Основной причиной смертности пациентов с СД 2 типа является развитие макрососудистых осложнений (поражение коронарных, церебральных и периферических артерий). В структуре летальности у больных СД основное место занимает инфаркт миокарда (ИМ) (55%) и инсульт (29%).

Смертность от кардиальной патологии у больных с СД 2 типа в 3 раза превышает аналогичный показатель для популяции в целом. У пациентов с СД риск развития острого ИМ в 6-10, а мозговых инсультов – в 4-7 раз выше по сравнению с лицами, не страдающими СД [2-4]. Высокий риск сосудистых осложнений при СД 2 типа дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [3]. Необходимо отметить, что в последние годы в Украине сохраняется тенденция к росту заболеваемости и смертности населения от инсульта, при этом около 1/3 случаев инсульта приходится на трудоспособный возраст [5]. Тяжелые медико-социальные последствия острых нарушений мозгового кровообращения отражаются на показателях инвалидизации населения. Роль СД как фактора риска возникновения первого инсульта была продемонстрирована в популяции 55-84 лет на основе результатов десятилетнего наблюдения, проводившегося в г. Фрамингем (США) [4]. Многочисленными исследованиями была доказана роль гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности в развитии сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у больных СД 2 типа. Бесспорными предикторами развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений у больных с СД 2 типа являются дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ) [6]. Проблема АГ является не менее значимой при СД 2 типа. У этих пациентов она отмечается в несколько раз чаще, чем в общей популяции, а достичь контроля артериального давления (АД) намного сложнее. Также у больных СД нарушен суточный ритм АД, в частности отмечается повышение уровня АД в ночное время.

В последние десятилетия в научной медицинской литературе имеет место частое употребление такого сочетания, как «эндотелиальная дисфункция». Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – это дисбаланс между релаксирующими и констрикторными

факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами или факторами роста и их ингибиторами [7, 8]. К настоящему времени установлено, что с ЭД ассоциируются основные факторы риска атеросклероза: АГ [9-12], дислипидемия [13], инсулинорезистентность и СД [14], курение [15], гипергомоцистеинемия [16, 17]. Нарушение функции эндотелия занимает одно из главенствующих мест в развитии макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа (инсульт, инфаркт), а также в прогрессировании микрососудистых диабетических осложнений (нефропатия и ретинопатия) (рис. 1).

Патогенез этих заболеваний и их осложнений связан с дисбалансом биологически активных веществ (БАВ), вырабатываемых эндотелием.

В физиологических условиях эндотелий синтезирует большое количество БАВ. Синтезируемые эндотелием БАВ обладают антагонистическим действием. Первым свидетельством нарушения состояния эндотелия, его дисфункции является потеря способности эндотелиальных клеток регулировать соотношение синтезируемых ими БАВ.

Эндотелий может синтезировать как факторы свертывания, так и противосвертывания. Первые одновременно являются вазоконстрикторами, вторые – вазодилататорами (табл.).

Наиболее важной функцией эндотелия является регуляция сосудистого тонуса. Возможность изолированного сосуда реагировать на растяжение была обнаружена на рубеже XX века. Реакция получила название феномена Бейлиса.

Самостоятельную роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса впервые обнаружили R. Furchgott, J. Zawadzki (1980): продукт синтеза эндотелия – оксид азота (NO) – оказывает модулирующий эффект при вазодилаторном эффекте ацетилхолина. В 1998 г. лауреатами Нобелевской премии в области физиологии и медицины стали три американских ученых:

Роберт Фарчготт (R. Furchgott), Луис Игнарро (L. Ignarro) и Ферид Мюррад (F. Murad). Премия была вручена за открытие «оксида азота как сигнальной молекулы в кардиоваскулярной системе». В последнее время NO отводится важная роль в регуляции метаболизма практически во всех органах и тканях как в норме, так и при патологии (рис. 2).

Неуклонный рост количества публикаций по исследованию роли оксида азота в биологических объектах дал основание Американской ассоциации развития науки и авторитетному научному журналу Science («Наука») назвать в 1992 году оксид азота «молекулой года». Согласно результатам исследований NO положительно влияет на утилизацию глюкозы периферическими тканями и проведение сигнала инсулина [18]. В то же время до сих пор нет однозначного ответа на вопрос о том, какие сигнальные пути вовлечены в проведение сигнала NO вне эндотелиальных клеток сосудов. Установлено, что хронический дефицит оксида азота в организме приводит к развитию АГ. Так, профессор Г.Г. Арабидзе, в частности, отметил: «в основе прогрессирования гипертензии лежит нарушение равновесия между ангиотензином и оксидом азота с избытком первого и/или с недостатком второго». Большое количество исследований свидетельствуют, что при хронических ССЗ, как правило, наблюдается снижение синтеза NO. И одна из причин этого – снижение доступности запасов L-аргинина.

В настоящее время в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) ведущая роль отводится именно дисфункции сосудов эндотелия, которая инициирует атерогенез и способствует развитию нестабильной стенокардии [19, 20].

В последующем выяснилось, что эндокринная функция эндотелия не ограничивается выработкой NO. Были обнаружены активные вещества, действующие как антагонистично, так и синергично NO. Таким образом, клетки эндотелия – эндотелиоциты – обладают разносторонними эндокринными свойствами,



Н.А. Кравчук



И.В. Чернявская

что характерно для диффузной эндокринной системы, вырабатывающей гистогормоны. Вырабатывая различные БАВ, эндотелий принимает непосредственное участие в поддержании сосудистого тонуса, атромбогенности сосудистой стенки, регуляции тромбоцитарного и плазменного гемостаза, участвует в процессах воспаления и ангиогенеза [21-23]. Если целостность эндотелия сохранена и функции его не нарушены, то преобладает его вазодилатирующее, антикоагулянтное, противовоспалительное действие. Однако при повреждении эндотелия динамическое равновесие сдвигается в противоположную сторону за счет нарушения выработки вазоактивных веществ.

Проводимые в последние годы исследования показали, что при СД 2 типа атеросклеротические изменения в сосудистой системе морфологически сходны с таковыми у лиц без СД, однако имеются некоторые различия, в том числе более раннее развитие и быстрое прогрессирование процесса, мультифакторность и симметричность поражения дистально расположенных артерий среднего и малого калибра [24-27]. У пациентов с СД 2 типа обнаруживается быстро прогрессирующая форма атеросклеротических изменений, а в качестве ее причины констатируется дисфункция эндотелия (рис. 3) [28, 29].

Как уже было подчеркнуто, одним из основных механизмов развития и прогрессирования атеросклероза – ключевого звена патогенеза большинства ССЗ, прежде всего АГ, ИБС, а также инсульта, – является нарушение функции эндотелия, под которым понимают дисбаланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциальное защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландины), и факторами, повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1 – ЭТ-1, тромбоксан A₂, супероксиданион). Следует подчеркнуть,

Продолжение на стр. 17

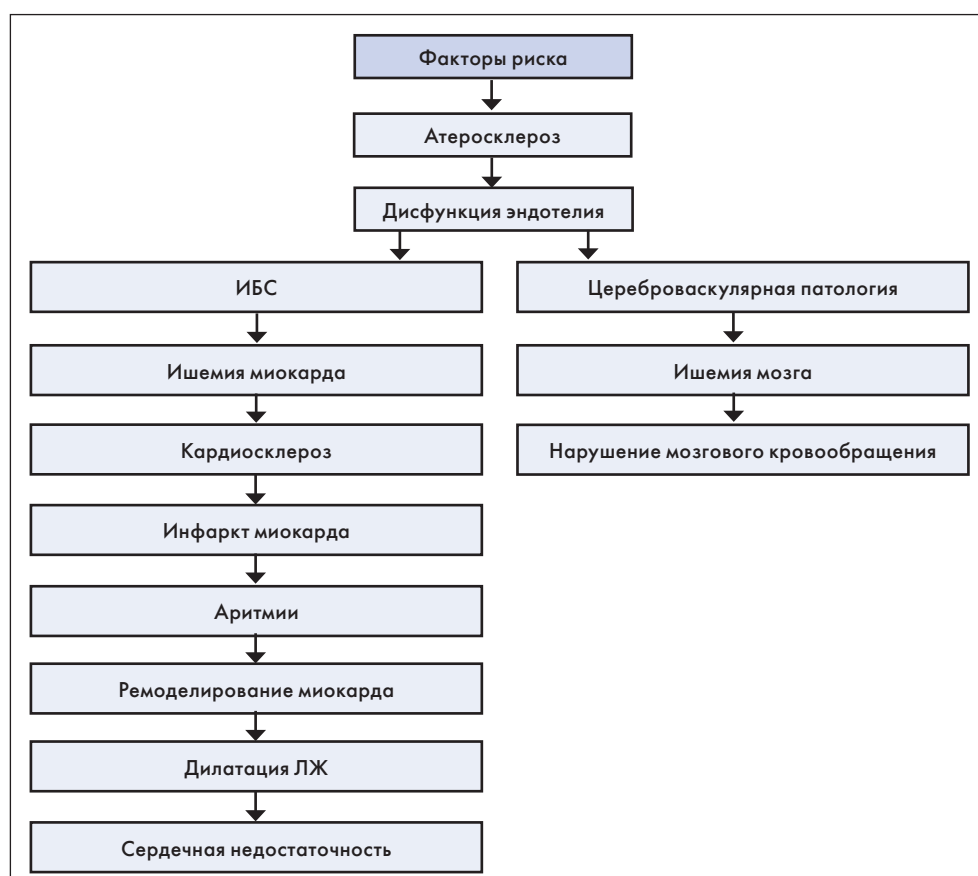


Рис. 1. Место эндотелиальной дисфункции в сердечно-сосудистом континууме

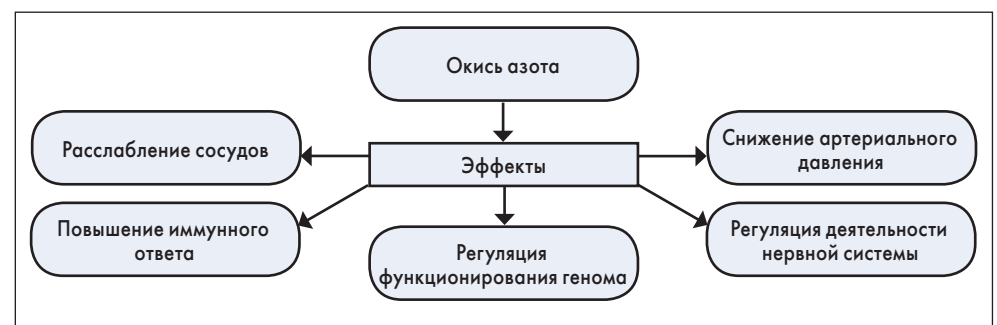


Рис. 2. Эффекты NO

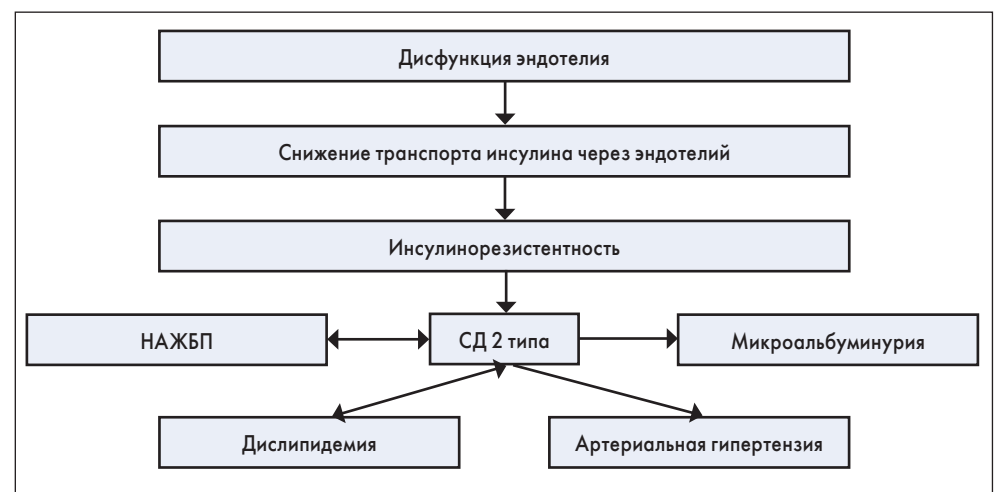


Рис. 3. Роль дисфункции эндотелия в развитии сосудистых осложнений

ТІВОРТІН®

Незамінний донатор оксиду азоту



У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

- підвищенню толерантності до фізичного навантаження¹⁻²;
- зниженню добового використання нітрогліцерину²;
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статином³;
- нівелюванню побічної дії β-адреноблокаторів – еректильної дисфункції.

www.tivortin.com

1. Коноплева Л.Ф. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжают // Therapia. - 2010. - №10. - С. 64-68
2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний часопис. - 2009. - 5.
3. Schulze F. и соавт., 2009. Nutrition Research. 2009 May; 29(5): 291-7.

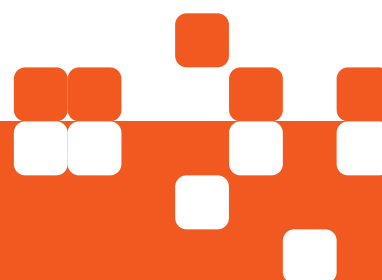
Форма випуску:

4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій
L-аргініну аспартат (1 г/5 мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарські препарати Тівортін® та Тівортін® аспартат. Тівортін® р-н. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспартат. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г). Покази до застосування. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стан після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі та хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. Захворювання інших систем організму: затримка розвитку плода і преєклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астенічні стани. Протипоказання. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). Спосіб застосування та дози. Тівортін® Розчин для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Добова доза препарату складає 100 мл розчину. При важких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл на добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. Тівортін® аспартат. Розчин для перорального застосування. Застосовують внутрішньо, приймають під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих та хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних і астенічних станах, імунокорекції при зниженні функції вилочкової залози по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу лікування – 8-15 днів; за необхідності курс лікування повторюють. Побічні реакції. Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України №УА/9941/01/01 від 18.08.2009 р., №УА/8954/01/01 від 13.09.2013 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці.

ЮРІЯ·ФАРМ

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



Н.А. Кравчун, профессор, **И.В. Чернявская**, к.мед.н., ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете: теоретические и практические аспекты

Продолжение. Начало на стр. 15

что механизм участия эндотелия в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений при СД 2 типа связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессах атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки. Основываясь на результатах многочисленных экспериментальных и клинических исследований, сформулирована основная цель профилактических и лечебных мероприятий макро- и микрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа — это нормализация состояния эндотелия, так как именно дисфункция последнего играет ключевую или поддерживающую роль в патогенезе повреждения сердечно-сосудистой системы [30, 31].

Строение сосудистой стенки в физиологических условиях способствует реализации ее противосвертывающих свойств. Сосудистая стенка — динамичная структура, состоящая из трех основных слоев: интимы, меди и адвентиции.

Основным компонентом интимы, как упоминалось ранее, является эндотелий — монослой тонких плоских клеток, обладающих очень высокой метаболической и секреторной активностью. Эндотелий покрыт гликокаликсом — мукополисахаридной пленкой, являющейся первым барьером, предохраняющим эндотелиальные клетки от повреждающих факторов.

Для различных тканей структура и свойства эндотелия специфичны. По особенностям строения различают три основных типа эндотелиальных клеток:

- непрерывный (соматический);
- фенестрированный (висцеральный);
- прерывистый (синусоидный).

Непрерывный эндотелий наиболее распространен, эндотелиальные клетки плотно прилегают друг к другу, связаны между собой при помощи плотных контактов; содержат множество пиноцитозных пузырьков, участвующих в транспорте метаболитов между кровью и тканями. Эндотелий данного типа характерен для капилляров скелетных мышц, а также для капилляров, формирующих гематоэнцефалический барьер.

В эндотелии обнаружены рецепторы, чувствительные ко многим БАВ, синтезируемым местно и циркулирующим в крови. Эндотелий очень чувствителен к БАВ тромбоцитарного происхождения, которые выделяются из тромбоцитов при их активации (серотонин, АДФ, тромбин, тромбопластин и др.). Эндотелий реагирует также на продукты обмена веществ и сдвиги гомеостаза (продукты перекисного окисления липидов — ПОЛ, цитокиновый дисбаланс, токсины).

Среди сосудорасширяющих БАВ эндотелия основное место по выраженности и распространенности эффекта занимает NO, образующийся из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтетазы.

NO-синтетаза помимо образования NO стимулирует синтез некоторых цитокинов: интерлейкина (ИЛ-) 1, ИЛ-3, альфа-интерферона, тогда как другие цитокины: ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, напротив, подавляют активацию фермента.

Одним из стимулов, активирующих NO-синтазу и образование NO, является механическое растяжение стенки сосудов. Активация

фермента и синтез NO происходят при действии ацетилхолина, аденомедулина, гистамина, брадикинина, АТФ на мембранные рецепторы эндотелиоцитов, а также в результате повышения в клетке эндотелия концентрации ионизированного Ca²⁺.

Основное значение в механизме развития ЭД имеют окислительный стресс, продукция мощных вазоконстрикторов (эндопероксиды, эндотелины, ангиотензин II — А II), а также цитокинов и фактора некроза опухоли (ФНО), которые подавляют продукцию NO [32–36]. Однако механизмы этих процессов не до конца ясны. Это могут быть повреждения клеточных мембран, нарушение внутриклеточных механизмов регуляции, нейроэндокринные изменения, дефицит L-аргинина (хотя проведенные исследования [37–40] свидетельствуют о том, что нарушение синтеза NO не связано с уровнем L-аргинина), ускоренная инактивация эндотелиального релаксирующего фактора при высоком уровне свободных кислородных радикалов [41], избыточная продукция вазоконстрикторов (эндотелинов). Основной механизм действия эндотелинов заключается в высвобождении кальция, которое стимулирует все фазы гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба, сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к утолщению стенки сосудов и уменьшению их в диаметре — вазоконстрикции [42]. Вазоконстрикторный эффект ЭТ-1 приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления, а также сопротивлению сосудов сердца, мозга и почек, вследствие чего ЭТ-1 играет важную роль в патогенезе различных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [43]. Кроме того, ЭТ-1 повышает синтез альдостерона и вазопрессина и способен индуцировать временную вазодилатацию, связанную с повышением высвобождения NO из эндотелиальных клеток. Этот процесс опосредуется ЭТ β-рецепторами и возможен лишь при сохраненной целостности эндотелия [43]. ЭТ-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, но очень быстро образуется под воздействием многих факторов: адреналина, А II, вазопрессина, тромбина, цитокинов и механических воздействий [44]. Есть данные [45] о том, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации по результатам манжеточной пробы и уровень ЭТ-1 в крови находятся в прямой зависимости от степени поражения венечного русла и тяжести клинического состояния больных ИБС. Повышение уровня ЭТ-1 почти в 2 раза превышало контрольные цифры у больных как со стабильной (p<0,05), так и с нестабильной стенокардией (p<0,01).

ЭТ-1 играет роль в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки, что подтверждается результатами исследования больных с нестабильной стенокардией и острым ИМ [46, 47].

При острой ишемии миокарда уровень ЭТ-1 в системном кровообращении существенно повышается [48], что может привести к клинически значимому снижению коронарного кровотока [49]. Содержание ЭТ-1 в плазме крови является более достоверным показателем, чем содержание норадrenalина [50]. У пациентов

с острым ИМ уровень ЭТ-1 является предиктором тяжести течения заболевания [51].

В настоящее время ЭД трактуют как нарушение равновесия противоположно действующих начал, возникновение «порочных кругов», нарушающих гемоваскулярный гемостаз.

В литературе отсутствует единое мнение о роли факторов транскрипции в формировании ЭД. Изменение фенотипических характеристик эндотелиальных клеток, которые являются при ЭД, невозможно без реализации изменений экспрессии определенных генов. Реализация генетической информации, потенциально заложенной в геноме эндотелиальных клеток, находится под сложным многоуровневым контролем.

Необходимо отметить, что при СД ЭД развивается довольно рано. По данным литературы, в крови и почках крыс и мышей с экспериментальным СД увеличивается концентрация активных форм кислорода (АФК). Последние инициируют процессы ПОЛ, играющие роль в гломерулярном и тубулярном поражении, развитии функциональных и патоморфологических изменений сосудистой стенки [52, 53]. В условиях окислительного стресса нарушается биодоступность одного из важнейших вазодилатирующих факторов — NO. Известно, что одним из молекулярных маркеров стимуляции и повреждения эндотелия является фактор Виллебранда. При действии БАВ, таких как гистамин, провоспалительные цитокины, активированные фрагменты системы комплемента и др., что активно происходит в условиях гипергликемии, высвобождается из эндотелиоцитов фактора Виллебранда [54, 55] и, как следствие, усиливается ЭД.

Также ЭД рассматривается как первичное фенотипическое проявление старения у здоровых людей. Полагают, что такая первичная сосудистая чувствительность является причиной повышения риска ССЗ по мере старения [56]. С ЭД связывают возрастассоциированное снижение когнитивных функций (потеря памяти), физическую активность (снижение активности в течение дня) [57]. ЭД участвует в патогенезе многих заболеваний, таких как АГ, инсульт, эректильная дисфункция и почечная недостаточность [58]. Увеличение частоты кардиальной патологии с возрастом коррелирует со снижением уровня NO, простациклина, возрастанием содержания ЭТ-1 и тромбосана А₂ в плазме крови. Это происходит наряду с возрастзависимыми нарушениями сосудодвигательной, антитромботической и противовоспалительной (повышение уровня провоспалительного цитокина ФНО-α) функций эндотелия [59]. Дисфункция эндотелия, по данным плетизмографии и оценки сосудодвигательной функции эндотелия, тесно коррелирует с возрастом и уровнем эстрогенов у женщин: у них в возрасте 40–60 лет частота развития АГ при относительно стабильной массе тела значительно ниже, чем у мужчин [60].

Есть данные, в которых проанализированы клинические неврологические симптомы и характер эндотелиальных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), у больных с ИБС на фоне гипергликемии. Тяжесть эндотелиальных нарушений может быть одним из прогностических маркеров тяжести течения ИИ и ИБС у пациентов с СД 2 типа.

Коррекция ЭД снижает частоту развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений при СД [54, 61]. Пациенты с нарушенной эндотелиальной функцией, по данным ряда исследований, имеют высокий риск

развития ССЗ и цереброваскулярной патологии, в связи с чем можно предположить, что ЭД является предиктором необходимости более агрессивной или комбинированной терапии для снижения риска развития диабетических макрососудистых осложнений [10, 62]. Наблюдение за ЭД в динамике в ответ на различные формы лечения может помочь титровать дозы препаратов и принимать решение о необходимости дополнительной, немедикаментозной терапии [56]. В экспериментальных исследованиях установлено, что потребление продуктов с высоким содержанием липидов приводит к развитию АГ за счет повышенного образования свободных радикалов кислорода, инактивирующих NO, что диктует необходимость ограничения жиров. Большое потребление соли подавляет действие NO в периферических резистивных сосудах. Физические упражнения повышают уровень NO у здоровых лиц и у пациентов с ССЗ, поэтому рекомендации в отношении уменьшения потребления соли и данные о пользе физических нагрузок при АГ и ИБС находят свое еще одно теоретическое обоснование. Установлено, что положительный эффект на ЭД может оказывать применение антиоксидантов, в частности витаминов С и Е.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что дисфункция эндотелиоцитов играет ведущую роль в нарушениях сосудистого тонуса и развитии атеросклеротических поражений артерий у пациентов с СД 2 типа. В связи с этим коррекция функции эндотелия становится целью терапии и профилактики СД и его осложнений. Цель терапии при ЭД — устранение вазоконстрикции и повышение доступности NO в стенке сосудов. Основной задачей является улучшение доступности эндогенного NO благодаря стимуляции NO-синтазы или ингибированию распада. Идет активный поиск оптимальных схем коррекции эндотелиальной функции, и можно рассчитывать, что уже в ближайшем будущем степень ЭД будет учитываться при подборе адекватной терапии СД 2 типа и его сосудистых осложнений.

До недавнего времени отдельного класса эндотелиопротекторных препаратов не существовало, в качестве средств, способных корригировать ЭД, рассматривали лекарственные препараты других классов, обладающие подобными плейотропными эффектами: нитраты, статины, ингибиторы АПФ и ингибиторы рецепторов А II, диуретики (в частности индапамид), блокаторы кальциевых каналов.

Следует отметить, что система синтеза и высвобождения NO эндотелием обладает значительными резервными возможностями, однако потребность в постоянном стимулировании его синтеза приводит к истощению субстрата NO — L-аргинина, восполнить который призван новый класс эндотелиопротекторов — донаторов NO.

В 2009 году V. Bai и соавт. представили результаты метаанализа 13 рандомизированных исследований, выполненных в целях изучения эффекта перорального приема L-аргинина на функциональное состояние эндотелия. Метаанализ показал, что пероральный прием L-аргинина даже короткими курсами улучшает функцию эндотелия по сравнению с показателем при приеме плацебо.

Первым препаратом L-аргинина, появившимся на украинском фармацевтическом рынке Украины, был Тивортин®. Он успешно применяется в отечественной клинической практике в течение нескольких лет и подтвердил свою эффективность в ряде клинических исследований. Начинать лечение обычно рекомендуется с раствора Тивортина внутривенно капельно, особенно при острых состояниях и выраженной декомпенсации, с дальнейшим переходом на пероральный прием препарата Тивортин® аспаратат.

Большой практический интерес представляет комплексное лечение ЭД при СД, когда сахароснижающая терапия будет сочетаться с применением других препаратов-корректоров нарушений функций эндотелия и нефармакологическими методами улучшения эндотелиальной функции. Будущее за превентивными мерами, которые оказывают опосредованное позитивное влияние на эндотелиальную функцию.

Список литературы находится в редакции.



Диабетология в мире и в Украине: что достигнуто, что впереди?

По итогам VII Научно-практической конференции
«Актуальные вопросы современной диабетологии», 17-19 марта 2016 года, г. Киев

В начале весны в г. Киеве проходила традиционная диабетологическая конференция с международным участием, объединившая ведущих украинских и мировых экспертов в области эндокринологии и смежных дисциплин и практикующих врачей из разных уголков Украины. На мероприятии были всесторонне рассмотрены вопросы диагностики, лечения и профилактики сахарного диабета (СД) и его осложнений. Участникам конференции, как и в прошлые годы, была предоставлена возможность не только прослушать интересные лекции, но и принять участие в практических занятиях и разборах клинических случаев, задать вопросы экспертам и поделиться собственным опытом с коллегами.

Один из организаторов форума, президент Украинской диабетологической ассоциации (УДА), член-корреспондент НАМН Украины, главный внештатный специалист МЗ Украины по эндокринологии, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский выступил с ключевым докладом «Диабетология-2016: что достигнуто, что впереди?», в котором представил свежие эпидемиологические данные и результаты последних крупных клинических исследований, рассказал о новых рекомендациях, инновационных технологиях и сахароснижающих препаратах.



Профессор напомнил, что в конце прошлого года Международная диабетическая федерация (IDF) опубликовала новое, 7-е по счету, издание Диабетического атласа, в котором собраны и обобщены актуальные данные по эпидемиологии СД и его осложнений. По оценкам экспертов IDF, в 2015 г. в мире насчитывалось 415 млн больных СД, а к 2040 г. ожидается увеличение их количества до 642 млн человек. И это оптимистичный прогноз, поскольку в последнее десятилетие рост заболеваемости диабетом существенно опережал прогнозы экспертов. Так, например, еще 10 лет назад предполагалось, что к 2025 г. число лиц с СД составит 330 млн, но уже в 2011 г. этот показатель превысил 360 млн человек. К сожалению, практически половина лиц с СД в мире еще не знают о том, что они больны, а значит, не получают лечение и подвергаются огромному риску развития диабетических осложнений, которые на определенном этапе развития становятся необратимыми.

С ростом заболеваемости СД увеличивается и смертность, связанная с данной патологией. Каждые шесть секунд в мире добавляется два новых случая диабета и один человек умирает от его осложнений. Подсчитано, что от СД и его осложнений погибает больше людей (около 5 млн ежегодно), чем от СПИДа, малярии и туберкулеза вместе взятых. Поэтому всегда следует помнить о том, что СД — очень распространенное, серьезное и угрожающее жизни заболевание, которое всемирно известный диабетолог, профессор Эндрю Болтон заслуженно называет «раком XXI столетия».

Вопреки существующему мифу увеличение уровня заболеваемости СД отмечается не только и не столько в развитых странах, сколько в странах со средним и низким уровнем экономического развития, в которых сегодня проживают примерно 3/4 больных диабетом. В этих странах многие пациенты не имеют доступа к современным методам лечения СД и его осложнений, поэтому данная проблема имеет серьезный социальный аспект.

Наконец, в связи с тем что СД заболевают в основном лица трудоспособного возраста (40-59 лет), он является не только медицинской и социальной, но и огромной экономической проблемой. Сегодня, по оценкам экспертов IDF, примерно 12% от всех расходов на здравоохранение приходится на диабет, что составляет более 670 млрд долларов США в год.

Из наиболее масштабных клинических испытаний, завершившихся в последнее время, профессор Б.Н. Маньковский в первую очередь отметил исследования по оценке кардиоваскулярной безопасности

новых сахароснижающих лекарственных средств — TECOS (с ситаглиптином), ELIXA (с ликсисенатидом) и EMPA-REG OUTCOME (с эмпаглифлозином).

Докладчик напомнил, 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 лекарственных средств на кардиоваскулярные исходы. Такое решение FDA было продиктовано неблагоприятным сердечно-сосудистым профилем безопасности розиглитазона, который был замечен уже после широкого внедрения препарата в клиническую практику.

В исследованиях TECOS и ELIXA была подтверждена сердечно-сосудистая безопасность ситаглиптина и ликсисенатида у пациентов с СД 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. Более того, в отличие от другого представителя класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) — саксаглиптина — ситаглиптин в исследовании TECOS не способствовал повышению риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, то есть была показана полная сердечно-сосудистая безопасность данного препарата.



На фоне предыдущих клинических испытаний совершенно неожиданными оказались результаты исследования EMPA-REG OUTCOME, в котором представитель нового класса сахароснижающих препаратов, ингибиторов натрий-глюкозных ко-транспортёров 2 типа (SGLT2) эмпаглифлозин продемонстрировал существенное снижение уровня общей (на 32%) и сердечно-сосудистой (на 38%) смертности у пациентов с СД 2 типа по сравнению с плацебо. Представление этих результатов на прошлогоднем европейском конгрессе вызвало шквал аплодисментов в зале. Механизмы кардиопротективного эффекта эмпаглифлозина до конца не понятны и продолжают активно обсуждаться. Сегодня можно говорить о том, что это не стало результатом небольшого уменьшения веса или снижения артериального давления в группе эмпаглифлозина. Одна из гипотез предполагает положительное влияние препарата на функцию миокарда за счет осмотического диуреза. В то же время другие эксперты говорят о наличии у данного препарата неизвестных до сих пор плеiotропных эффектов. Пока неясно, является ли полученный эффект снижения уровня кардиоваскулярной смертности классовым или характерным только для эмпаглифлозина. Предварительные данные позволяют предположить наличие кардиопротективного эффекта у дапаглифлозина, однако окончательно ответить на этот вопрос можно будет не ранее, чем через пару лет, когда завершатся крупные исследования с канаглифлозином (CANVAS) и дапаглифлозином (DECLARE-TIMI 58).

Хорошие новости на этом не заканчиваются. Совсем недавно были анонсированы результаты еще



одного подобного исследования — LEADER, в котором, по предварительным данным, агонист глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутид также показал не только сердечно-сосудистую безопасность, но и способность достоверно снижать уровень кардиоваскулярного риска.

Из клинических рекомендаций наибольшее внимание диабетологов и врачей смежных специальностей привлекли опубликованный в 2015 г. консенсус Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) и Американской диабетической ассоциации (ADA) и новые рекомендации ADA, которые обновляются ежегодно. Из наиболее заметных изменений в данных руководства докладчик отметил: назначение статинов и выбор их дозы на основании профиля сердечно-сосудистого риска, а не показателей липидного профиля крови; ослабление показаний к проведению бариатрического вмешательства (с ИМТ >40 кг/м² до ИМТ >35 кг/м² при наличии осложнений); повышение целевого уровня артериального давления (АД) с 130/80 мм рт. ст. до 140/90 мм рт. ст., то есть до более реалистичных и в то же время эффективных с точки зрения сердечно-сосудистой профилактики показателей.

Что касается инновационных технологий лечения СД и новых препаратов, то в центре внимания за последний год были новые препараты инсулина (инсулин деглюдек, новый концентрированный инсулин гларгин 300 МЕ/мл, пероральные и ингаляционные инсулины); новые инсулиновые помпы, которые прекращают подачу инсулина при развитии гипогликемии (так называемые смарт-помпы); новые фиксированные комбинации, как пероральные, так и парентеральные; лекарственные формы сахароснижающих средств замедленного высвобождения для применения один раз в неделю, месяц или даже реже; инновационные препараты для лечения диабетической ретинопатии и макулярного отека и т.д.

В это же время в нашей стране осуществляется внедрение рецептурной системы обеспечения больных СД инсулинами, что является очень важным этапом на пути к повышению качества оказания помощи больным СД. Такая система применяется практически во всех развитых странах мира и подразумевает бесплатное предоставление инсулина пациентам в аптеках в соответствии с выписанным рецептом с последующим возмещением стоимости выданных препаратов аптекам из государственного бюджета. Абсолютно все пациенты будут иметь возможность бесплатно получать препараты генно-инженерного человеческого инсулина во флаконах, а определенные категории больных (дети, беременные, лица с низкой остротой зрения и т.д.) — генно-инженерный инсулин в картриджах и шприц-ручки к нему и/или аналоги инсулина. При желании пациенты без необходимых показаний смогут получать инсулин другого вида или в другой лекарственной форме с частичной компенсацией.

Заведующий кафедрой терапии и нефрологии, проректор по научной работе Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Александр Викторович Бильченко рассказал об актуальности, современной классификации, подходах к диагностике и лечению диабетической болезни почек (ДБП).



Профессор отметил, что не только диабетическая нефропатия является вариантом поражения почек при СД. На фоне диабета может развиваться ишемическая нефропатия (атеросклеротический стеноз почечной артерии, холестериновый микроэмболизм), инфекции мочевыделительной системы, гломерулонефрит, функциональная хроническая почечная недостаточность, парез

детрузора и обструкция. Диагноз диабетической нефропатии можно поставить на основании наличия характерных морфологических изменений, выявляемых при биопсии (гломерулосклероз, мешки Вильсона), а более приемлемым в рутинной клинической практике считается диагноз ДБП.

ДБП является достаточно частым осложнением СД. Согласно данным гонконгского регистра за 7 лет наблюдения за пациентами с СД 2 типа частота развития ДБП составила 19%, что в 2 раза выше по сравнению с возникновением ишемической болезни сердца. По данным различных исследований, ДБП выявляют у 20-40% больных СД в среднем через 10-15 лет адекватной терапии, а при неудовлетворительной компенсации заболевания данный показатель еще выше. В настоящее время ДБП является основной причиной развития терминальных стадий хронической болезни почек и необходимости проведения гемодиализа. Кроме того, наличие ДБП в 3,5-4 раза повышает риск неблагоприятных кардиоваскулярных исходов, причем этот риск линейно коррелирует с уровнем альбуминурии.

Скрининг на наличие ДБП должен быть проведен непосредственно после установления диагноза СД 2 типа и через 5 лет после выявления СД 1 типа. В дальнейшем обследование следует проводить раз в год при СД 1 и 2 типа. Скрининг включает определение уровня альбуминурии и оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Сегодня в клинической практике отсутствуют прямые методы измерения СКФ, поэтому этот показатель рассчитывается на основании изменения уровня эндогенных биомаркеров. Согласно современным рекомендациям в зависимости от полученного показателя определяют категорию СКФ:

G1 – нормальная или высокая – СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²;

G2 – незначительно снижена – СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м²;

G3a – незначительно/умеренно снижена – СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м²;

G3b – умеренно/значительно снижена – СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м²;

G4 – значительно снижена – СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²;

G5 – почечная недостаточность – < 15 мл/мин/1,73 м².

Что касается оценки альбуминурии, то согласно современной классификации термин «микроальбуминурия» в настоящее время уже не используют. Эксперты в области нефрологии выделяют три степени альбуминурии:

A1 – мягкая (< 30 мг/г);

A2 – умеренная (30-300 мг/г);

A3 – выраженная (> 300 мг/г).

При снижении СКФ и наличии альбуминурии пациенту с СД необходимо поставить диагноз ДБП. В диагнозе рекомендуется указывать все три характеристики: этиологию, категорию СКФ и степень альбуминурии. Это дает возможность адекватно оценить состояние больного и прогноз, который может существенно отличаться в зависимости от категории расчетной СКФ и альбуминурии. Так, например, у больных с одинаковой категорией альбуминурии A1, но с разной СКФ, прогноз может быть благоприятным (категория G1 или G2) либо неблагоприятным (G4 или G5). Соответственно, будет отличаться и тактика ведения пациентов. При снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и отсутствии альбуминурии необходимо обязательно исключить другие заболевания почек. Профессор подчеркнул, что не всегда поражение почек у больных СД обусловлено именно диабетом. Оценку СКФ и альбуминурии при наличии ДБП следует проводить каждые 6 мес, чтобы оценить прогрессирование поражения почек.

Основным условием эффективной профилактики и лечения ДБП традиционно считается хороший гликемический контроль. По данным рандомизированных клинических исследований, интенсивный контроль гликемии с достижением нормогликемии замедляет появление или прогрессирование альбуминурии у больных с СД 2 типа. В то же время на скорость снижения СКФ жесткий контроль гликемии, увы, не оказывает существенного влияния.

Докладчик обратил внимание врачей на то, что по мере прогрессирования ДБП сокращается период жизни эритроцитов, что способствует снижению корректности показателей гликозилированного

гемоглобина и увеличению роли самоконтроля гликемии пациентами. Считается, что целевой уровень гликозилированного гемоглобина при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² не должен превышать 8%.

Кроме того, у пациентов с ДБП существенно возрастает риск развития гипогликемических состояний. При этом тяжелая гипогликемия и ДБП взаимно потенцируют друг друга в отношении повышения риска смерти у больных с СД 2 типа.

Также снижение СКФ приводит к изменению метаболизма многих сахароснижающих препаратов, что требует коррекции дозы или даже их отмены и повышает риск нежелательных явлений. Например, согласно рекомендациям Американского общества клинических эндокринологов метформин противопоказан при снижении СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² из-за возможного риска развития лактоацидоза, хотя многие эксперты считают возможным прием этого препарата при СКФ от 45 до 30 мл/мин/1,73 м², но с уменьшением дозы вдвое (по 500 мг 2 раза в сутки). В любом случае при снижении СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² использовать метформин запрещается. Риск развития гипогликемии у пациентов с ДБП на фоне приема препаратов сульфонилмочевины возрастает вдвое. Более безопасным в данной клинической ситуации считается использование таких препаратов этого класса, как глипизид и гликлазид, которые не требуют коррекции дозы. При использовании глитазонов отмечаются такие побочные эффекты, как увеличение массы тела, задержка жидкости, анемия, рефрактерная гипертензия, переломы, что также ограничивает их применение. Также не рекомендованы агонисты ГПП-1 и ингибиторы SGLT2. Потенциальные преимущества у пациентов с ДБП имеют ингибиторы ДПП-4. В настоящее время данные по безопасности и эффективности при ДБП существуют только для ситаглиптина.

При наличии поражения почек изменяются и подходы к антигипертензивной терапии. Нефрологи рекомендуют у взрослых пациентов с ДБП более жесткий контроль АД. Начинать медикаментозную антигипертензивную терапию следует при экскреции альбумина > 24 мг/сут, систолическом АД > 130 мм рт. ст. либо диастолическом давлении > 80 мм рт. ст. Антигипертензивную терапию у пациентов с ДБП следует начинать с ингибиторов АПФ либо блокаторов рецепторов к ангиотензину.

По мере снижения СКФ ухудшается эффективность терапии статинами, что требует коррекции их дозы (за исключением аторвастатина). У пациентов, которые находятся на гемодиализе, статины часто вовсе перестают «работать». Таким больным показано назначение комбинации симвастатин+эзетимиб. Данная комбинация рекомендована как альтернатива высоким дозам статинов, особенно при их плохой переносимости.

Один из наиболее известных украинских ученых в области фундаментальной эндокринологии, заведующая отделом экспериментальной эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор **Виктория Витальевна Полторацкая** рассказала о клинических преимуществах базального инсулина нового поколения.



В физиологических условиях профиль инсулинемии выглядит следующим образом: на фоне практически неизменной базальной секреции отмечаются выбросы инсулина в ответ на прием пищи и повышение уровня глюкозы в крови. Известно, что базальная секреция инсулина обеспечивает стимуляцию образования эндотелием сосудов оксида азота (NO), способствуя снижению эффектов липотоксичности, обусловленных относительным дефицитом NO. Кроме того, базальная секреция обеспечивает повышение инсулинзависимого поглощения глюкозы корой головного мозга. Заместительная инсулиноterapia при СД должна быть максимально приближена к физиологическому профилю инсулинемии, при этом имитацию базальной секреции обычно обеспечивают инсулины длительного действия.

Профессор отметила, что инсулиноterapia ассоциируется с повышенным риском гипогликемии, что снижает приверженность пациентов к лечению. Благодаря разработке аналогов инсулина



продленного действия безопасность инсулинотерапии существенно возросла. Данные препараты после подкожного введения обеспечивают равномерное поступление инсулина из депо, что достаточно имитирует базальную секрецию инсулина поджелудочной железой в физиологических условиях (0,5-1 ЕД инсулина в час), без выраженных пиков. В течение суток продолжается действие инсулина гларгин (22-27 ч) и инсулина детемир (12-23 ч), однако профили действия этих препаратов все же имеют небольшие плавные пики. В идеале уровень инсулина в крови при применении базальных инсулинов должен характеризоваться как можно более низким соотношением между пиковым и минимальным значением. Для этого необходимо, чтобы скорость абсорбции инсулина в системную циркуляцию из депо равнялась темпу его поглощения тканями-мишенями на протяжении всего 24-часового периода. С этой целью был создан новый препарат инсулина – гларгин в более высокой концентрации – 300 МЕ/мл (Тожео).

В основе пролонгированного действия гларгина 300 МЕ/мл лежит тот же принцип, что и у обычного инсулина гларгин (pH-зависимое образование микропреципитатов). Однако двукратное уменьшение поверхности подкожного депо за счет увеличения концентрации и, соответственно, сокращения объема вводимого препарата приводит к замедлению абсорбции в циркуляцию. Это обеспечивает еще более плавный и пролонгированный профиль действия в сравнении с инсулином гларгин в стандартной концентрации 100 МЕ/мл с соответствующим снижением риска гипогликемических состояний.

Заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов МЗ Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Владимир Иванович Паньків напомнил о возможностях современных ингибиторов α -глюкозидазы в лечении СД 2 типа и предиабета.



Как известно, α -глюкозидаза является кишечным ферментом, обеспечивающим расщепление ди-, олиго- и полисахаридов на моносахариды с последующим их всасыванием в тонком кишечнике. Ингибиторы α -глюкозидазы конкурентно и дозозависимо блокируют данный фермент и при использовании непосредственно перед приемом пищи препятствуют проникновению моносахаридов в кровоток в течение 1-2 ч. Это предупреждает высокие пики гипергликемии и развитие ранней фазы гиперинсулинемии.

Широкое внедрение в клиническую практику ингибиторов α -глюкозидазы (акарбоза, миглитол) длительное время было ограничено относительно скромным сахароснижающим эффектом и выраженными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловливающими низкую приверженность пациентов к лечению. Однако выход на фармацевтический рынок нового препарата воглибоз способен существенно изменить сложившуюся ситуацию. Данное лекарственное средство вызывает в 15 раз меньше побочных эффектов по сравнению с акарбозой и способно дополнительно снижать уровень HbA_{1c} на 1-2% (N. Saton et al., 2006).

По мнению профессора, этот препарат открывает новые возможности не только в лечении СД 2 типа (как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии), но и СД 1 типа в комбинации с инсулином, профилактике СД 2 типа у лиц с нарушением толерантности к глюкозе.

Продолжение на стр. 22

Діабетологія в мирі і в Україні: що досягнуто, що впереду?

Продолжение. Начало на стр. 20

Доцент кафедри діабетології Національної медичної академії послідиального освіти імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Ірина Николаевна Кондраккая представила дані про вплив метформи на тривале вивільнення на рівень апоптозу у пацієнтів з СД 2 типу.



Она отметила, что апоптоз представляет собой регулируемый процесс гибели клеток, который необходим для нормального функционирования, поддержания гомеостаза и удаления поврежденных или генетически опасных клеток. В последние годы получены новые данные о роли апоптоза в инициации и прогрессировании острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта, нейродегенеративных заболеваний, хронических гепатитов, цирроза печени, а также СД.

Целью проведенной докладчицей и ее коллегами работы было изучить влияние метформи на длительное высвобождение на уровень апоптоза у пациентов с СД 2 типа. Исследование уровня апоптоза проводили анексиновым методом на проточном цитометре. В исследование были включены 26 пациентов с СД 2 типа, из них 21 больной получал монотерапию метформином длительного высвобождения и 5 — комбинированную терапию с препаратами сульфонилмочевины. Было показано, что лечение метформином длительного высвобождения способствовало снижению показателей спонтанного апоптоза, хорошо переносилось пациентами и не оказывало негативного влияния на функциональные показатели печени и почек.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Харьковского национального медицинского университета Елена Леонидовна Товажинская представила интересный клинический случай с необычной манифестацией СД 1 типа.



Пациент С., 34 года, заболел 3 нед назад, когда после ужина остро появилось психомоторное возбуждение. Поскольку накануне пациент употреблял пиво, то врач бригады скорой помощи расценил состояние пациента как острую интоксикацию, и больной был госпитализирован в токсикологическое отделение городской больницы. Лабораторные исследования, проведенные в отделении, обнаружили уровень глюкозы

крови 32 ммоль/л, что было расценено как стрессовая гипергликемия. Были назначены дезинтоксикационная терапия и инсулин внутривенно.

В последующие дни у пациента периодически отмечались подъемы уровня глюкозы крови до 24–30 ммоль/л, в связи с чем ему внутривенно вводили инсулин. После инъекций инсулина гликемия снижалась до 6,3–6,8 ммоль/л. Спустя неделю при осмотре невропатологом был поставлен диагноз «токсическая энцефалопатия». При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга определялся очаг пониженной плотности в дорсальных отделах варолиева моста. Через несколько дней на фоне прежних жалоб появились двоение в глазах и сходящееся косоглазие за счет левого глаза. Была диагностирована краниальная нейропатия левого отводящего нерва. В дальнейшем у пациента выявили симптомы периферической нейропатии. И только через 3 нед от начала заболевания пациент был осмотрен эндокринологом.

Окончательный диагноз: Сахарный диабет 1 типа, средней тяжести, стадия декомпенсации. Диабетическая дистальная симметричная сенсорная полинейропатия с поражением мелких волокон, болевая форма. Диабетическая нейропатия левого отводящего нерва.

Таким образом, у данного пациента СД 1 типа манифестировал появлением неврологической симптоматики. К сожалению, пациент не был своевременно осмотрен эндокринологом, несмотря на частые эпизоды гипергликемии с повышением уровня глюкозы крови до 20–30 ммоль/л.

Старший научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, кандидат медицинских наук Ярослав Михайлович Лугай представил взгляд на проблему гипогликемии с точки зрения кардиолога.



Предполагается, что большинство смертей при гипогликемии связаны с фатальной аритмией. Известно, что гипогликемия сопровождается активацией симпатoadренальной системы, что приводит к повышению концентрации внутриклеточного кальция, снижению уровня калия, увеличению интервала QT. Описываемые изменения и создают предпосылки для развития опасных желудочковых нарушений ритма.

Кроме того, развитие спонтанной или ятрогенной гипогликемии ухудшает прогноз у пациентов с острым

инфарктом миокарда, что требует обязательной коррекции показателей гликемии у данной категории больных. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) целью контроля гликемии в острой фазе инфаркта миокарда является поддержание уровня глюкозы крови ниже 11 ммоль/л, но избегая его снижения <5 ммоль/л. При этом допускается проведение инфузии инсулина до тех пор, пока можно избежать гипогликемии.

Руководитель отдела клинической диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко» НАМН Украины, доктор медицинских наук Любовь Константиновна Соколова рассмотрела проблему гипогликемии с точки зрения эндокринолога.



Докладчица отметила, что гипогликемии представляют серьезную проблему на пути достижения адекватного контроля гликемии. Доказано, что у пациентов с СД 2 типа, сообщающих о перенесенной средней или тяжелой гипогликемии, приверженность к лечению стремительно снижается. Кроме того, гипогликемия оказывает негативное влияние

на качество жизни пациентов с СД 2 типа.

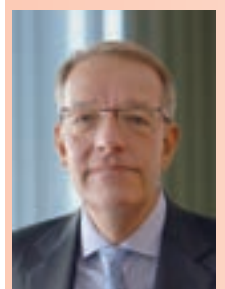
Риск развития гипогликемии повышается по мере интенсификации сахароснижающего лечения. Согласно данным Wright и соавт. (2006) при монотерапии метформином частота возникновения гипогликемии составляет 1,7% в год, а при добавлении препаратов сульфонилмочевины этот показатель возрастает до 7,9% в год. Еще выше риск гипогликемии у пациентов с СД 2 типа, получающих базальный инсулин в виде монотерапии (21,2% в год) и инсулинотерапию по базально-болюсной схеме (32,6% в год). Поэтому при выборе двойной сахароснижающей терапии предпочтение рекомендуется отдавать группам сахароснижающих препаратов с минимальным риском гипогликемии (агонисты ГПП-1, ингибиторы SGLT2, ингибиторы ДПП-4).

Значимым фактором риска развития гипогликемии является почечная недостаточность. Снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² является независимым предиктором развития эпизодов тяжелой гипогликемии у больных СД. У таких пациентов сахароснижающую терапию следует проводить с особой осторожностью.



Коментарій організатора конференції

По завершенні конференції ми попросили професора Б.Н. Маньковського поділитися своїми враженнями про проведений заход і коротко розповісти про інші доповіді та майстер-класи:



— Українська діабетологічна асоціація щорічно проводить освітні заходи для лікарів — спільно з EASD або самостійно. Освітній курс EASD проходив у минулому році, а в цьому, відповідно, — науково-практична конференція УДА. Хочу підкреслити: складаючи програму конференції, ми дотримуємося такого ж формату, за яким проводиться курс EASD, — поєднання лекцій, практичних занять та майстер-класів. По відгукам лікарів, саме такий інтерактивний формат дає найкращий результат.

В цьому році для участі в конференції було зареєстровано приблизно 350 українських лікарів різних спеціальностей.

Слід визнати, що це достатньо велика кількість, враховуючи таку вузьку тематичну спрямованість заходу.

З огляду на те, що СД — це захворювання, яке небезпечно насамперед своїми хронічними ускладненнями з боку багатьох органів і систем, наша конференція носить мультидисциплінарний характер, то бачити лекції і провести практичні заняття ми запрошуємо не тільки ендокринологів, але й офтальмологів, хірургів, неврологів, кардіологів і др.

В цьому році великий інтерес у учасників викликав доповідь Івана Михайловича Тодурова, який розповів про можливості баріатричної хірургії в лікуванні СД 2 типу. Цей метод забезпечує швидке зниження маси тіла у осіб з важким і морбідним ожирінням, що, в свою чергу, покращує контроль гликемії в разі СД 2 типу. Професор І.М. Тодуров представив власний досвід лікування таких пацієнтів, продемонструвавши значне зниження показників гликемії у більшості хворих, в тому числі тривалої ремісії і навіть одужання від СД 2 типу.

В доповідях офтальмологів — професорів Володимира Александровича Науменко і Оксани Петрівни Витовської — був представлений принципово новий підхід

до лікування пацієнтів з діабетичним макулярним набряком з використанням інгібіторів ендотеліальних факторів росту. Препарати цієї групи дозволяють не тільки зупинити патологічний процес, але й повернути його вспять.

Доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан провів цікавий майстер-клас по діагностиці і лікуванні депресії у хворих на СД. Як відомо, це психічне розлад часто зустрічається у пацієнтів з діабетом і вважається важливим фактором погіршення гликемічного контролю. Тому для ендокринологів дуже важливо вміти своєчасно виявляти це стан, коректувати його або направляти хворих до спеціалістів.

Важливою особливістю конференції УДА є її міжнародний характер. В цьому році в заході брали участь п'ять іноземних лекторів. Ведучий експерт в області діабетичної хвороби нирок, професор Паола Фіоретто (Італія) розповіла про можливості нової групи сахароснижуючих препаратів — блокаторів реабсорбції глюкози в ниркових каналцях. Професор Ендрю Кренц з Великобританії освітлював сучасні підходи до лікування СД 2 типу. Наш постійний гість Володимир Петренко (Литва) розповів про еволюцію і сучасний стан самоконтролю СД в ЕС і Литві. Учасники конференції вражали різноманітні зміни, які відбулися в системі надання допомоги хворим на СД в його країні з часу здобуття незалежності.

Гість з Венгрії, тренер міжнародних шкіл помпової терапії діабета, доктор Гезо Косич виступив з лекцією і провів практичне заняття по використанню інсулінових помп у пацієнтів з СД 1 і 2 типу. Традиційний майстер-клас по синдрому діабетичної стопи провели наш постійний гість Карен Шара (Словенія) і Светлана Болгарская.

В цілому мені сподобалося, що конференція вийшла не тільки наповненою інформацією, але й насиченою живим спілкуванням. Організаційний комітет сподівається, що вона була корисною для всіх учасників, і буде рада бачити всіх знову в наступному році.

Підготував Вячеслав Килимчук

Лечение больных СД 2 типа в Украине: препятствия на пути к достижению контроля и возможности их преодоления

Сахарный диабет (СД) 2 типа является серьезным хроническим и неуклонно прогрессирующим заболеванием.

Несмотря на то что его патогенез хорошо изучен, а в арсенале врачей имеется достаточно внушительный перечень сахароснижающих препаратов, большинство пациентов так и не достигают целевых показателей контроля диабета. О причинах неудовлетворительных результатов терапии и возможностях эффективного лечения СД 2 типа в современных украинских реалиях мы попросили рассказать доцента кафедры диabetологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, кандидата медицинских наук Ирину Николаевну Кондракову, доклад которой был посвящен этой проблеме и привлек наше внимание на конференции «Актуальные вопросы современной диabetологии» (17-19 марта, г. Киев).

Ирина Николаевна, сколько больных СД 2 типа сегодня зарегистрировано в Украине?

— Согласно данным официальной статистики в Украине зарегистрировано примерно 1 млн 137 тыс. больных СД 2 типа, однако этот показатель, по-видимому, существенно занижен в связи с гиподиагностикой заболевания. В целом в нашей стране диабетом болеет около 3% населения, тогда как по данным всемирной статистики данный показатель достигает 8%.

Наибольшее количество случаев СД 2 типа зафиксировано в г. Киеве (90 тыс.), Днепропетровской (90 тыс.), Харьковской (80,8 тыс.), Одесской (73 тыс.) областях. Впервые диагноз СД 2 типа в 2015 году был поставлен 90,4 тыс. пациентов. Наибольшее количество больных СД 2 типа в перерасчете на 100 тыс. населения выявили в Ивано-Франковской, Черновицкой и Житомирской области, что, вероятно, свидетельствует не о более высокой заболеваемости, а о лучшей диагностике.

Каков современный алгоритм лечения пациентов с СД 2 типа?

— Начинать лечение впервые выявленного СД 2 типа ранее рекомендовали с модификации образа жизни (умеренные физические нагрузки, диета), однако, учитывая несвоевременную диагностику данного заболевания, можно с большой долей вероятности утверждать, что эти мероприятия не позволят нормализовать показатели гликемии. В настоящее время ключевое место в лечении больных СД 2 типа, в том числе с впервые выявленным заболеванием, занимает медикаментозная терапия.

Согласно большинству международных и национальных рекомендаций препаратом первой линии в лечении СД 2 типа является метформин. Именно с него при отсутствии противопоказаний начинают лечение, добавляя по мере необходимости сахароснижающие средства других классов. Назначение метформина целесообразно на любой стадии заболевания, если по какой-либо иной причине помимо наличия противопоказаний он не применялся ранее. Метформин снижает продукцию глюкозы клетками печени за счет угнетения глюконеогенеза и гликолиза, улучшает чувствительность к инсулину периферических тканей, уменьшает всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте. Метформин наряду с производными сульфонилмочевины является одним из наиболее мощных сахароснижающих средств.

Но если целевой уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) не достигнут в течение трех месяцев монотерапии метформином (или другим препаратом в случае противопоказаний к назначению метформина), согласно положениям современных клинических руководств необходимо добавить еще один препарат. При этом в качестве препарата второй линии врач может выбрать любое из имеющихся сахароснижающих средств (включая инсулин) в зависимости от клинической ситуации, финансовых возможностей пациента и др. На практике в качестве терапии второй линии врачи наиболее часто назначают препараты сульфонилмочевины. Они характеризуются выраженным сахароснижающим действием и доступны для основной массы пациентов.

Если целевой уровень HbA_{1c} не достигнут в течение трех месяцев после назначения

двойной терапии, рекомендуется перейти на комбинацию трех препаратов. Если и она не дает должного эффекта, следует сочетать метформин с инъекционной терапией базальным инсулином в комбинации с прандиальным инсулином либо агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Насколько важно для пациента и врача регулярное определение уровня гликозилированного гемоглобина? Есть ли данные о том, как часто обследуются пациенты с СД 2 типа в Украине?

— Гликозилированный гемоглобин сегодня признан основным показателем, отражающим эффективность сахароснижающей терапии. Он является прогностически более важным, чем уровень гликемии натощак либо постприандиальной гликемии. В соответствии с национальными рекомендациями уровень HbA_{1c} следует определять не менее 2 раз в год. Однако согласно статистическим данным только 35% украинских пациентов с СД 2 типа определяют уровень HbA_{1c} хотя бы один раз в год. Их них только 27% пациентов достигают целевых показателей, в то время как 37% больных имеют показатель HbA_{1c} более 8%, то есть находятся в состоянии выраженной декомпенсации диабета.

В значительной мере сложившаяся ситуация объясняется социально-экономической ситуацией в стране и ограниченными финансовыми возможностями многих пациентов, поскольку в большинстве случаев данное исследование приходится проводить в частных лабораториях. Ситуация усугубляется еще и тем, что эндокринологи и врачи смежных специальностей часто назначают пациентам с СД 2 типа другие исследования, значимость которых сомнительна, но которые тем не менее требуют дополнительных затрат со стороны пациента. Например, определение уровня С-пептида или инсулина не имеет прогностической ценности, не оказывает никакого влияния на последующую тактику лечения. Поскольку инсулин образуется путем отщепления С-пептида от проинсулина в поджелудочной железе, они всегда образуются в сопоставимых количествах. То есть повышение уровня С-пептида свидетельствует о повышенном уровне инсулина, что вполне естественно при СД 2 типа.

Какими принципами должен руководствоваться врач при выборе сахароснижающих препаратов и схем лечения?

— Перед выбором схемы терапии и конкретных препаратов врач должен установить оптимальный целевой уровень HbA_{1c} для данного пациента. В зависимости от исходного и целевого показателя HbA_{1c} определяется режим лечения — монотерапия или комбинация препаратов. В ряде случаев при очень высоких исходных показателях гликемии целесообразно начинать лечение уже с комбинированной терапии. Разница между исходным и целевым уровнем HbA_{1c} определяет также выбор конкретных препаратов, так как они отличаются по своей сахароснижающей активности.

Важно также помнить, что сахароснижающая терапия должна быть не только эффективной, но и безопасной, непрерывной и доступной для пациента. Подход к лечению должен быть максимально индивидуализирован и учитывать не только сахароснижающую, но и необходимую сопутствующую терапию. Кроме того, следует

принимать во внимание и дополнительные цели терапии — насколько нужно снизить сердечно-сосудистый риск, контролировать массу тела и др.

Какой сахароснижающей терапии отдают предпочтение врачи в Украине?

— Согласно отчетам, представленным главными областными эндокринологами, 63% больных СД 2 типа получают пероральную сахароснижающую терапию. При этом около четверти пациентов при установленном диагнозе СД 2 типа получают только диетотерапию. Около 5% больных принимают пероральные сахароснижающие препараты в комбинации с инсулинотерапией, а 6% — монотерапию инсулином. То есть в общей сложности только 11% больных СД 2 типа в нашей стране получают инсулин, чего явно недостаточно. Согласно оценкам экспертов доля пациентов с СД 2 типа, которые нуждаются в инсулинотерапии, составляет около 30%.

К сожалению, на сегодняшний день мы не располагаем точными данными, какие именно пероральные сахароснижающие препараты получают пациенты с СД 2 типа в Украине, что связано с отсутствием полноценного реестра больных диабетом. Чтобы иметь представление, каким группам сахароснижающих препаратов сегодня



И.Н. Кондракця

отдают предпочтение наши врачи, в ближайшее время планируется проведение выборочного исследования по регионам Украины при поддержке компании Артериум.

На основании своих наблюдений я могу сделать вывод, что первое место по количеству назначений у пациентов с СД 2 типа занимает препарат первой линии — метформин. На втором месте стоят препараты сульфонилмочевины, механизм действия которых связан со стимуляцией секреции и высвобождения инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Грамотные эндокринологи отдают предпочтение препаратам сульфонилмочевины новых поколений, которые характеризуются меньшим риском развития гипогликемии и сердечно-сосудистых осложнений, а также однократным

Продолжение на стр. 24

МЕФАРМІЛ®

ЗМЕНШУЄ ГІПЕРГЛІКЕМІЮ,
НЕ ПРИЗВОДЯЧИ ДО РОЗВИТКУ ГІПОГЛІКЕМІЇ



Склад, діюча речовина: metformin hydrochloride. 1 таблетка містить метформину гідрохлориду в перерахуванні на 100% речовину 500 мг, 850 мг або 1000 мг; **допоміжні речовини:** **таблетки по 500 мг або 850 мг:** натрію крохмаль гідрат (тип А), повідон, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, склад плівкової оболонки — гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, тальк, титану діоксид (Е171), пропіленгліколь; **таблетки по 1000 мг:** повідон, магнію стеарат; склад плівкової оболонки — гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, поліетиленгліколь 400. **Показання.** Цукровий діабет II типу (інсуліннезалежний) при неефективності дієтої, особливо у вагітних, які страждають на ожиріння; — як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами або сумісно з інсуліном для лікування дорослих; — як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років. **Зниження ризику ускладнень.** діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу та надлишковою масою тіла, які застосовували метформін як препарат першої лінії після неефективної дієтої.

* Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація наведена в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мефармил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Обов'язково прочитайте повну інструкцію для медичного застосування препарату. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 20.04.2016 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Р.П. № 144/1401301/01; 144/1401301/02; 144/1401301/03 від 06.11.2014 до 06.11.2019

Лечение больных СД 2 типа в Украине: препятствия на пути к достижению контроля и возможности их преодоления

Продолжение. Начало на стр. 23

приемом в сутки. Таким примером является глимеиприд, который к тому же обладает полезными внепанкреатическими свойствами.

? Получается, что врачу стоит учитывать не только сахароснижающую активность и общий профиль безопасности, но и другие характеристики препаратов?

— Безусловно, так как это позволяет еще больше повысить эффективность и безопасность лечения. Многие препараты помимо своего основного действия обладают дополнительными (плейотропными) терапевтическими эффектами, хорошо известными врачам на примере статинов. Что касается сахароснижающих средств, то на сегодняшний день доказан ряд полезных плейотропных эффектов глимеиприда. Помимо стимулирующего действия на поджелудочную железу этот препарат способствует увеличению количества молекул транспортеров глюкозы на периферии, усиливая тем самым захват глюкозы клетками жировой и мышечной тканей.

Также известно, что глимеиприд способствует сохранению эффекта ишемического preconditionирования у пациентов с СД. Ишемическое preconditionирование является адаптивным феноменом, который развивается после нескольких коротких эпизодов ишемии миокарда и реперфузии и приводит к формированию повышенной устойчивости миокарда к повреждающему действию более затяжных эпизодов ишемии и реперфузии. У пациентов с СД этот феномен ослаблен, что повышает риск неблагоприятных исходов в случае кардиоваскулярных событий. Глимеиприд способствует восстановлению феномена ишемического preconditionирования. В клинической

практике это проявляется в виде уменьшения размеров очага инфаркта, улучшения сократительной функции сердечной мышцы, снижения частоты желудочковой аритмии на фоне ишемии, что повышает выживаемость пациентов с СД в случае инфаркта миокарда.

Совсем недавно ученые обнаружили способность глимеиприда повышать уровень адипонектина. Это один из защитных гормонов жировой ткани, низкая концентрация которого является независимым фактором риска развития СД 2 типа. Было показано, что глимеиприд увеличивает концентрацию адипонектина в крови у пациентов с СД.

Еще установлено, что глимеиприд выборочно ингибирует циклооксигеназу, снижая преобразование арахидоновой кислоты в тромбоксан A_2 , то есть оказывает анти-тромботическое действие. Кроме того, глимеиприд снижает перекисное окисление липидов, повышает продукцию оксида азота эндотелиоцитами. Все это обеспечивает антиагрегантное действие препарата, способствуя сокращению риска развития сосудистых осложнений у пациентов с диабетом.

? Какие основные проблемные моменты Вы бы отметили в терапии СД 2 типа и как можно улучшить контроль этого заболевания?

— На пути к достижению контроля СД стоит немало препятствий, поэтому мы и наблюдаем сегодня столь неблагоприятную ситуацию с контролем не только в Украине, но и во всем мире. В значительной степени она обусловлена безответственным или безразличным отношением самих пациентов к своему здоровью, что проявляется их нежеланием проходить обучение, изменять образ жизни (корректировать питание, увеличивать

физическую активность и др.), соблюдать рекомендации врача по медикаментозной терапии и т.д. Решение этой проблемы непростое и требует значительных усилий и времени. Прежде всего, для этого необходимы качественные программы обучения и психологической поддержки больных СД, организованные и финансируемые государством.

К сожалению, есть проблемы и со стороны врачей, в частности их клиническая инертность, проявляющаяся в несвоевременной коррекции и интенсификации сахароснижающей терапии. Например, в соответствии с современными рекомендациями второй или третий сахароснижающий препарат следует добавить уже в том случае, когда предшествующая терапия не обеспечила достижение целевых показателей HbA_{1c} через 3 мес. Однако в реальной практике пациенты длительное время (в течение нескольких месяцев и даже лет) продолжают получать моно- или неадекватную двойную сахароснижающую терапию при уровне HbA_{1c} , который превышает индивидуальный целевой показатель. Так, по данным недавно завершившегося исследования S.E. Inzucchi и соавт. (2015), пациенты продолжают получать монотерапию при декомпенсации диабета (уровень $HbA_{1c} > 8\%$) в среднем в течение 1,6 года до назначения второго сахароснижающего препарата и 6,9 года до назначения третьего либо перехода на инсулинотерапию, если пациент уже принимает два сахароснижающих средства.

В сложившейся неблагоприятной социально-экономической ситуации в нашей стране большое значение для украинских пациентов имеет стоимость терапии. Поскольку государство не обеспечивает большинство больных СД 2 типа пероральными сахароснижающими препаратами, их приобретение ложится на плечи пациентов.

от производителя. Существует огромное количество генериков, многие из которых не уступают по эффективности и безопасности оригинальному препарату. Судить о том, насколько генерик соответствует оригинальному лекарственному средству, позволяет определяемый экспериментально показатель биоэквивалентности. Основные критерии биоэквивалентности — степень и скорость всасывания лекарства, время достижения максимальной концентрации в крови и ее значение, характер распределения препарата в тканях и жидкостях организма, скорость выведения препарата.

Качественные генерики сахароснижающих средств зарегистрированы и в Украине. К таким препаратам можно отнести отечественный генерик глимеиприда Димарил. Препарат доказал биоэквивалентность оригинальному глимеиприду в соответствующих исследованиях, проведенных на базе Государственного экспертного центра МЗ Украины (г. Харьков). Изменение концентрации глимеиприда в крови после приема препарата Димарил здоровыми добровольцами практически полностью соответствовало таковому при использовании оригинального препарата (рис.).

Конечно, генерический препарат не может быть лучше оригинального, однако на практике врачи отмечают, что генерический препарат дает более заметный результат. В действительности такая ситуация обусловлена не более высокой эффективностью генерика, а ограниченными финансовыми возможностями пациента, о чем я уже говорила ранее. Стараясь сократить расходы, пациент делит таблетку пополам, пропускает один из приемов, принимает препарат через день и т.д. Образно говоря, упаковку препарата пациент принимает не месяц, а «растягивает» ее на два месяца, что позволяет вдвое уменьшить стоимость терапии. Неудивительно, что при таком подходе происходит нарушение компенсации заболевания. Еще хуже ситуация, когда больной вообще перестает принимать сахароснижающую терапию и не ставит при этом в известность врача, стесняясь говорить о своих финансовых трудностях. В последнее

ДИМАРИЛ®

(ГЛИМЕПИРИД)

Належний метаболічний контроль упродовж 24 годин*

Р.П. №UA/14726/01/01-1/UA/14726/01/02-1/UA/14726/01/03-1/UA/14726/01/04-1/UA/14726/01/05-1/UA/14726/01/06-1/UA/14726/01/07-1/UA/14726/01/08-1/UA/14726/01/09-1/UA/14726/01/10-1/UA/14726/01/11-1/UA/14726/01/12-1/UA/14726/01/13-1/UA/14726/01/14-1/UA/14726/01/15-1/UA/14726/01/16-1/UA/14726/01/17-1/UA/14726/01/18-1/UA/14726/01/19-1/UA/14726/01/20-1/UA/14726/01/21-1/UA/14726/01/22-1/UA/14726/01/23-1/UA/14726/01/24-1/UA/14726/01/25-1/UA/14726/01/26-1/UA/14726/01/27-1/UA/14726/01/28-1/UA/14726/01/29-1/UA/14726/01/30-1/UA/14726/01/31-1/UA/14726/01/32-1/UA/14726/01/33-1/UA/14726/01/34-1/UA/14726/01/35-1/UA/14726/01/36-1/UA/14726/01/37-1/UA/14726/01/38-1/UA/14726/01/39-1/UA/14726/01/40-1/UA/14726/01/41-1/UA/14726/01/42-1/UA/14726/01/43-1/UA/14726/01/44-1/UA/14726/01/45-1/UA/14726/01/46-1/UA/14726/01/47-1/UA/14726/01/48-1/UA/14726/01/49-1/UA/14726/01/50-1/UA/14726/01/51-1/UA/14726/01/52-1/UA/14726/01/53-1/UA/14726/01/54-1/UA/14726/01/55-1/UA/14726/01/56-1/UA/14726/01/57-1/UA/14726/01/58-1/UA/14726/01/59-1/UA/14726/01/60-1/UA/14726/01/61-1/UA/14726/01/62-1/UA/14726/01/63-1/UA/14726/01/64-1/UA/14726/01/65-1/UA/14726/01/66-1/UA/14726/01/67-1/UA/14726/01/68-1/UA/14726/01/69-1/UA/14726/01/70-1/UA/14726/01/71-1/UA/14726/01/72-1/UA/14726/01/73-1/UA/14726/01/74-1/UA/14726/01/75-1/UA/14726/01/76-1/UA/14726/01/77-1/UA/14726/01/78-1/UA/14726/01/79-1/UA/14726/01/80-1/UA/14726/01/81-1/UA/14726/01/82-1/UA/14726/01/83-1/UA/14726/01/84-1/UA/14726/01/85-1/UA/14726/01/86-1/UA/14726/01/87-1/UA/14726/01/88-1/UA/14726/01/89-1/UA/14726/01/90-1/UA/14726/01/91-1/UA/14726/01/92-1/UA/14726/01/93-1/UA/14726/01/94-1/UA/14726/01/95-1/UA/14726/01/96-1/UA/14726/01/97-1/UA/14726/01/98-1/UA/14726/01/99-1/UA/14726/01/100-1/UA/14726/01/101-1/UA/14726/01/102-1/UA/14726/01/103-1/UA/14726/01/104-1/UA/14726/01/105-1/UA/14726/01/106-1/UA/14726/01/107-1/UA/14726/01/108-1/UA/14726/01/109-1/UA/14726/01/110-1/UA/14726/01/111-1/UA/14726/01/112-1/UA/14726/01/113-1/UA/14726/01/114-1/UA/14726/01/115-1/UA/14726/01/116-1/UA/14726/01/117-1/UA/14726/01/118-1/UA/14726/01/119-1/UA/14726/01/120-1/UA/14726/01/121-1/UA/14726/01/122-1/UA/14726/01/123-1/UA/14726/01/124-1/UA/14726/01/125-1/UA/14726/01/126-1/UA/14726/01/127-1/UA/14726/01/128-1/UA/14726/01/129-1/UA/14726/01/130-1/UA/14726/01/131-1/UA/14726/01/132-1/UA/14726/01/133-1/UA/14726/01/134-1/UA/14726/01/135-1/UA/14726/01/136-1/UA/14726/01/137-1/UA/14726/01/138-1/UA/14726/01/139-1/UA/14726/01/140-1/UA/14726/01/141-1/UA/14726/01/142-1/UA/14726/01/143-1/UA/14726/01/144-1/UA/14726/01/145-1/UA/14726/01/146-1/UA/14726/01/147-1/UA/14726/01/148-1/UA/14726/01/149-1/UA/14726/01/150-1/UA/14726/01/151-1/UA/14726/01/152-1/UA/14726/01/153-1/UA/14726/01/154-1/UA/14726/01/155-1/UA/14726/01/156-1/UA/14726/01/157-1/UA/14726/01/158-1/UA/14726/01/159-1/UA/14726/01/160-1/UA/14726/01/161-1/UA/14726/01/162-1/UA/14726/01/163-1/UA/14726/01/164-1/UA/14726/01/165-1/UA/14726/01/166-1/UA/14726/01/167-1/UA/14726/01/168-1/UA/14726/01/169-1/UA/14726/01/170-1/UA/14726/01/171-1/UA/14726/01/172-1/UA/14726/01/173-1/UA/14726/01/174-1/UA/14726/01/175-1/UA/14726/01/176-1/UA/14726/01/177-1/UA/14726/01/178-1/UA/14726/01/179-1/UA/14726/01/180-1/UA/14726/01/181-1/UA/14726/01/182-1/UA/14726/01/183-1/UA/14726/01/184-1/UA/14726/01/185-1/UA/14726/01/186-1/UA/14726/01/187-1/UA/14726/01/188-1/UA/14726/01/189-1/UA/14726/01/190-1/UA/14726/01/191-1/UA/14726/01/192-1/UA/14726/01/193-1/UA/14726/01/194-1/UA/14726/01/195-1/UA/14726/01/196-1/UA/14726/01/197-1/UA/14726/01/198-1/UA/14726/01/199-1/UA/14726/01/200-1/UA/14726/01/201-1/UA/14726/01/202-1/UA/14726/01/203-1/UA/14726/01/204-1/UA/14726/01/205-1/UA/14726/01/206-1/UA/14726/01/207-1/UA/14726/01/208-1/UA/14726/01/209-1/UA/14726/01/210-1/UA/14726/01/211-1/UA/14726/01/212-1/UA/14726/01/213-1/UA/14726/01/214-1/UA/14726/01/215-1/UA/14726/01/216-1/UA/14726/01/217-1/UA/14726/01/218-1/UA/14726/01/219-1/UA/14726/01/220-1/UA/14726/01/221-1/UA/14726/01/222-1/UA/14726/01/223-1/UA/14726/01/224-1/UA/14726/01/225-1/UA/14726/01/226-1/UA/14726/01/227-1/UA/14726/01/228-1/UA/14726/01/229-1/UA/14726/01/230-1/UA/14726/01/231-1/UA/14726/01/232-1/UA/14726/01/233-1/UA/14726/01/234-1/UA/14726/01/235-1/UA/14726/01/236-1/UA/14726/01/237-1/UA/14726/01/238-1/UA/14726/01/239-1/UA/14726/01/240-1/UA/14726/01/241-1/UA/14726/01/242-1/UA/14726/01/243-1/UA/14726/01/244-1/UA/14726/01/245-1/UA/14726/01/246-1/UA/14726/01/247-1/UA/14726/01/248-1/UA/14726/01/249-1/UA/14726/01/250-1/UA/14726/01/251-1/UA/14726/01/252-1/UA/14726/01/253-1/UA/14726/01/254-1/UA/14726/01/255-1/UA/14726/01/256-1/UA/14726/01/257-1/UA/14726/01/258-1/UA/14726/01/259-1/UA/14726/01/260-1/UA/14726/01/261-1/UA/14726/01/262-1/UA/14726/01/263-1/UA/14726/01/264-1/UA/14726/01/265-1/UA/14726/01/266-1/UA/14726/01/267-1/UA/14726/01/268-1/UA/14726/01/269-1/UA/14726/01/270-1/UA/14726/01/271-1/UA/14726/01/272-1/UA/14726/01/273-1/UA/14726/01/274-1/UA/14726/01/275-1/UA/14726/01/276-1/UA/14726/01/277-1/UA/14726/01/278-1/UA/14726/01/279-1/UA/14726/01/280-1/UA/14726/01/281-1/UA/14726/01/282-1/UA/14726/01/283-1/UA/14726/01/284-1/UA/14726/01/285-1/UA/14726/01/286-1/UA/14726/01/287-1/UA/14726/01/288-1/UA/14726/01/289-1/UA/14726/01/290-1/UA/14726/01/291-1/UA/14726/01/292-1/UA/14726/01/293-1/UA/14726/01/294-1/UA/14726/01/295-1/UA/14726/01/296-1/UA/14726/01/297-1/UA/14726/01/298-1/UA/14726/01/299-1/UA/14726/01/300-1/UA/14726/01/301-1/UA/14726/01/302-1/UA/14726/01/303-1/UA/14726/01/304-1/UA/14726/01/305-1/UA/14726/01/306-1/UA/14726/01/307-1/UA/14726/01/308-1/UA/14726/01/309-1/UA/14726/01/310-1/UA/14726/01/311-1/UA/14726/01/312-1/UA/14726/01/313-1/UA/14726/01/314-1/UA/14726/01/315-1/UA/14726/01/316-1/UA/14726/01/317-1/UA/14726/01/318-1/UA/14726/01/319-1/UA/14726/01/320-1/UA/14726/01/321-1/UA/14726/01/322-1/UA/14726/01/323-1/UA/14726/01/324-1/UA/14726/01/325-1/UA/14726/01/326-1/UA/14726/01/327-1/UA/14726/01/328-1/UA/14726/01/329-1/UA/14726/01/330-1/UA/14726/01/331-1/UA/14726/01/332-1/UA/14726/01/333-1/UA/14726/01/334-1/UA/14726/01/335-1/UA/14726/01/336-1/UA/14726/01/337-1/UA/14726/01/338-1/UA/14726/01/339-1/UA/14726/01/340-1/UA/14726/01/341-1/UA/14726/01/342-1/UA/14726/01/343-1/UA/14726/01/344-1/UA/14726/01/345-1/UA/14726/01/346-1/UA/14726/01/347-1/UA/14726/01/348-1/UA/14726/01/349-1/UA/14726/01/350-1/UA/14726/01/351-1/UA/14726/01/352-1/UA/14726/01/353-1/UA/14726/01/354-1/UA/14726/01/355-1/UA/14726/01/356-1/UA/14726/01/357-1/UA/14726/01/358-1/UA/14726/01/359-1/UA/14726/01/360-1/UA/14726/01/361-1/UA/14726/01/362-1/UA/14726/01/363-1/UA/14726/01/364-1/UA/14726/01/365-1/UA/14726/01/366-1/UA/14726/01/367-1/UA/14726/01/368-1/UA/14726/01/369-1/UA/14726/01/370-1/UA/14726/01/371-1/UA/14726/01/372-1/UA/14726/01/373-1/UA/14726/01/374-1/UA/14726/01/375-1/UA/14726/01/376-1/UA/14726/01/377-1/UA/14726/01/378-1/UA/14726/01/379-1/UA/14726/01/380-1/UA/14726/01/381-1/UA/14726/01/382-1/UA/14726/01/383-1/UA/14726/01/384-1/UA/14726/01/385-1/UA/14726/01/386-1/UA/14726/01/387-1/UA/14726/01/388-1/UA/14726/01/389-1/UA/14726/01/390-1/UA/14726/01/391-1/UA/14726/01/392-1/UA/14726/01/393-1/UA/14726/01/394-1/UA/14726/01/395-1/UA/14726/01/396-1/UA/14726/01/397-1/UA/14726/01/398-1/UA/14726/01/399-1/UA/14726/01/400-1/UA/14726/01/401-1/UA/14726/01/402-1/UA/14726/01/403-1/UA/14726/01/404-1/UA/14726/01/405-1/UA/14726/01/406-1/UA/14726/01/407-1/UA/14726/01/408-1/UA/14726/01/409-1/UA/14726/01/410-1/UA/14726/01/411-1/UA/14726/01/412-1/UA/14726/01/413-1/UA/14726/01/414-1/UA/14726/01/415-1/UA/14726/01/416-1/UA/14726/01/417-1/UA/14726/01/418-1/UA/14726/01/419-1/UA/14726/01/420-1/UA/14726/01/421-1/UA/14726/01/422-1/UA/14726/01/423-1/UA/14726/01/424-1/UA/14726/01/425-1/UA/14726/01/426-1/UA/14726/01/427-1/UA/14726/01/428-1/UA/14726/01/429-1/UA/14726/01/430-1/UA/14726/01/431-1/UA/14726/01/432-1/UA/14726/01/433-1/UA/14726/01/434-1/UA/14726/01/435-1/UA/14726/01/436-1/UA/14726/01/437-1/UA/14726/01/438-1/UA/14726/01/439-1/UA/14726/01/440-1/UA/14726/01/441-1/UA/14726/01/442-1/UA/14726/01/443-1/UA/14726/01/444-1/UA/14726/01/445-1/UA/14726/01/446-1/UA/14726/01/447-1/UA/14726/01/448-1/UA/14726/01/449-1/UA/14726/01/450-1/UA/14726/01/451-1/UA/14726/01/452-1/UA/14726/01/453-1/UA/14726/01/454-1/UA/14726/01/455-1/UA/14726/01/456-1/UA/14726/01/457-1/UA/14726/01/458-1/UA/14726/01/459-1/UA/14726/01/460-1/UA/14726/01/461-1/UA/14726/01/462-1/UA/14726/01/463-1/UA/14726/01/464-1/UA/14726/01/465-1/UA/14726/01/466-1/UA/14726/01/467-1/UA/14726/01/468-1/UA/14726/01/469-1/UA/14726/01/470-1/UA/14726/01/471-1/UA/14726/01/472-1/UA/14726/01/473-1/UA/14726/01/474-1/UA/14726/01/475-1/UA/14726/01/476-1/UA/14726/01/477-1/UA/14726/01/478-1/UA/14726/01/479-1/UA/14726/01/480-1/UA/14726/01/481-1/UA/14726/01/482-1/UA/14726/01/483-1/UA/14726/01/484-1/UA/14726/01/485-1/UA/14726/01/486-1/UA/14726/01/487-1/UA/14726/01/488-1/UA/14726/01/489-1/UA/14726/01/490-1/UA/14726/01/491-1/UA/14726/01/492-1/UA/14726/01/493-1/UA/14726/01/494-1/UA/14726/01/495-1/UA/14726/01/496-1/UA/14726/01/497-1/UA/14726/01/498-1/UA/14726/01/499-1/UA/14726/01/500-1/UA/14726/01/501-1/UA/14726/01/502-1/UA/14726/01/503-1/UA/14726/01/504-1/UA/14726/01/505-1/UA/14726/01/506-1/UA/14726/01/507-1/UA/14726/01/508-1/UA/14726/01/509-1/UA/14726/01/510-1/UA/14726/01/511-1/UA/14726/01/512-1/UA/14726/01/513-1/UA/14726/01/514-1/UA/14726/01/515-1/UA/14726/01/516-1/UA/14726/01/517-1/UA/14726/01/518-1/UA/14726/01/519-1/UA/14726/01/520-1/UA/14726/01/521-1/UA/14726/01/522-1/UA/14726/01/523-1/UA/14726/01/524-1/UA/14726/01/525-1/UA/14726/01/526-1/UA/14726/01/527-1/UA/14726/01/528-1/UA/14726/01/529-1/UA/14726/01/530-1/UA/14726/01/531-1/UA/14726/01/532-1/UA/14726/01/533-1/UA/14726/01/534-1/UA/14726/01/535-1/UA/14726/01/536-1/UA/14726/01/537-1/UA/14726/01/538-1/UA/14726/01/539-1/UA/14726/01/540-1/UA/14726/01/541-1/UA/14726/01/542-1/UA/14726/01/543-1/UA/14726/01/544-1/UA/14726/01/545-1/UA/14726/01/546-1/UA/14726/01/547-1/UA/14726/01/548-1/UA/14726/01/549-1/UA/14726/01/550-1/UA/14726/01/551-1/UA/14726/01/552-1/UA/14726/01/553-1/UA/14726/01/554-1/UA/14726/01/555-1/UA/14726/01/556-1/UA/14726/01/557-1/UA/14726/01/558-1/UA/14726/01/559-1/UA/14726/01/560-1/UA/14726/01/561-1/UA/14726/01/562-1/UA/14726/01/563-1/UA/14726/01/564-1/UA/14726/01/565-1/UA/14726/01/566-1/UA/14726/01/567-1/UA/14726/01/568-1/UA/14726/01/569-1/UA/14726/01/570-1/UA/14726/01/571-1/UA/14726/01/572-1/UA/14726/01/573-1/UA/14726/01/574-1/UA/14726/01/575-1/UA/14726/01/576-1/UA/14726/01/577-1/UA/14726/01/578-1/UA/14726/01/579-1/UA/14726/01/580-1/UA/14726/01/581-1/UA/14726/01/582-1/UA/14726/01/583-1/UA/14726/01/584-1/UA/14726/01/585-1/UA/14726/01/586-1/UA/14726/01/587-1/UA/14726/01/588-1/UA/14726/01/589-1/UA/14726/01/590-1/UA/14726/01/591-1/UA/14726/01/592-1/UA/14726/01/593-1/UA/14726/01/594-1/UA/14726/01/595-1/UA/14726/01/596-



А.П. Осадчая, врач — медицинский психолог Центра медико-психологической, социально-реабилитационной помощи НДСБ «ОХМАТДЕТ»;
Е.В. Аноприенко, заведующая Центром медико-психологической, социально-реабилитационной помощи НДСБ «ОХМАТДЕТ», практический психолог

Роль врача-эндокринолога в психологической адаптации пациентов с сахарным диабетом 1 типа и их родных

Диагноз «инсулинозависимый сахарный диабет» часто становится для детей и их родителей фактически приговором, звучащим из уст врача-эндокринолога. Да и само заболевание требует от ребенка овладения новыми навыками контроля: режима питания, гликемического контроля, введения инъекций инсулина, физической нагрузки. Необходимо многому научиться и пересмотреть свои привычки и образ жизни. У детей и родителей появляются множество страхов, переживаний и тревог. Часто психологически они не готовы принять диагноз, проявляя недоверие к доктору и даже агрессию, и все эти эмоции в первую очередь буквально обрушиваются на врача-эндокринолога. Поэтому в этот адаптационный период важным аспектом является психологическое сопровождение ребенка и семьи (поддержка, часто коррекция эмоционального состояния).

При установлении диагноза ребенку с сахарным диабетом (СД) эмоциональные переживания испытывают все члены его семьи, поэтому иногда это заболевание называют «семейным». Психологическая помощь должна охватывать всех родных, быть направленной на осознание и коррекцию различных эмоций, с которыми трудно справиться в этот период, профилактику эмоциональных нарушений, выработку адаптационных механизмов преодоления стресса, приобретение навыков контроля: гликемического, пищевого, физического.

Психологи Центра медико-психологической, социально-реабилитационной помощи НДСБ «ОХМАТДЕТ» (Центр) являются членами команды мультидисциплинарного подхода, который позволяет осуществлять постоянное системное психологическое сопровождение детей с СД. Находясь на стационарном лечении в отделении эндокринологии, такие дети посещают психолога, что позитивно влияет на прохождение ими адаптационного периода. Психолог проводит психодиагностику эмоционального состояния, самооценки, детско-родительских отношений, оценку когнитивных функций, а также психологическое консультирование, направленное на профилактику и коррекцию их нарушений.

За 2015 г. в Центре получили психологическое сопровождение 98 детей с СД. По результатам проведенного исследования, у детей с СД 1 типа наблюдались расстройства эмоциональной сферы — 35%, поведенческие нарушения — 50%, расстройства невротического спектра — 50%, несоблюдение режима питания и гликемического контроля — у 17%. Часто у детей с высоким уровнем тревоги также присутствовали проблемы детско-родительских отношений, как основной стресс-фактор развития эмоциональных и поведенческих нарушений. В семьях, где взаимоотношения, как горизонтальные (родительские), так и вертикальные (детско-родительские), не складываются, у детей с заболеванием СД психологических, когнитивных и эмоциональных нарушений бывает гораздо больше, чем у их здоровых сверстников. Кроме того, дети и подростки с психологическими, когнитивными и эмоциональными проблемами, у которых нарушен контакт «ребенок-родитель», не справляются с задачей самоконтроля в должном объеме. Как следствие — хуже уровень контроля гликемии, более частые эпизоды гипогликемии.

Очевидно, что только подбором дозы и формы инсулина лечение диабета 1 типа у детей не ограничивается, требуется соблюдение диеты и режима физической нагрузки, серьезный пересмотр уклада жизни, а также приобретение навыков самоконтроля. Однако зачастую, сколь внимательным ни был бы врач, сколь тщательно и детально он ни рассказывал бы о необходимости диеты, режима, инсулинотерапии, у пациентов случаются

«срывы» и прочие проблемы самоконтроля. Многие врачи склонны принимать это на свой счет, иногда приходится слышать даже явную обиду в голосе: «Я им сто раз все объясняла, а они!..». Почему же такое происходит?

Во-первых, информация имеет свойство искажаться как на уровне говорящего, так и принимающего ее. Со стороны доктора это можно скорректировать проверочными фразами, например: «Вы меня услышали? Вам все понятно?», «Что еще вам объяснить? Спрашивайте у меня», «Итак, давайте подытожим». Нелишним будет использовать аналогичные фразы для перепроверки понимания сказанного пациентом: «Итак, правильно ли я вас понял...», «Вы сказали, что... Все верно?». Это поможет сделать коммуникацию более живой, предметной и снизить вероятность непонимания информации на уровне ее получения и передачи.

Вторая и намного более сложная причина того, что пациенты «не слушаются», это наличие у них «особых отношений» со своей болезнью. Понимание этого может помочь разделить зону ответственности доктора и родителей пациента или его самого (если это подросток). Попробуем в этом разобраться.

С того самого момента, как родители ребенка услышали диагноз «сахарный диабет», они начинают переживать состояние стресса. А именно, переживание об утрате здоровья, о том, «что уже никогда не будет как прежде», и еще много о чем могут переживать родители, узнавшие, что их ребенок болен диабетом. Переживают родители, сам ребенок, вся семья. Чем младше пациент, тем больше вероятность того, что он будет копировать стратегию поведения своих родителей. Здесь можно говорить о переживаниях от несбывшихся надежд (например, «он не станет выдающимся спортсменом»), ограничений собственной свободы в связи с новым укладом жизни ребенка и семьи и многом-многом другом. Если заболел подросток, то и без того сложный период в его жизни, главный вопрос которого «кто я?», усложняется в разы. От того, насколько качественно (не быстро, а именно качественно!) человек проживет этот период, зависит то, насколько полной жизнью он сможет жить дальше, не уходя в болезнь. Процесс адаптации к заболеванию может приобретать патологические формы. Патологическая адаптация развивается при «застревании» на одном из его этапов в силу различных причин.

Какие же опасности таит в себе патологизация адаптации к заболеванию в контексте основного заболевания — СД, и как это соотносится с практикой врача-эндокринолога?

Принятие факта болезни в свою жизнь имеет ряд этапов. Понимание особенностей каждого из них будет способствовать построению конструктивного диалога и позволит избежать ошибок, которые могут привести к различным последствиям:

от конфликта «врач-пациент» до саботажа лечебно-диагностического процесса пациентом.

Фазы восприятия диагноза:

— **Шок, оцепенение.** Для человека характерно чувство оглушенности, он словно не слышит слов доктора, может отвечать с запозданием и практически не воспринимает информацию, постфактум описывая состояние «словно во сне». На этом этапе человек действительно не способен воспринимать новую сложную информацию. Что делать? В идеале — подождать. Шок длится недолго, обычно от нескольких минут до нескольких часов. Если же нужно донести информацию именно в этот момент, не дожидаясь выхода из фазы шока, говорить следует простыми короткими фразами, давая четкие инструкции, и обязательно перепроверять, понял ли врач пациент. Лучше дать критический минимум необходимых знаний и немного подождать. Длительные объяснения на этом этапе — напрасная трата времени. Иногда доктор злится: «Я же все рассказала, а они ничего не помнят/не поняли». Так и есть. Это особенность фазы шока. В этот период родным пациента можно дать специальную литературу: буклет, статьи. Когда фаза шока завершится, буклет будет связью с действительностью и сигналом к действию или хотя бы поводом задать вопрос доктору. Важно дать понять, что вы готовы к разговору в любой момент. Это можно сделать при помощи простых слов: «Спрашивайте меня обо всем, что вам неясно», «Вам все понятно из буклета или что-то объяснить?», «Когда будете готовы, дайте мне знать, вам многое нужно узнать, я вам расскажу, как и что делать дальше».

— **Отрицание.** Характеризуется прямым отрицанием заболевания. Пациент и/или его родные не в силах поверить в случившееся. Фразы, описывающие их состояние: «Этого не могло случиться! Только не со мной! Сейчас все закончится!». Возможны повторные консультации у других специалистов, многократная сдача анализов в других лабораториях, поиск альтернативных, нетрадиционных способов лечения. Важно помнить, что это не от недоверия к врачу как к специалисту, а от потребности «выторговать у бога/природы еще один шанс». Это действительно напоминает торги. И нужно понимать, что пациент и его родные имеют на это как юридическое, так и моральное право. Однако в ситуации с диабетом кроется серьезная опасность, а именно: отказ от инсулинотерапии. Доктору важно помнить об этом и контролировать ситуацию. Конечно, он не может запретить посещение альтернативных специалистов, но должен донести до пациента и его родных всю важность продолжения инсулинотерапии, несмотря ни на что. Критический минимум — договориться о том, что пациент ставит его в известность о подобных консультациях, предписаниях и рекомендациях.

— **Аффективные реакции (гнев, вина, агрессия, поиск виновного).** Иногда эта фаза делится на несколько этапов, когда множество различных эмоций часто сменяют друг друга (например, агрессия может сменяться чувством вины), бьют через край. Эту фазу можно сравнить с накатывающими волнами во время шторма. Направленность эмоций бывает разной: на себя самого, ребенка, у которого обнаружили диабет, свое ближайшее окружение (родных и близких), сопричастных к болезни (в частности, врача). На этом этапе пациенты и родные могут засыпать доктора вопросами о том, что они могли бы сделать, чтобы избежать заболевания. Пример из практики. Ребенок 6 лет, с впервые выявленным СД 1 типа. Родители в разводе, отношения конфликтные. Мама настойчиво пытается найти виновного в болезни ребенка и ищет поддержки психолога: «У моей свекрови СД 2 типа, 10 лет болеет. Это она! Из-за нее мой ребенок болен! Если бы я знала до свадьбы...». Она не успевает завершить фразу, как психолог задает ей встречный вопрос: «Вы хотите сказать, что отказались бы иметь такую чудесную девочку, будь у вас выбор?». Тут мама задумалась, посмотрела на ребенка: «Нет, конечно же, нет...».

Также доктора могут обвинить в недостаточной квалификации, несвоевременной или недостаточной помощи. Но, пожалуй, самое небезопасное — это самообвинение и аутоагрессия у пациента. Он может не высказывать это вслух, но проявлять в своих действиях: забывать об инсулинотерапии и откровенно наносить вред своему здоровью как способ завуалированного самонаказания. Важная задача доктора — не воспринимать обвинения пациента и его родных на свой счет, помнить, что у них сейчас сложный период и их эмоции часто им самим не принадлежат. С другой стороны, не стоит оставаться «грушей для битья». При переходе на личности, откровенном хамстве или угрозах нужно четко очертить границы, прояснить, какое поведение и слова допустимы, а какие — нет. Здесь может помочь заверение пациента и его родных в том, что цели у вас общие: сохранение здоровья и налаживание нового образа жизни. Если доктор замечает проявления самообвинения, аутоагрессии и чувства вины у пациента или его близких, необходимо делать акцент на том, что в случившемся никто не виноват.

— **Эмоциональное истощение.** После того как эмоции утихли, наступает чувство апатии, истощение (эмоциональное и физическое). Существует опасность депрессии, для экспресс-диагностики которой можно использовать различные тесты. Например, тест-опросник Бека, Госпитальная шкала тревоги и депрессии. Они просты, имеют доказанную точность и не требуют специальных навыков. Их может использовать доктор в рутинной практике с целью

Продолжение на стр. 26



А.П. Осадчая



Е.В. Аноприенко





А.П. Осадчая, врач — медицинский психолог Центра медико-психологической, социально-реабилитационной помощи НДСБ «ОХМАТДЕТ»;
Е.В. Аноприенко, заведующая Центром медико-психологической, социально-реабилитационной помощи НДСБ «ОХМАТДЕТ», практический психолог

Роль врача-эндокринолога в психологической адаптации пациентов с сахарным диабетом 1 типа и их родных

Продолжение. Начало на стр. 25

определения необходимости привлечения специалистов психологического или психиатрического профиля либо предоставления рекомендаций о самопомощи, которых вполне достаточно при легкой и умеренной степени депрессии.

— **Принятие.** Ради этой фазы все предыдущие этапы стоит именно прожить, а не «проскочить, не думая об этом», «отвлечься». Принятие возможно только тогда, когда все предыдущие фазы прожиты в полной мере и своевременно. В религии существует очень точный эквивалент принятию: смирение.

Важно понимать, что раз и навсегда принять такую болезнь, как диабет, невозможно, скорее всего, фазы будут повторяться снова, но уже с гораздо меньшей интенсивностью. Последовательность их может быть различной.

Если же полноценной адаптации не произошло, возможно «застревание» на одной из фаз, то, как следствие, формируется искаженное отношение к болезни.

Отношение к болезни у ребенка полностью зависит от такового у родителей, так как у него нет своего опыта жизни, на основании которого он мог бы сформировать это отношение. И если у родителя произошло «застревание» (патологизация) процесса, высока вероятность того, что это случится и у ребенка. Пример из практики. Девушка-подросток, 16 лет, стаж диабета — 10 лет. Со слов эндокринолога, чрезмерно замкнута, в отделении ни с кем не общается, выглядит напуганной, плачет при сборе анамнеза, на вопросы о болезни от детей с таким же диагнозом в отделении выдает реакцию словесной агрессии или уходит от ответа. Перестает общаться с такими детьми в дальнейшем. В процессе психологического интервью сложилась следующая картина: пациентка апатична, пессимистична, говорит тихо, настроение снижено, быстро устает. Друзей не имеет, живет затворнической жизнью с матерью. В гости к одноклассникам не ходит, хотя говорит, что ей этого хочется. На вопрос, почему же не идет, отвечает, что ей там придется вводить инсулин и тогда все подумают, что она наркоманка, если заметят. Кроме того, среди девочек-подростков заведено рыться в сумочках друг друга в поисках чего-то интересного. И обнаружив шприц, они, конечно же, подумают, что она наркоманка. На вопрос, почему бы не сказать, что это инсулин, так как у нее диабет, девочка отвечает плачем. Характерно, что во время беседы пациентка старается любым способом избежать слов-маркеров болезни (инсулин, диабет, гликемия и пр.), заменяя их местоимениями или многословными синонимами. При упоминании о них психологом вжимает голову в плечи, словно стесняясь. В процессе беседы становится понятно, что это стратегия матери, у которой произошло «застревание» в фазе аффективных реакций с преобладанием чувств стыда и вины. К слову, мать тоже имеет инвалидность и практически не контактирует с внешним миром при полной умственной и частично физической сохранности. Основной ее посыл дочери был бы примерно таким: «Ты другая, и ты будешь отвергнута, если узнают про твою инаковость. Мир враждебен к таким, как ты». Такая картина мира причиняет душевные страдания девочке. Последствием уже имеющейся в данном случае социальной дезадаптации вполне функционального по объективным критериям человека может стать развитие депрессии и социальная инвалидность.

Врач-эндокринолог зачастую становится не только лечащим доктором для пациента, но и консультантом его родных в вопросах психологии общения с больным. На основе опыта практической и научной работы Центра медико-психологической, социально-реабилитационной помощи НДСБ «ОХМАТДЕТ» были сформированы рекомендации, которые могут быть полезны практику в каждодневном общении с родными пациента. Речь идет о том, что стоит и чего не стоит делать членам семьи больного диабетом. Чего же следует избегать?

— **Делать вид, что ничего не произошло.** Диабет существует, и это свершившийся факт. Игнорирование болезни окружающими может спровоцировать чувство неполноценности, вины у больного и, как следствие, саботаж инсулинотерапии, диеты и других правил режима. Пример из практики. Девочка, 11 лет, стаж диабета — 3 года. Вынуждена делать инъекции инсулина дома в туалете. Причина: бабушка заявляет матери девочки, что та губит ребенка, вводя инсулин. Ссора случается каждый раз, когда бабушка замечает шприц у внучки.

— **Делать из человека с диабетом беспомощного больного, независимо от его возраста.** Ваш родной — не диабетик! У него сахарный диабет. В чем разница? Диабетик — это существительное, им обозначают. Нельзя допускать, чтобы у ребенка, молодого человека или девушки самоидентификация происходила вокруг болезни, иначе им ничего не останется, как самосовершенствоваться в этой идентичности — идентичности больного. У немцев есть хорошая поговорка: «ты не болен, у тебя есть болезнь». Даже при самой тяжелой болезни человек может выполнять те домашние и профессиональные дела, которые ему под силу ввиду физического состояния. Как в ситуации с развитием маленького ребенка, так и в случае болезни, гиперопека со стороны родителей или других родных приводит к слабой дифференциации собственных желаний и потребностей, неспособности принимать решения, перекладыванию ответственности и вины за свои ошибки на окружающих. Понятие «капризный ребенок» применительно только ко взрослым. Пример из практики. Супруги, родители 15-летнего подростка с диабетом 1 типа, стаж диабета — 2 года. Ребенок поздний, возраст матери на момент рождения сына — 35, отца — 38 лет. Единственный ребенок в семье. Семья интеллигентная. Это видно по всему: манеры, внешний вид, стиль общения со специалистами и друг с другом. До визита супругов проведена консультация с их сыном. При внешней опрятности, пунктуальности и вежливости подростка в нем четко ощущается надменность, склонность к манипулированию даже малознакомыми людьми (загадкой остались мотивы манипуляции, словно она была самоцелью), желание выдать идеальную картинку за реальную в отношении к родителям, педагогам, сверстникам. На консультацию родители попросились сами, через лечащего доктора. Было понятно, что они стеснялись своего визита, так как выбрали самое позднее из возможных вариантов время, чтобы их видели как можно меньше людей (по признанию одного из родителей). Во время консультации заметно волновались, стыдились своих слов, но практически безвыходная ситуация требовала скорейшего решения. «Когда мы узнали о том, что у сына диабет, наш мир просто рухнул. Мы были готовы сделать для него все, выполняли

все его прихоти и за два года своими руками сделали из него монстра». Понимание того, что никакие их действия не повернули бы болезнь вспять, пришло к ним только спустя 1,5 года, когда сын уже слишком явно стал использовать свое состояние для достижения желаемых целей. Например, когда родители запрещали ему идти на вечеринку поздно ночью, он угрожал, что введет себе весь инсулин в доме, даже начинал имитировать подобные действия, и тогда его отпускали. В разгар одной ссоры он выбросил с балкона весь запас инсулина. Такие инциденты случались часто, мальчик довольно изобретателен в манипуляциях. На момент консультации родители были в отчаянии и очень измучены поведением сына. Когда он узнал об их визите, то отказался от заранее назначенной консультации, хотя контакт с психологом был установлен довольно тесный. Подросток сказал, что это будет наказанием для них и устроил очередной скандал.

— **Делать из болезни семейную тайну.** Это может вызвать чувство стыда, что человек хуже других просто из-за того, что болен. В дальнейшем возможны отказ от социальных контактов, сужение круга общения. И, как следствие, социальная дезадаптация. Пример из практики приводился выше (девочка 16 лет с 10-летним стажем диабета).

— **Делать из больного и его болезни культ.** В таком случае болеющий в конце концов начнет извлекать вторичную выгоду из своей болезни. Ведь это очень удобно — не приходится особо стараться, чтобы привлечь внимание членов семьи, а просто пользоваться им, совершенствуясь в статусе вечно болеющего. Самый безобидный и наиболее распространенный вариант — ребенок под предлогом плохого самочувствия прогуливает школу. В этом нет ничего страшного до того момента, когда посещение школы становится поводом для гордости у всей семьи, как и любое другое действие, которое является нормой для сверстников, а тут преподносится как подвиг. Особенно это опасно, если в семье есть другие дети, к которым выдвигаются совершенно другие требования. Они могут быть просто «возрастной нормой», но на фоне болеющего брата/сестры выглядят как двойные стандарты, вызывая массу проблем как у здоровых, так и у болеющего, так называемых сиблингов (синдром сиблингового соперничества, например), а также внутри семьи как таковой. Повторимся, речь о тех случаях, когда объективная картина болезни не является настолько инвалидизирующей. Это именно тот случай, когда трезвый взгляд со стороны может спасти ситуацию. И этот взгляд — лечащего доктора, ведь кто, как не он, лучше других понимает объективную картину болезни и имеет возможность наблюдать на приеме или в отделении взаимодействие родителей и ребенка и на основании этого выстроить реальную, обоснованную обратную связь.

Если же уступки и поблажки имеют под собой объективные основания, другим членам семьи, особенно детям, братьям и сестрам болеющего, это важно объяснить превентивно.

Что же необходимо делать родителям больного диабетом 1 типа?

— **Говорить с ним о его болезни,** о новых правилах не только в его жизни, но и жизни всей семьи, помогать искать ответы и объяснять то, что не ясно, что волнует. Здесь важны своевременность информации и ее доступность. Лучший вариант, если ребенок сам задает вопрос или проявляет интерес. Это сигнал об актуальности данной

темы для него. Если же, наоборот, вопрос актуален для говорящего, но не вызывает отклика у болеющего, позитивный эффект будет минимален, усвоение информации — низким, а раздражение у обеих сторон — высоким.

— **Делиться с болеющим собственными переживаниями и чувствами,** и не только о болезни. Это способ показать ребенку, что он не одинок в своих переживаниях, что страшно, обидно, горько не ему одному, что родные с ним «на одной волне».

— **Поддерживать его в попытках самостоятельной ответственности по отношению к болезни.** Это особенно важно, если речь идет о ребенке нерешительном, тревожном, забывчивом, которого пугают инъекции, или если это касается того, что раньше трудно давалось или не получалось. Поддержка важна каждому, кто сталкивается с чем-то новым. Поддержка — это не похвала, а очень важный посыл: «ты можешь, ты справишься, я здесь и готов тебе помочь, если тебе действительно понадобится моя помощь, хотя я знаю, что ты многое способен сделать сам».

— **Заниматься всем тем, чем занимались до болезни.** Если протекание болезни стабильное, то нет острой необходимости отказываться от привычного уклада жизни и лишать ребенка того, что приносило радость или удовольствие. Придется внести коррективы «по форме» (ввести новые привычки, будь то перекус во время занятия спортом или дополнительная доза инсулина на детском празднике), но они не должны влиять на «содержание», а именно — получение удовольствия от привычных вещей. Наилучший вариант — вплетать новые правила игры в уже существующий уклад, вносить соответствующие коррективы, а не рушить все, что есть и работает, а потом пытаться строить жизнь вокруг болезни.

— **Подключать родных к обучению, хотя бы на минимально достаточном уровне.** Страх в глазах окружающих при высоких цифрах на глюкометре или их ошибочные стратегии, основанные не на рекомендациях лечащего доктора, — это не только крайне деморализующий фактор, но и угроза качеству жизни болеющего. Приемы первой неотложной помощи и критический минимум информации о диете должны знать все, кто живет с ребенком, больным диабетом 1 типа, на одной территории и кто способен воспринять эту информацию! Пример из практики. Девочка, 11 лет, стаж диабета — 3 года. Родители в разводе. У папы свои стойкие представления о здоровом образе жизни, в который конфета в случае гипогликемии никак не вписывается. От мамы девочки и от самой дочки он информацию не воспринимает, на консультацию к лечащему врачу ребенка идти отказывается, аргументируя тем, что «я и так все знаю». Поэтому когда дочка гостит у папы и у нее случается гипогликемия, он запрещает ей есть конфету: «Что это за диабет, если ты ешь сладкое!», и неспешно делает ей салат, аргументируя это тем, что «это же тоже углеводы!». Таким образом, легкая гипогликемия в гостях у папы может растянуться на полдня из-за ошибочной тактики и крайней твердолобости родителя. Хотя перекладывать всю вину на него все же не стоит. Очевидно, что мать самоустранилась от отношений с бывшим мужем, а в результате страдает их ребенок.

Восточная мудрость гласит: «Не воспитывай детей, воспитывай себя. Что бы ты им ни говорил, они будут поступать так, как поступаешь ты». По отношению к пациенту доктор — тот же родитель. Он проводник чего-то нового и непонятного. От того посыл, который доктор дает пациенту и его родным, зависит очень многое. Качество жизни зависит не только от правильного лечения, но и от того, как сам врач воспринимает ситуацию с болезнью. И если он способен донести до пациентов и их родных мысль, что диабет — это серьезное заболевание, но не приговор, и как «родитель» может помочь преодолеть все трудности на пути становления «ребенка», его задача может считаться выполненной.



Заболевания артерий нижних конечностей: атеросклероз и диабет

10-11 марта 2016 года в г. Харькове состоялась традиционная научно-практическая конференция «Достижения и перспективы экспериментальной и клинической эндокринологии» (Пятнадцатые Данилевские чтения). В рамках мероприятия были исчерпывающе освещены практически все актуальные вопросы современной эндокринологии. Традиционно большое внимание было уделено вопросам профилактики и лечения осложнений сахарного диабета (СД). Доцент кафедры семейной и социальной медицины Сумского государственного университета, заведующая курсом эндокринологии факультета последипломного медицинского образования Оксана Константиновна Мелеховец посвятила свой доклад вопросам заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) у пациентов с СД.



Докладчик отметила, что атеросклероз артерий нижних конечностей является закономерным возраст-зависимым процессом, способным приводить к значимым нарушениям гемодинамики в пожилом возрасте.

Согласно данным National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES) распространенность диагностированных ЗАНК (лодыжечно-плечевой индекс — ЛПИ $\leq$ 0,90) составляет от 2,5% в возрастной группе 50-59 лет до 14,5% в возрастной группе старше 70 лет. Помимо возраста к predisposing факторам относят пол (у женщин встречается менее часто), СД, курение, артериальную гипертензию, гиперлипидемию.

Достоверно известно, что у пациентов с диабетом риск развития клинически значимого атеросклероза периферических артерий нижних конечностей существенно выше. Кроме того, течение атеросклероза при СД имеет определенные особенности, часто осложняющие его течение: поражение лиц более молодого возраста, одинаковая частота встречаемости у мужчин и женщин, более быстрое прогрессирование, частое поражение подколенных и берцовых артерий (артерии стопы остаются относительно интактными). Морфологически атеросклеротические бляшки у больных диабетом характеризуются циркулярным расположением, системностью, склонностью к осложненному течению. Помимо атеросклероза у больных СД часто развивается медиакальциноз (склероз Менкелберга) — кальцификация средней оболочки артериальной стенки.

Наиболее характерным симптомом ЗАНК является боль, локализация которой зависит от уровня стеноза или окклюзии. Боли возникают и/или усиливаются при ходьбе (синдром перемежающейся хромоты). В случае СД отмечается сравнительно большая частота бессимптомных форм по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена. Возможно, это связано с наличием сопутствующей дистальной полинейропатии, приводящей к снижению болевой чувствительности.

Бессимптомно протекают и начальные стадии ЗАНК, при которых консервативная терапия считается наиболее эффективной. Приведенные данные свидетельствуют в пользу целесообразности активного выявления ЗАНК у лиц с диагностированным диабетом.

В качестве скринингового теста на предмет выявления заболеваний периферических артерий (ЗПА) рекомендуется проводить расчет ЛПИ, характеризующего отношение систолического артериального давления (АД) в артериях лодыжки и плечевой артерии.

В норме систолическое АД на нижних конечностях выше, чем на верхних — то есть величина ЛПИ превышает единицу. Если систолическое АД в области лодыжек ниже, чем в области плеча, это с высокой долей вероятности свидетельствует об обструктивном поражении артерий нижних конечностей. В норме ЛПИ составляет 0,9-1,3.

Пациентов с нарушением баланса АД на конечностях относят к категории очень

высокого кардиоваскулярного риска. Например, ЛПИ $<$ 0,90 ассоциируется с 3-6-кратным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти (L. Norgren и др., 2007).

Следует отметить, что показатели ЛПИ могут носить достоверный характер и отражать истинное состояние кровотока при условии, если у пациента нет медиакальциноза (рентгенологически проявляется обызвествлением по ходу артерий). Определение ЛПИ при наличии медиакальциноза дает ложновысокие показатели ЛПИ, поскольку пораженные кальцинозом артерии голени не спадаются под давлением пневматической манжеты тонометра. Таким образом, измерение ЛПИ у пациентов с СД имеет ограниченный характер в связи с низкой чувствительностью метода.

Поэтому при ЛПИ на границе нормального значения (0,91 или 1,30) или выше нормального (более 1,30) для подтверждения диагноза должны быть применены альтернативные диагностические методы — дуплексное УЗИ артерий нижних конечностей, определение пальце-плечевого индекса, сегментарное измерение давления. Ультразвуковое цветное дуплексное сканирование — эффективный метод в оценке характера, локализации, протяженности и степени поражения в каждом сегменте артериального русла конечностей.

Однако наличие некомпенсируемых из-за кальциноза артерий (ЛПИ $>$ 1,3) может помешать получению точных результатов ультразвуковой доплерографии. У таких больных диагноз ЗАНК может быть установлен путем измерения систолического АД на пальце и определение пальце-плечевого индекса. Основанием для постановки ЗАНК является пальце-плечевой индекс $<$ 0,7.

Для оценки степени выраженности ишемии тканей все более широкое распространение приобретает метод определения транскутанного напряжения кислорода (TcPO $_2$) на нижних конечностях. Измерение показателей TcPO $_2$ необходимо для подтверждения диагноза критической ишемии конечности в тех случаях, когда определение ЛПИ, пальцевого АД невозможно или заведомо неинформативно.

В качестве стартового лечения пациентов с синдромом перемежающейся хромоты рекомендуется программа лечебной физкультуры. Минимальная продолжительность занятий лечебной физкультурой должна составлять от 30 до 45 мин, 3 раза в неделю (минимальный курс 12 недель). Нагрузки должны быть достаточной эффективности вплоть до развития хромоты.

Медикаментозное лечение ЗПА должно быть комплексным и включать воздействие на факторы риска развития и прогрессирования системного атеросклероза: контроль гликемии, АД, дислипидемии, антитромботическую терапию. Важным компонентом профилактики повреждений и образования трофических язв при ЗАНК является соблюдение правил ухода за ногами и регулярный контроль состояния стоп.

На сегодняшний день препаратом первой линии в терапии пациентов с ЗПА является ингибитор фосфодиэстеразы 3-го типа — цилостазол, действие которого связано с повышением концентрации цАМФ.

Цилостазол обладает свойствами вазодилатора и способен вызывать обратимое угнетение агрегации тромбоцитов. Доказано, что препарат обладает

способностью ингибировать пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, а также предотвращать рестеноз у пациентов с заболеваниями коронарных артерий после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики. Кроме того, терапия цилостазолом способствует увеличению уровня липопротеидов высокой плотности и снижению уровня триглицеридов.

В 5 проспективных рандомизированных исследованиях с участием пациентов с перемежающейся хромотой было показано, что цилостазол увеличивает максимально проходимую дистанцию (МПД) на 40-60% по сравнению с плацебо после 12-24 недель лечения (A.T. Hirsch и др., 2006; S.R. Money и др., 1998).

В исследовании H.G. Beebe и соавт. (1999) цилостазол в дозе 200 мг/сут продемонстрировал более высокую эффективность, чем 100 мг/сут. 663 пациента были разделены на три группы — прием цилостазола в течение 6 месяцев в дозе 200 мг или 100 мг в сутки или плацебо. В конце исследования в первой группе (200 мг) дистанция максимальной ходьбы увеличилась на 51%, во второй (100 мг) — на 38% в сравнении с группой плацебо. Дистанция безболевой ходьбы увеличилась на 59 и 48% соответственно.

Возможность терапевтического применения цилостазола должна быть рассмотрена для всех пациентов с ограничивающей образ жизни перемежающейся хромотой (уровень доказательности А). Следует отметить, что имеются противопоказания к применению цилостазола у пациентов с явлениями сердечной недостаточности из-за высокого риска развития аритмий.

На сегодняшний день цилостазол представлен в Украине доступным отечественным препаратом Плестазол (ПАО «Киевский витаминный завод»).

В качестве препарата второй линии терапии как альтернатива цилостазолу может быть рассмотрен пентоксифиллин. Однако клиническая эффективность пентоксифиллина в терапии перемежающейся хромоты исследована недостаточно. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований показал, что пентоксифиллин вызывает незначительное увеличение дистанции безболевой ходьбы и МПД на 21-29 и 43-48 м соответственно.

Другие виды медикаментозной терапии, включающие использование препаратов простагландина и ангиогенных факторов роста, в частности рекомбинантного фактора роста фибробластов-2, не продемонстрировали значимого улучшения по сравнению с группой плацебо.

При наличии признаков критической ишемии необходимо решение вопроса о восстановлении кровотока путем проведения эндоваскулярных или «открытых» шунтирующих оперативных вмешательств. Показанием к реваскуляризации является также выраженное уменьшение мобильности больного вплоть до невозможности нормально работать или заниматься другой важной для пациента активностью.

Подготовил Вячеслав Килимчук



Cilostazol
Лікування симптомів захворювань периферичних артерій
 Лікування переміжної кульгавості
 Профілактика рестенозів при стентуванні
 Профілактика рецидивів перенесеного інсульту

Плестазол
 100 мг
 Застосовується при захворюваннях периферичних артерій, профілактиці рецидиву перенесеного інсульту
 30 таблеток

Плестазол
 50 мг
 30 таблеток

Плестазол
 50 мг
 60 таблеток

Плестазол
 100 мг
 60 таблеток

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
 Якість без компромісів!
 www.vitamin.com.ua

Сексуально-репродуктивная функция у пациентов с СД 1 типа: проблемы и возможные пути решения

По мере совершенствования подходов и средств для лечения сахарного диабета (СД) вопрос «как продлить жизнь» постепенно сменяется задачей «как повысить качество жизни». Важнейшим аспектом физического и психологического благополучия в молодом и среднем возрасте является сексуально-репродуктивное здоровье. Как известно, частота развития бесплодия и сексуальной дисфункции неуклонно увеличивается в общей популяции, но еще актуальней проблема при СД, особенно 1 типа, поскольку данное заболевание обычно манифестирует у детей, подростков и молодых лиц и успевает привести к развитию осложнений еще в репродуктивном возрасте. Насколько серьезна проблема и есть ли эффективные варианты ее решения? Ответить на эти вопросы постараемся в данном обзоре.

СД 1 типа и репродуктивное здоровье

По данным литературы, распространенность сексуальной дисфункции у мужчин с СД приближается к 50%. У них чаще, чем в общей популяции, встречаются гипогонадизм, эректильная дисфункция (ЭД), ретроградная эякуляция, бесплодие и т.д. Причем данные расстройства развиваются значительно раньше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена (S. Berrada et al., 2003; R. Mak et al., 2002). В ряде исследований отмечено снижение качества спермы у больных СД по сравнению со здоровыми лицами соответствующего возраста, включая уменьшение подвижности и концентрации сперматозоидов, их аномальную морфологию, более высокий процент сперматозоидов с повреждением ядерной ДНК и др. (D.R. Glenn et al., 2003; C. Mallidis et al., 2011; S. La Vignera et al., 2015 и др.).

Говоря о нарушениях сексуально-репродуктивной функции у женщин с СД 1 типа, чаще всего подразумевают проблемы с вынашиванием беременности. И действительно, у пациенток с СД 1 типа значительно выше риск развития перинатальных и акушерских осложнений, в частности невынашивания, многоводия, врожденных мальформаций, макросомии и др.

Заслуживает особого внимания проблема сексуальной дисфункции у женщин с СД, хотя она и встречается несколько реже, чем у мужчин. Ее клиническими проявлениями являются сниженное либидо, уменьшение выделения вагинальной смазки, оргазмическая дисфункция и диспареуния. Есть данные о том, что у девушек и женщин с неудовлетворительным контролем СД 1 типа чаще выявляются нарушения менструального цикла (Е.М. Morariu et al., 2015), а у пациенток с ранним дебютом СД 1 типа (до 20 лет) быстрее наступает менопауза (J.S. Brand et al., 2015).

Роль окислительного стресса в проблеме бесплодия и сексуальной дисфункции при диабете

В основе патогенеза рассматриваемых нарушений лежат механизмы, которые отвечают за развитие других хронических осложнений СД и запускаются хронической гипергликемией: активация полиолового пути обмена глюкозы, избыточное неферментное гликозилирование белков, оксидантный стресс и др. Они способствуют развитию сексуальной дисфункции и снижению фертильности как напрямую, посредством повреждения клеток и тканей половой системы, так и опосредованно, через диабетическую нейропатию (ДН) и ангиопатию. К слову, ЭД уже давно признана одним из ранних маркеров атеросклеротического поражения сосудистого русла, а также рассматривается как основное проявление урогенитальной формы автономной ДН.

Особое место в патогенезе любых осложнений СД занимает окислительный стресс. Неоднократно было показано усиление продукции активных форм кислорода с одновременным снижением эффективности

антиоксидантной защиты при СД. О роли оксидантного стресса в развитии диабетических нейро- и ангиопатии написано немало, однако есть данные и о непосредственном повреждающем действии этого фактора на половую систему. Например, очень чувствительны к окислительному стрессу сперматозоиды, поскольку они богаты полиненасыщенными жирными кислотами, а именно — докозагексаеновой кислотой. В ряде экспериментальных работ было показано снижение жизнеспособности сперматозоидов при увеличении перекисного окисления липидов. L.I. Kolesnikova и соавт. (2015) провели исследование с участием молодых мужчин с патоспермией или нормальными показателями спермограммы, с или без СД 1 типа и сделали вывод о необходимости оценки интенсивности перекисного окисления липидов при разработке методов коррекции и профилактики нарушений репродуктивной функции у мужчин с СД 1 типа. Кроме того, установлена связь между гиперпродукцией реактивных форм кислорода и нарушениями эмбриогенеза у беременных с СД (S. Amaral et al., 2008).

Современные возможности решения проблемы

Мощным антиоксидантом, имеющим многолетний опыт клинического применения и достаточно солидную доказательную базу, является α -липоевая кислота (АЛК). Она обладает самостоятельным антиоксидантным потенциалом и одновременно обеспечивает мощную поддержку работы других антиоксидантных систем в организме. Назначение АЛК позволяет повысить сниженный уровень глутатиона не только *in vitro*, но и в естественных условиях (M. Brownlee et al., 1998; D.A. Greene et al., 1999; A.M. Vincent et al., 1998; M. Nagamatsu et al., 1995). Уникальность этого антиоксиданта в том, что он способен растворяться как в жирах, так и в воде, и функционировать как на мембране клетки, так и в цитоплазме.

Как было отмечено выше, в основе нарушений сексуально-репродуктивной функции обычно лежит повреждение сосудов и нервов. Эффективность АЛК при периферической ДН давно доказана в ряде масштабных клинических исследований (программы ALADIN, DEKAN, ORPIL, NATHAN, SYDNEY и др).

Помимо применения АЛК в терапии периферической и кардиальной ДН появляются данные о возможности использования ее в лечении других осложнений СД, в том числе с целью коррекции сексуально-репродуктивной дисфункции. Так, А. Keegan и соавт. (2001) в эксперименте отметили восстановление функции нитроглических сосудорасширяющих нервных волокон, иннервирующих кавернозные тела, под воздействием АЛК, определив тем самым возможность ее применения в терапии ЭД при СД. Проведенные позже клинические исследования с участием пациентов с СД и ЭД подтвердили эффективность АЛК в лечении данного патологического состояния.

Например, в исследовании А.З. Акбарова и соавт. (2001, 2007) АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 6 нед (3 нед парентерально, а затем перорально) получали 16 мужчин (возраст 40–60 лет) с СД и ЭД. После такого лечения отмечено улучшение эректильной функции на 31,3%.

В масштабном исследовании, проведенном А.Л. Верткиным и соавт. (2005), принимали участие более 200 мужчин с СД 1 и 2 типа и ЭД. АЛК вводили внутривенно капельно в дозе 600 мг один раз в сутки в течение 10 дней, а затем назначали перорально в дозе 600 мг/сут тремя курсами по 3 мес (с перерывом в один месяц между ними). В результате такого лечения число мужчин с ЭД средней и тяжелой степени уменьшилось в 1,2 и 1,3 раза соответственно. Исследователи считают, что терапию АЛК целесообразно начинать на субклинической стадии ЭД, а минимальная продолжительность курса лечения должна составлять 3 мес. Для достижения наилучшего результата целесообразно проводить повторные курсы с перерывом в один месяц, а общая продолжительность лечения должна составлять один год.

По мнению И.И. Дедова и соавт. (2004), при ЭД средней и легкой степени тяжести возможна замена внутривенного введения АЛК пероральным приемом в дозировке 1800 мг/сут. Такая дозировка безопасна, хорошо переносится больными и эффективно уменьшает симптомы ДН, одним из которых и является ЭД.

Целью исследования Д.А. Гусаковой и Е.А. Ефремова (2014) также была оценка эффективности применения АЛК в дозе 600 мг/сут у 86 пациентов с СД и ЭД (средний возраст 51 год). Лечение проводилось в течение 12 нед. К концу исследования было отмечено существенное улучшение показателей валидизированных опросников – Международного индекса эректильной функции 5 (МИЭФ-5) и AgingMaleSymptoms (AMS) по Heinemann.

Есть ряд работ, показавших эффективность АЛК в улучшении качества спермы и ее защиты от повреждающих факторов (S.F. Ibrahim et al., 2008; D. Yeni et al., 2012; M. Lebda, 2014 и др.). В одной из наиболее свежих публикаций (Н.К. Haghghian et al., 2015) представлены результаты рандомизированного тройного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, в ходе которого изучалось влияние АЛК на показатели спермограммы и уровни маркеров окислительного стресса у мужчин с бесплодием. Пациенты принимали АЛК 600 мг или плацебо в течение 12 нед. В конце исследования общее количество сперматозоидов, их концентрация и моторика были значительно выше в группе АЛК по сравнению с исходным уровнем и контрольной группой. Применение АЛК также привело к значительному улучшению показателей общей антиоксидантной активности и снижению концентрации малонового диальдегида в сперме по сравнению с плацебо.

Известный украинский эндокринолог, профессор В.И. Паньків часто в своих лекциях напоминает, что при лечении пациентов с СД важно добавить не только лет к жизни, но и жизни к годам. Особое внимание при ведении пациентов с СД 1 типа, которые почти всю свою жизнь или значительную ее часть живут с этой болезнью, должно быть уделено сохранению и восстановлению сексуально-репродуктивного здоровья. Включение АЛК в комплексную схему лечения СД позволяет решить и эту задачу.

Підготувала **Наталья Мищенко**



Є.В. Лучицький, д.мед.н., професор, керівник відділу патології статевих залоз; **В.Є. Лучицький**, к.мед.н., провідний науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Статеві розлади у чоловіків, хворих на цукровий діабет

Одним з найпоширеніших і тяжких ендокринних захворювань, яке супроводжується різноманітними ускладненнями, є цукровий діабет (ЦД). Кількість хворих на ЦД неухильно збільшується у всьому світі і на сьогодні становить в економічно розвинених країнах від 4 до 6% від загальної кількості населення зі збереженням тенденції до подальшого зростання. В Україні кількість лише зареєстрованих хворих, які перебувають під диспансерним наглядом ендокринолога, нині становить понад 1,2 млн осіб. Щорічно кількість вперше виявлених випадків ЦД зростає на 5-7%. Темпи росту цього захворювання серед населення планети мають характер епідемії. За підрахунками Міжнародної діабетичної федерації (IDF, 2015), при збереженні таких темпів росту до 2040 р. кількість хворих на ЦД в усьому світі буде становити більш ніж 600 млн, причому співвідношення чоловіки:жінки становитиме 1:1.

Статева функція є одним з ключових елементів нормального способу життя чоловіка. Епідеміологічними дослідженнями доведено корелятивний зв'язок еректильної дисфункції (ЕД) з віком чоловіка та хронічними захворюваннями, серед яких провідне місце належить ЦД. ЕД є однією із найбільш частих загальних хронічних дисфункцій у чоловіків після 40 років. Зазначене захворювання спостерігається у мільйонів чоловіків у всьому світі. Поширеність ЕД, за даними Массачусетського (найбільш повного за обсягом) вивчення старіння чоловіків, яке охоплювало близько 3 тис. чоловіків віком 40-60 років, становить 52%. ЕД тісно пов'язана з віком. Річний ступінь поширеності ЕД зростає з кожною декадою віку і дорівнює 12,4; 29,8 і 46,4 випадка на 1 тис. чоловіків у віці 40-49, 50-59 і 60-69 років відповідно. У середньому ризик ЕД становить приблизно 26 випадків на 1 тис. чоловіків щорічно і підвищується з віком, за наявності ЦД, захворювань серця і артеріальної гіпертензії, операцій на сечостатевих органах, дії несприятливих чинників довкілля, із зниженням сексуальної освіченості та підвищенням психоемоційної напруги. Поширеність ЕД у хворих на ЦД 1 та 2 типу, за даними різних авторів і власних досліджень, становить від 35 до 79% і є найбільш частим ускладненням ЦД у чоловіків.

Результати наших досліджень поширеності ЕД у чоловіків, хворих на ЦД, в Україні й ролі клінічних параметрів діабету в її розвитку здебільшого збігаються з отриманими в інших країнах світу. Так, ЕД було діагностовано у 460 із 560 обстежених пацієнтів з ЦД, що становить 82,1% чоловіків. У осіб, які страждали тільки на ЦД, ЕД було виявлено у 78,9% випадків (у 337 пацієнтів із 427 обстежених), а у чоловіків, хворих на ЦД і артеріальну гіпертензію, — у 92,5% (у 123 пацієнтів із 133 обстежених). Аналіз частоти ЕД залежно від типу ЦД показав, що ЕД частіше спостерігалася у пацієнтів з ЦД 2 типу (89,6%), ніж у чоловіків з ЦД 1 типу (75,3%), причому різниця між ними була вірогідною. Середній показник еректильної функції, за шкалою Міжнародного Індексу Еректильної Функції у хворих на ЦД, становив $15,4 \pm 0,2$ бала, а за наявності супутного захворювання (ЦД + артеріальна гіпертензія) був вірогідно нижчим — $14,4 \pm 0,37$ бала ($p < 0,02$). Не виявлено суттєвої різниці між ступенем порушення еректильної функції у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу (1 тип — $15,2 \pm 0,26$ бала, 2 тип — $15,0 \pm 0,24$ бала). Серед чоловіків, хворих на ЦД 1 типу, найчисленніша група хворих з порушенням статевої функції мала вік 41-50 років, а у пацієнтів з ЦД 2 типу — понад 60 років. Отже, чинник віку в чоловіків, хворих на діабет, втрачає провідну роль у розвитку порушень статевої функції, стає вторинним, підпорядкованим клінічному перебігу хвороби. Порівняння частоти появи ЕД залежно від тривалості ЦД переконливо засвідчило, що зі збільшенням тривалості хвороби неухильно зростає поширеність статевих порушень. Найчастіше ЕД зустрічалася у чоловіків, які хворіли

на ЦД більше 10 років. В той же час при тривалості ЦД менше 1 року ЕД зустрічалася в 3 рази частіше у чоловіків з ЦД 2 типу, ніж у хворих на ЦД 1 типу. Таким чином, роль чинника віку є вагомим для хворих на ЦД 2 типу.

У пацієнтів з ЦД порушення статевої функції розвивається в більш ранньому віці (зниження потенції відбувається в середньому на 10-15 років раніше, ніж у чоловіків без цього захворювання) і спостерігається частіше, ніж в загальній популяції чоловіків. Статеві розлади у чоловіків можуть з'являтися до маніфестації симптомів ЦД і бути першим клінічним симптомом. Особливо це стосується ЦД 2 типу, враховуючи те, що інсулін-незалежний ЦД тривалий час протікає безсимптомно. У більш як 50% чоловіків порушення ерекції спостерігається через 10 років після початку ЦД разом із розвитком інших його ускладнень (ретинопатія, нефропатія, нейропатія тощо), однак може виникати і до їх формування. Істинна поширеність ЕД при ЦД вірогідно значно вища, ніж зареєстрована, оскільки багато хворих на ЦД чоловіків не бажають визнавати наявності у них порушень статевої функції і не звертаються за спеціалізованою допомогою до андролога, сексопатолога, уролога.

Частими проявами статевої слабкості у хворих на ЦД чоловіків є послаблення адекватних та спонтанних ерекцій, зникнення імпульсивності, зниження гостроти та інтенсивності статевого потягу; зменшення сексуальних фантазій, притуплення оргазму; синдром ретроградної еякуляції — за рахунок погіршення функції внутрішнього сфінктера сечового міхура сперма виходить не із статевого члена, а закидається в сечовий міхур, що частіше зустрічається у хворих на ЦД 2 типу. Крім того, сексуальні реакції стають більш слабкими, перерви в статевому житті більш тривалими, а досягнення адекватної ерекції потребує додаткової активної сексуальної стимуляції.

У чоловіків з ЦД характерними особливостями ЕД є поступово прогресуючий розвиток, зменшення частоти та здатності утримувати протягом статевого акту ерекцію при збереженому на початку захворювання лібідо (статевого потягу) з подальшим його пригніченням і формуванням байдужості до статевих дій. Погіршення якості статевих дій у хворих на ЦД призводить до порушення міжособистісних статевих стосунків, що збільшує рівень депресії та тривожності, психоневрологічної симптоматики, негативно позначається на якості життя і погіршує перебіг ЦД. Психогенні чинники впливають на розвиток сексуальних розладів у чоловіків, хворих на ЦД. Ураження нервової системи є одним з частих ускладнень цього захворювання. Порушення центральної нервової системи при ЦД можуть спостерігатися як у межах діабетичної енцефалопатії, так і у вигляді ізолятованих неврозоподібних та психопатоподібних станів. Поява депресивних порушень у хворих на ЦД відмічається

невдовзі після встановлення цього діагнозу. Погіршення стану здоров'я супроводжується посиленням вираженості депресивних розладів, що проявляється збільшенням рівня тривожності, відчуттям внутрішньої напруги, порушенням сну, астенизацією. Поширеність психоневрологічних розладів зростає зі збільшенням тривалості ЦД, а також є більш високою у хворих з уперше виявленим ЦД та у пацієнтів літнього віку. Поширеність депресивних станів у хворих на ЦД становить більш як 65%, тривалість депресії у чоловіків до 1 місяця — 35,4%. При ЦД легкого і середнього ступенів тяжкості спостерігаються неглибокі депресивні розлади тривалістю від кількох тижнів до 1-3 місяців, тоді як у хворих з тяжкою формою перебігу ЦД мають місце більш тривалі депресивні стани. Також більш тривалі депресивні стани притаманні хворим на ЦД з частими декомпенсаціями, схильністю до коматозних станів і лабільним перебігом хвороби. Серед психопатологічних феноменів найчастіше спостерігається тривога — у понад 80% хворих.

Гіперглікемія є суттєвим чинником збільшення рівня депресії, тривоги, зниження енергетичності, позитивності самовідчуттів, психологічного благополуччя, погіршення загального психічного стану. Порушення рівноваги процесів збудження та гальмування у центральній нервовій системі призводить до розвитку нав'язливих коїтофобій, невпевненості у власних сексуальних можливостях, страху гіпоглікемічної коми під час статевих дій, астеничних проявів.

Із збільшенням тривалості, тяжкості та при лабільному перебігу ЦД поширеність статевих порушень зростає. У чоловіків з ЦД 1 типу максимальна частота статевих розладів зсувається на значно молодший вік, а у чоловіків з ЦД 2 типу ЕД спостерігається у такому ж віці, як у здорових людей, але має значно вищу частоту.

Високий відсоток частоти порушень еректильної функції у чоловіків з ЦД в Україні дає підставу припустити, що більшість хворих живуть роками з незадовільним глікемічним контролем. Поєднання ЦД і артеріальної гіпертензії посилює ризик і призводить до ще більшого зростання частоти ЕД у цієї категорії хворих. Крім того, тривале вживання антигіпертензивних препаратів, діуретиків, нітрогліцерину також може призводити до погіршення еректильної функції.

Вивчення поширеності урогенітальної патології серед чоловіків, хворих на ЦД, виявило збільшення частоти запальних процесів статевих органів, серед яких провідне місце посідають баланопостит, хронічний простатит, хронічний пієло-нефрит. Особливостями їх клінічного перебігу є довготривалий характер з частими загостреннями (тобто більш швидкий перехід у хронічну форму порівняно з загальною популяцією чоловіків), схильність до швидкої генералізації процесу. Баланопостит може бути першою ознакою порушення толерантності до глюкози і передвісником поліморфної клінічної



Є.В. Лучицький

картини ЦД. Після статевих актів у хворих у цей період захворювання частіше з'являється свербіння, почервоніння головки статевого члена, вона може вкриватись білим нальотом (поширено або плямами), що залежить від перепадів рівня глюкози в крові та стану імунітету і до певного часу не потребує спеціального лікування — процес може з'являтися або стихати самовільно. Стабільна нормалізація рівня глюкози в крові збільшує захисні сили організму, що не дає можливості сапрофітній мікрофлорі викликати запальний процес. Ретельне виконання правил індивідуальної гігієни у цей період полегшує або призводить до нормалізації стану пацієнта. Всім хворим на хронічний, атипичний перебіг баланопоститу слід проходити клініко-лабораторне обстеження для виявлення латентної форми ЦД. Надалі хвороба набуває більш виразних клінічних проявів і потребує спеціального лікування. Лабораторне дослідження урогенітальних виділень у чоловіків, хворих на ЦД, виявляє наявність змішаної мікрофлори (переважно грибово-бактеріальної). На тлі ослабленого імунітету процес може переходити в хронічну форму та поширюватись в верхні та нижні статеві та сечові шляхи з формуванням вторинних запальних вогнищ. Ультразвукове та доплерографічне обстеження виявляє у хворих на ЦД, в анамнезі у яких був хронічний запальний процес, ділянки рубцевих змін в статевих органах, які сприяють зменшенню функціональної активності статевої системи. Фіброзні зміни з відкладанням кальцинатів у чоловіків, хворих на ЦД, внаслідок запальних захворювань та розладів мікроциркуляції виявлені не тільки в передміхуровій залозі, але і в яєчках та кавернозних тілах, стінках судин статевих органів. Це є вагомим чинником пригнічення копулятивної та генеративної функції при захворюванні на ЦД. Дані наукових досліджень свідчать про більш часту захворюваність на хворобу Пейроні у пацієнтів з ЦД. Хворобу Пейроні, при якій рубцеві з відкладанням кальцинатів зміни в статевому члені призводять до його викривлення під час ерекції, а при більш значних ділянках ураження ще й з'являються больові відчуття у статевому члені, у хворих на ЦД діагностують у 8 разів частіше, ніж у загальній популяції чоловіків.

Поширеним стражданням чоловіків, хворих на ЦД, є захворювання передміхурової залози (простатит та гіперплазія передміхурової залози), причому частіше спостерігається паренхіматозна форма цієї патології. На початку захворювання пацієнтів турбує збільшення частоти

Продовження на стор. 28

Є.В. Лучицький, д.мед.н., професор, керівник відділу патології статевих залоз;
В.Є. Лучицький, к.мед.н., провідний науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Статеві розлади у чоловіків, хворих на цукровий діабет

Продовження. Початок на стор. 27

сечовиділення, зниження напору струменя при сечовиділенні, відчуття неповного сечовиділення з наступними позивами після сечовиділення, тягучі, ниючі болі у статевих органах та нижній частині живота з різноманітним поширенням. Це супроводжується пригніченням настрою, психоемоційними розладами, наростанням відчуття невпевненості у власних сексуальних можливостях. Тяжкість функціональних дизуричних, больових, сексологічних симптомів, а також зміни якості життя і значущість симптомів для пацієнта та подружньої пари залежить від ступеня захворювання та перебігу ЦД.

Наявність ЦД прискорює розвиток патологічних змін в статевих органах, особливо у чоловіків літнього та похилого віку. Знижена толерантність до вугледів, за даними різних авторів, спостерігається у 50-85% людей похилого віку. Пік захворюваності на ЦД відмічається у віці 50 років, і після того вона поступово знижується. У похилому віці захворювання на ЦД супроводжується прискореним розвитком діабетичної нейро- та ангіопатії, що є суттєвим чинником виникнення ускладнень ЦД. Встановлено, що порушення ритму та якості статевого життя в похилому віці може сприяти виникненню у чоловіків психосоматичних розладів, зокрема таких, як коліти, розлади перетравлювання їжі, стенокардія, зупинка дихання у сні. З віком прогресує зниження концентрації імуноглобулінів в крові, змінюється співвідношення субпопуляцій лейкоцитів, що підвищує ризик розвитку інфекційних захворювань та новоутворень. Клімактеричний період є перехідним етапом в житті людини. Фізіологічний клімакс — закономірний етап індивідуального розвитку людини. У більшості представників чоловічої статі вікова перебудова організму проходить малопомітно, плавно та збалансовано, а приблизно 20% чоловіків відчувають особливості змін організму, характерні для патологічного клімаксу. Патологічний клімакс супроводжується симптомами, які порушують фізіологічний хід старіння людини, призводять до розвитку хворобливого стану. У хворих на ЦД патологічний клімакс спостерігається частіше, його симптоми можуть з'явитись в більш ранньому віці та бути більш тяжкими, ніж в загальній популяції чоловіків.

Симптоми клімактеричних розладів поділяють на такі групи:

- психоемоційні порушення (підвищена втомлюваність, лабільність настрою із схильністю до депресії, підвищена дратливість, послаблення пам'яті та уваги, бідність емоцій, відчуття страху, порушення сну, зміни лібіді та зниження статевої активності);
- вегето-судинні прояви (вазомоторна нестабільність із схильністю до гіпертензії; тахікардія, кардіалгія, напади головного болю, підвищена пітливість, приливи жару, запаморочення, підвищена чутливість до атмосферних змін);
- зміни в сечостатевої системі (послаблення та порушення спонтанних та адекватних ерекцій, зниження фертильності еякуляту, підвищення частоти та послаблення напору струменя при сечовиділенні за рахунок гіперплазії передміхурової залози);
- порушення обміну речовин (збільшення маси жирової тканини переважно у верхній частині тіла; зменшення маси

та сили м'язів, зниження фізичної витривалості; затримка темпу росту волосся, атрофія шкіри, анемія, остеопороз).

Повний комплекс симптомів зустрічається не у всіх пацієнтів. У кожному випадку має місце індивідуальне поєднання, що формує різноманітність проявів захворювання.

У хворих на ЦД з віком частіше спостерігаються склеротичні ураження судин, порушення функції нирок та печінки. Простежено взаємозв'язок між віковим угасанням чоловічої статевої спроможності та атеросклерозом, ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією, гіперплазією передміхурової залози, остеопорозом, схильністю до ожиріння. З віком у чоловіків збільшується частота розвитку гінекомастії. Це пов'язано із змінами співвідношення статевих гормонів: естрогенів та андрогенів у плазмі крові, що може бути наслідком печінкової та ниркової недостатності, а також дії великої кількості ліків, які необхідні для підтримки загального стану здоров'я хворих. Встановлено, що більш як у 63% подружніх пар, в яких чоловік хворіє на ЦД, мають місце подружні дисгармонії. У жінок пацієнтів, які хворіють на ЦД, спостерігаються гіпоорганізми, аноргазмія, сексуальне пригнічення, послаблення психологічної складової біологічного компонента статевої близькості, обумовлені невротичними реакціями на статево слабкість чоловіка. Послаблення сексуально-поведінкової складової є результатом обмеження дій, націлених на статево збудження в початковому періоді статевого акту після прояву статевого розладу у чоловіка. В свою чергу, подружня дезадаптація негативно впливає на сексуальну дисфункцію чоловіка, поглиблює статевої розлад, погіршує міжособистісні стосунки, призводить до підвищення психоемоційної напруги у хворих на ЦД, що погіршує якість їх життя та перебіг захворювання.

Для лікування відображених у загальних рисах основних патологічних станів статевої системи чоловіків, хворих на ЦД, існують різні фармакологічні засоби; фізіотерапевтичні, нетрадиційні та хірургічні методи; методики психотерапевтичної корекції дисгармонії сексуальної пари. Суттєвим моментом є те, що хворий на ЦД із статевим розладом, перебуваючи під наглядом ендокринолога, лікується насамперед від основного захворювання — ЦД, а необхідним для відновлення/покращення статевого життя є спеціалізована допомога андролога, уролога. Це буде сприяти покращенню психоемоційного стану хворого і перебігу ЦД. Своєчасне обстеження чоловіків, хворих на ЦД, у віці >50 років дозволить виявити статевий розлад та визначити адекватну тактику лікування.

З віком у чоловіків, хворих на ЦД, уповільнюється біосинтез гормонів, зокрема статевого гормону — тестостерону. Наслідком різкого зменшення андрогенної насиченості організму чоловіків є послаблення статевої функції, зниження працездатності та підвищення втомлюваності, психоемоційна лабільність. В комплексному лікуванні «чоловічої осені» використовують замісну гормональну терапію, основу якої складає лікування препаратами, що містять чоловічі статеві гормони і приводять до нормалізації біосинтезу андрогенів в організмі чоловіка.



В.О. Сергієнко, к.мед.н., виконавач обов'язків доцента, **О.О. Сергієнко**, д.мед.н., професор.

Довголанцюгові серцево-судинні

Омега-3 і омега-6 довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти (ДЛ ω-ПНЖК) є незамінними, оскільки не синтезуються de novo. У процесах метаболізму використовуються три основні ω-3 ПНЖК, отримані з продуктами харчування: α-ліноленова (α-ЛЛК) [C18:3(ω-3)], ейкозапентаєнова (ЕПК) [C20:5(ω-3)] і докозагексаєнова (ДГК) [C22:6(ω-3)] кислоти. α-ЛЛК є найпростішою з ω-3 ПНЖК, а її синтез, як і інших ω-3 ПНЖК та ω-6 ПНЖК, потребує наявності Δ15-десатурази. В організмі ссавців фермент відсутній, тому адекватне надходження ω-3 ПНЖК забезпечується дієтичним споживанням.

Синтез ейкозаноїдів супроводжується конкурентними відносинами між ЕПК, ДГК і арахідоновою кислотою (АК), що перешкоджає продукції тромбоксану А₂ (ТХА₂); причому оптимальним субстратом синтезу є ω-3 ПНЖК. Загальне добове споживання ω-3 ПНЖК з їжею в США становить приблизно 1,6 г, причому на α-ЛЛК припадає близько 1,4 г/добу, ЕПК і ДГК — 0,1-0,2 г/добу. Оскільки коефіцієнт конверсії α-ЛЛК в ЕПК і ДГК коливається в межах 0,2-15%, загальна кількість доступних для організму ЕПК і ДГК в раціональному харчуванні в цілому значно нижча рекомендованої.

Позитивний зв'язок між споживанням ДЛ ω-3 ПНЖК, які знаходяться у риб'ячому жирі, та низькою поширеністю ішемічної хвороби серця (ІХС) було уперше виявлено в 1980 році Н.О. Bang, J. Dyerberg у греландських ескімосів, що, на думку авторів, є результатом постійного споживання риби і/або морепродуктів. Відомо, що ці традиційні продукти харчування ескімосів містять велику кількість ДЛ ω-3 ПНЖК з риб'ячого жиру (C20-C22_(ω-3)). У подальшому виявлено негативну кореляцію між смертністю внаслідок ІХС та споживанням риб'ячого жиру, що дозволило висловити припущення про антиатеросклеротичні і/або антитромботичні властивості ДЛ ω-3 ПНЖК. Проте ця гіпотеза здається сумнівною, оскільки навіть високе споживання ω-3 ПНЖК істотно не впливає на виникнення і/або прогресування атеросклерозу або маніфестацію ІХС. Дослідження Zutphen було першим когортним проспективним, яке показало, що регулярне вживання продуктів, отриманих з морської риби, пов'язане з менш фатальною ІХС. Тим часом результати спостережень інших авторів свідчать про відсутність асоціації і/або навіть про дещо підвищений ризик розвитку фатальної ІХС у людей з більш високим рівнем споживання морської риби. Крім того, позитивний вплив ДЛ ω-3 ПНЖК на перебіг серцево-судинних захворювань (ССЗ) може залежати від особливостей харчування. Метааналіз 13 проспективних досліджень виявив, що у людей, які вживали принаймні одну страву з риби на тиждень, ризик смерті внаслідок ІХС приблизно на 15% нижчий порівняно з тими, хто споживав рибу менше ніж один раз на місяць, а кожні додаткові 20 г риби на добу знижують ризик розвитку фатальної ІХС на 7%. Результати Cardiovascular Health Study свідчать, що високий рівень ДЛ ω-3 ПНЖК у фосфоліпідах плазми крові пов'язаний з низьким ризиком фатальної ІХС, але не корелює з меншим ризиком нефатального інфаркту міокарда (ІМ). GISSI-Prevenzione — це перше багаточентрове відкрите рандомізоване дослідження хворих, які перенесли ІМ. Отримані результати свідчать, що виражений позитивний вплив на первинні кінцеві точки спостерігався лише за використанням високоочищених ω-3 ПНЖК. Результати GISSI-HF — другого рандомізованого подвійно-сліпого плацебо-контрольованого дослідження ефективності призначення пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) 1 г ω-3 ПНЖК/добу — протягом 3,9 років виявили незначне зниження загальної смертності та госпіталізацій внаслідок ССЗ. Позитивні ефекти впливу ω-3 ПНЖК спостерігалися у хворих, які поряд

із вживанням антитромбоцитарних препаратів дотримувались принципів «середземноморської» дієти. Аналіз результатів дослідження DART-1 у чоловіків з нещодавно перенесеним ІМ, які вживали рибу принаймні двічі на тиждень, виявив зменшення смертності на 29% протягом 2 років спостереження. Результати дослідження DART-2, проведеного за участю пацієнтів зі стабільною ІХС за відсутності ІМ, не зафіксували позитивного впливу ω-3 ПНЖК протягом 9 років спостереження. Можливі причини розбіжностей — методологічні проблеми, а також припинення набору пацієнтів для DART-2 протягом першого року. У дослідженні JELIS, яке включало 18645 хворих з гіперхолестеринемією, що отримували статини, було показано, що поєднання статинів із щоденним вживанням 1,8 г ЕПК супроводжувалося зменшенням випадків фатальної ІХС на 19% (протягом 4,6 років спостереження). Отже, призначення ω-3 ПНЖК у невеликих дозах істотно знижує ризик фатальної ІХС, а високі дози і тривале вживання цих препаратів мають захисний ефект щодо нефатальних коронарних подій. На основі аналізу рандомізованих клінічних та проспективних когортних досліджень зроблено висновок, що збільшення споживання ω-3 ПНЖК, отриманих із риб'ячого жиру, а не α-ЛЛК, знижує ризик раптової смерті внаслідок ССЗ і, ймовірно, інсульту.

Особливості впливу ДЛ ω-3 ПНЖК на вуглеводний обмін. ЕПК і ДГК не виявляють істотного негативного впливу на метаболізм глюкози. Зокрема, у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу не спостерігається порушення глікемічного контролю (8-тижневий дослідження впливу 900 або 1800 мг ЕПК/добу). Повідомляється про погіршення контролю глікемії при використанні ω-3 ПНЖК у лікуванні хворих на ЦД 2 типу, однак не виявлено змін вмісту НbA_{1c}, препрандального інсуліну та С-пептиду. Включення в режим лікування пацієнтів з гіпертригліцеридемією та іншими чинниками ризику ССЗ 1,7 г ЕПК та ДГК/щоденно протягом року не супроводжується негативним впливом на метаболізм глюкози. Результати інших досліджень свідчать про незначне погіршення і/або відсутність впливу ДЛ ω-3 ПНЖК на вуглеводний обмін.

Особливості впливу ДЛ ω-3 ПНЖК на ліпідний обмін. ДЛ ω-3 ПНЖК сприяють зменшенню синтезу і секретії ліпопротеїнів дуже низької щільності, що супроводжується пригніченням утворення тригліцеридів (ТГ). Крім того, ДЛ ω-3 ПНЖК сприяють збільшенню β-окиснення інших жирних кислот у мітохондріях і пероксисомах, ймовірно, за рахунок активації рецепторів активатора проліферації пероксисом-α (PPAR-α). Вживання 3-4 г ДЛ ω-3 ПНЖК/добу дозозалежно знижує концентрацію ТГ в крові (на 25-30%), не впливає на рівень загального холестерину (ЗХС), збільшує вміст ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на 5-10%, аліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) — на 1-3%. Однак підвищення ЛПНЩ відбувається в основному за рахунок зростання % менш атерогенних ЛПНЩ; одночасно % потенційно більш атерогенних ЛПНЩ зменшується. Найбільш вагомий і довготривалий позитивний результат впливу ω-3 ПНЖК виявлено щодо дозозалежного зниження

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

омега-3 поліненасичені жирні кислоти: захворювання і цукровий діабет

концентрації ТГ в крові, зокрема у хворих із гіпертригліцеридемією (від 10 до 33%). Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) схвалило рецептурну форму ДЛ ω -3 ПНЖК (1 г капсули – приблизно 465 мг етилового ефіру ЕПК і 375 мг ДГК). Цей препарат використовують для лікування дисліпопротеїнемії (ДЛП), які характеризуються виразним збільшенням вмісту ТГ ($\geq 5,65$ ммоль/л). Однак результати досліджень особливостей впливу ЕПК і ДГК на концентрацію ліпідів в крові досить суперечливі. Зокрема, препарат ДЛ ω -3 ПНЖК менш ефективно знижує рівень ТГ в крові хворих, ніж гемфіброзил. Призначення ЕПК і ДГК хворим із гіпертригліцеридемією, первинною гіперхолестеринемією, комбінованою ДЛП, сімейною комбінованою ДЛП, ІХС та персистуючою гіпертригліцеридемією сприяє і/або не впливає на зменшення рівня ЗХС, а також підвищення ХС ЛПВЩ, ЛПВЩ-2 і аполіпопротеїну А. Режим харчування мишей з високим вмістом жиру, холестерину і 1% риб'ячого жиру протягом 20 тижнів сприяє пригніченню розвитку і зменшенню розмірів атеросклеротичних бляшок. Однак споживання хворими таких високих доз риб'ячого жиру і/або ЕПК неможливе та й взагалі недоцільне. Отже, зменшення серцево-судинної смертності на тлі споживання ДЛ ω -3 ПНЖК, очевидно, не пов'язане із сповільненням росту атеросклеротичної бляшки. Дослідження щодо використання ω -3 ПНЖК у хворих на ЦД без діагностованої ІХС (незважаючи на накопичення доказів, що ЦД 2 типу все частіше оцінюється як еквівалент ІХС) нечисленні, а отримані результати не дозволяють стверджувати про їх ефективність. Однак відомо, що відносний ризик розвитку ІХС у хворих, які споживають рибу менше 1 разу на місяць, становить 0,70; 1-3 рази на місяць – 0,60; 1 раз на тиждень – 0,64; 5 разів на тиждень – 0,36. Отже, більш високий рівень споживання риби (у тому числі ω -3 ПНЖК) сприяє значному зниженню частоти розвитку ІХС і зменшенню загальної смертності.

Вплив ДЛ ω -3 ПНЖК на стан агрегації тромбоцитів і гемостаз. ДЛ ω -3 ПНЖК завдяки впливу на стан агрегації тромбоцитів і гемостаз можуть зменшити ризик виникнення атеротромбозу. Однак біологічний вплив ДЛ ω -3 ПНЖК на функції гемостазу і тромбоутворення в природних умовах остаточно не з'ясовано. Зокрема, результати дослідження щодо впливу ДЛ ω -3 ПНЖК на стан агрегації тромбоцитів у пацієнтів із чинниками ризику розвитку ССЗ суперечливі, що, ймовірно, є результатом відмінностей в методології дослідження, джерелах і кількості ДЛ ω -3 ПНЖК. Призначення хворим на ЦД 2 типу 900 мг ЕПК/добу протягом 8 тижнів супроводжується пригніченням синтезу чинника активації тромбоцитів (на тлі незміненої колаген- або АДФ-індукованої агрегації). Вживання хворими на ІХС 1800 мг ЕПК/добу або 3,4 г ЕПК + ДГК сприяє посиленню фібринолітичної активності, а використання в дієті пацієнтів у постінфарктний період 3,4 г ЕПК і ДГК/добу супроводжується подовженням часу кровотечі, однак не впливає на інші параметри гемостазу. Вживання пацієнтами із ЦД 2 типу 900 мг ЕПК/добу протягом 8 тижнів сприяє зменшенню вмісту чинника активації тромбоцитів, а параметри їх агрегації не змінюються. Більш точна оцінка впливу ДЛ ω -3 ПНЖК на функціональний стан тромбоцитів може бути проведена за допомогою аналізу змін стану маркерів активації прокоагуляційних процесів, в тому числі Р-селектину і активної конформації глікопротеїну ІІb/ІІІа комплексу. Крім того, необхідно вивчати маркери, які здатні виявити істотні зміни в тромбоцитах. Зокрема, призначення волонтерам

ω -3 ПНЖК супроводжується пригніченням експресії протеїнів мембран тромбоцитів (білків, необхідних для забезпечення процесів взаємодії тромбоцити-тромбоцити, лейкоцити-тромбоцити та тромбоцити-судинна стінка).

Довголанцюгові ω -3 ПНЖК та функція ендотелію. In vitro ДЛ ω -3 ПНЖК (і особливо ДГК) позитивно впливають на ендотеліальну активацію за рахунок зменшення адгезії моноцитів і лейкоцитів. Ці функції частково пов'язані з гальмівним впливом ДГК і ЕПК на транскрипційний ядерний фактор «каппа-бі» (NF- κ B). Проте результати аналізу особливостей впливу ω -3 ПНЖК на стан біомаркерів запалення у людей непереконливі. Зокрема, не виявлено істотного впливу наслідків споживання ДЛ ω -3 ПНЖК і/або риби на концентрацію маркерів ендотеліальної активації у плазмі крові. Однак призначення ω -3 ПНЖК пацієнтам із ризиком ІХС, а також хворим із ДЛП супроводжується позитивним впливом на вміст маркерів ендотеліальної активації, хемо- і цитокінів, що було продемонстровано in vitro та in vivo. У низці інших робіт з використанням широкого діапазону концентрацій ДЛ ω -3 ПНЖК не виявлено аналогічних протизапальних ефектів. Зокрема, призначення хворим на ЦД 2 типу з гіпертонічною хворобою (ГХ) 4 г ЕПК або ДГК/добу протягом 6 тижнів (порівняно з групою пацієнтів, які отримували оливкову олію) сприяє зменшенню активності оксидантного стресу, однак не впливало на рівні С-реактивного протеїну (СРП), хемо- і цитокінів. Отже, ЕПК та ДГК пригнічують ендотеліальні маркери активації запального процесу у хворих із ССЗ, однак не впливають на концентрацію СРП. Результати рандомізованого подвійно-сліпого дослідження в чоловіків з ожирінням і ДЛП ефективності 4 г ЕПК/добу порівняно з 4 г ДГК або оливкової олії/добу свідчать, що саме ДГК, а не ЕПК і/або оливкова олія покращує відповідь до ацетилхоліну та нітроприсида натрію, а також згладжує вазоконстрикторний ефект адреналіну. Ймовірно, що ДГК ефективно впливає на ендотеліальні механізми, що сприяє зниженню артеріального тиску (АТ).

Довголанцюгові ω -3 ПНЖК і запалення. Прояви протизапальних ефектів ДЛ ω -3 ПНЖК багато в чому опосередковані станом метаболізму ейкозаноїдів, включаючи простагландини, тромбоксани і лейкотрієни, які є ключовими медіаторами запальних реакцій. Вплив ДЛ ω -3 ПНЖК на метаболізм ейкозаноїдів може здійснюватись різними шляхами. Зокрема, ДЛ ω -3 ПНЖК безпосередньо впливають на активність розчинної епоксигідролази (ЕГ) печінки, яка регулює доступність і метаболізм епоксиейкозатриєнової кислоти (ЕЕТ), що має кардіопротекторні та протизапальні властивості. Розчинна ЕГ є терапевтичною мішенню при гострому запальному процесі, отже пошук її потужних і стабільних інгібіторів викликає значну зацікавленість. У той же час запальний процес посилюється за рахунок збільшення утворення ліпоксинів. Регулювання ДЛ ω -3 ПНЖК активності ЕГ може змінювати рівень ЕЕТ кислот і тим самим впливати на перебіг запальних реакцій і розвиток атеросклерозу. ДЛ ω -3 ПНЖК, крім ймовірного безпосереднього впливу на активність розчинної ЕГ, у результаті заміщення АК у фосфоліпідах мембран, можуть опосередковано впливати на епоксигеназний шлях. Інший підхід до верифікації особливостей протизапальних ефектів ДЛ ω -3 ПНЖК ґрунтується на принципах запального «дозволу». Відомо, що у locus міногит запалення спочатку виявляються ефекти прозапальних медіаторів нейтрофілів периферичної крові, зокрема простагландинів і лейкотрієнів. Однак простагландини сприяють поступовій елімінації лейкоцитів

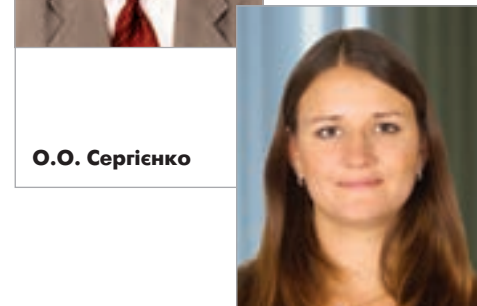
і детриту клітин, а також синтезу протизапальних ліпоксинів, резолвінів і протектинів, що дозволяє відновити гомеостаз і запобігає розвитку та переходу запального процесу в хронічну форму. Ліпоксини (у тому числі аспірин-швидкорегуючі), деривати ω -6 ПНЖК мають потужний протизапальний вплив, тобто ω -6 ПНЖК є не лише попередниками прозапальних ейкозаноїдів. Резолвін E_1 захищає від надмірної експресії прозапальних генів і блокує трансендотеліальну міграцію поліморфно-ядерних лейкоцитів – невід'ємного елемента атерогенезу. Крім того, резолвін E_1 приблизно на 40% зменшує рухомість лейкоцитів, пригнічує агрегацію тромбоцитів, зумовлену АДФ і агоністами рецепторів тромбоксану. Ці антиагрегантні ефекти не виявлено в тромбоцитах у відповідь на колаген або стимуляцію кров'яних пластинок попередниками ДГК. Отже, ймовірно, ω -3 ПНЖК є агоністами окремого антитромбоцитарного ланцюга.

Особливості впливу ДЛ ω -3 ПНЖК на стан гемодинаміки. Застосування ω -3 ПНЖК сприяє дозозалежному зниженню АТ у хворих на ГХ, причому цей ефект спостерігається лише на тлі використання високих доз. Зокрема, призначення 3,4 г ЕПК і ДГК/добу протягом 6 тижнів сприяє зменшенню систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) відповідно на 3,1 і 1,8 мм рт. ст. на тлі вживання ω -3 ПНЖК. Щоденне вживання хворими на ГХ 3,4 г ЕПК і ДГК протягом 4 міс сприяє зниженню САТ/ДАТ на 6/5 мм рт. ст. ДГК сприяє зниженню АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС), а комбіноване вживання ЕПК і ДГК супроводжується більш вираженою динамікою зниження ДАТ у хворих із застійною ХСН, що має важливе клінічне значення. Результати епідеміологічного дослідження GOCADAN уперше виявили вірогідно значущий зв'язок між рівнем ДАТ і концентрацією ДГК у мембранах еритроцитів ($p < 0,001$). У той же час не виявлено будь-якого зв'язку між концентрацією α -ЛЛК і особливостями ритму серця, хоча інші дослідники повідомляють про наявність негативної кореляції. Одна з гіпотез механізму впливу ω -3 ПНЖК на ритм серця базується на тому, що ДЛ ω -3 ПНЖК знижують рівень ДАТ, що сприяє більш повільному ритму серця. ДЛ ω -3 ПНЖК можуть стимулювати продукцію оксиду азоту (NO), що збільшує вазодилатацію великих артерій і судин та, відповідно, знижує ДАТ; сприяти збільшенню фракції викиду лівого шлуночка за рахунок підвищення наповнення шлуночків під час діастолі і тим самим забезпечувати енергозберігаюче діастолічне розслаблення. ДЛ ω -3 ПНЖК позитивно впливають на рівень електричного порогу, за якого викликається фібриляція шлуночків, сприяють зниженню вмісту ТХА₂, покращенню кровоплину і зниженню жорсткості стінки судин.

Антиаритмічні ефекти ДЛ ω -3 ПНЖК. Повідомляється, що ω -3 ПНЖК можуть зменшити сприйнятливості до розвитку аритмії. Крім того, ω -3 ПНЖК змінюють провідність іонних каналів у мембранах кардіоміоцитів (КМЦ) і тим самим запобігають розвитку аритмії. Результати досліджень in vivo та in vitro свідчать на користь припущення про те, що ω -3 ПНЖК мають антиаритмічні ефекти. Наявність негативного кореляційного зв'язку між наслідками вживання ДЛ ω -3 ПНЖК і параметрами ритму серця дозволила сформулювати гіпотезу, що вплив ДЛ ω -3 ПНЖК і ДЛ ω -6 ПНЖК на ритм серця може сприяти більш низькому рівню смертності. Аналіз антиаритмічної ефективності ω -3 ПНЖК проводиться в кількох напрямках. Зокрема, встановлено, що призначення ω -3 ПНЖК сприяє підвищенню варіабельності ритму серця (ВРС), а нормалізація параметрів ВРС поєднується з низьким ризиком раптової смерті. Аналіз результатів перехресного дослідження у хворих на ІХС



В.О. Сергієнко



О.О. Сергієнко

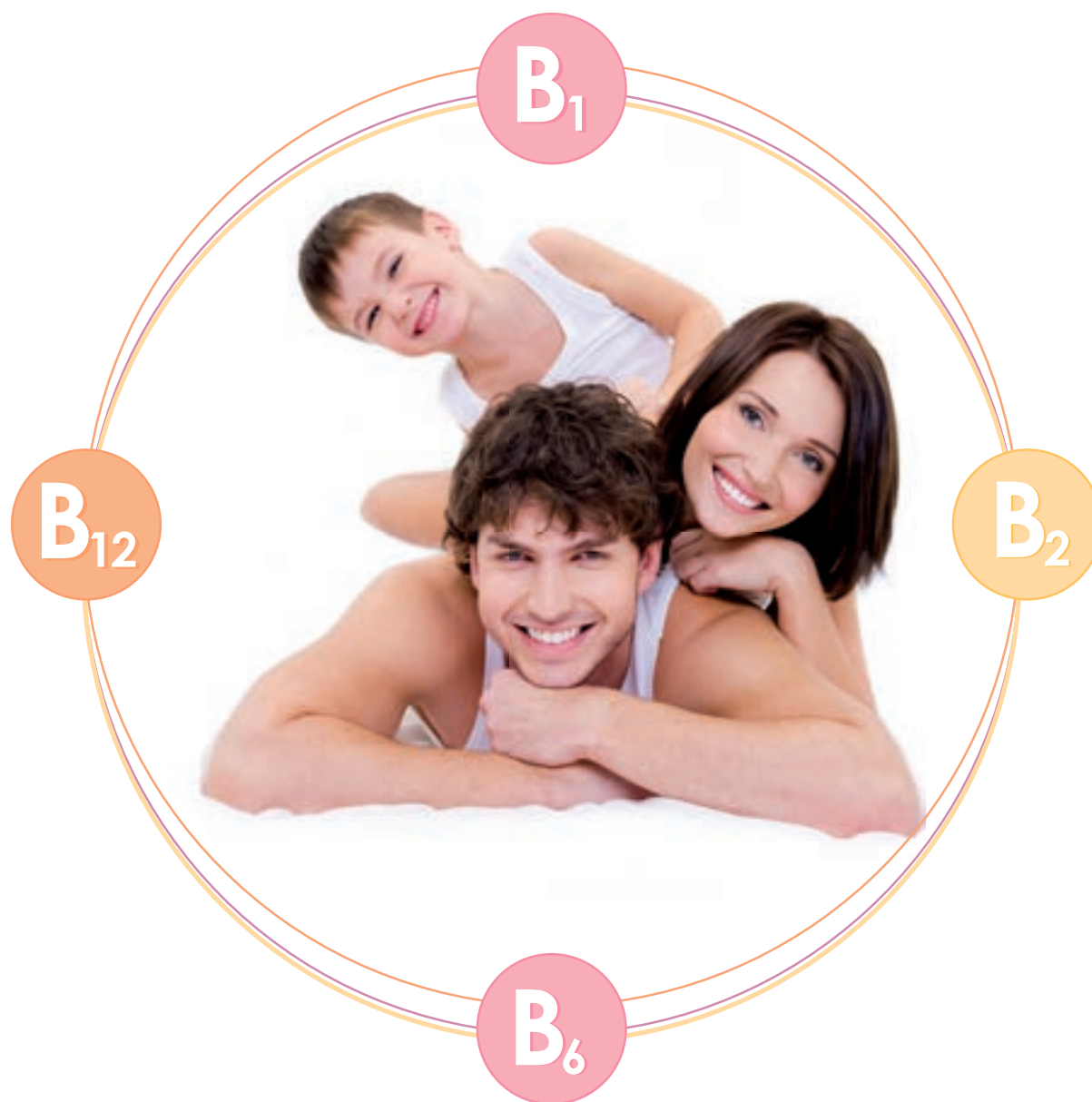
виявив, що щоденне вживання 3 і/або 6 г ЕПК і ДГК сприяє підвищенню варіабельності RR-інтервалів; при цьому зменшення симпато-парасимпатичного індексу свідчить про пригнічення активності симпатичної нервової системи. Результати FAAT Trial свідчать, що призначення хворим із шлуночковою тахікардією/фібриляцією 2,6 г/добу ЕПК+ДГК протягом року супроводжується відтермінуванням часу появи шлуночкової тахікардії/фібриляції. Включення в статистичний аналіз «можливих подій» виявило, що час появи шлуночкової тахікардії вірогідно подовжувався в хворих, які отримували ω -3 ПНЖК. Збільшення ЧСС є іншим незалежним чинником ризику раптової смерті. ДЛ ω -3 ПНЖК сприяють зменшенню ЧСС і загального судинного опору, що, можливо, є результатом покращення функціонування шлуночків серця. ω -3 ПНЖК і ω -6 ПНЖК можуть виявити негативний ефект у пацієнтів із небезпечними для життя «рі-ентрі» аритміями, тоді як, ймовірно, є доцільними у хворих з перенесеним ІМ. Приєднання аритмій у пацієнтів з перенесеним ІМ та СН, можливо, є результатом тригерної активності та пролонгування дії потенціалів, а це варіант аритмії, при якому ω -3 ПНЖК виявляють захисний ефект. Особливості механізмів зворотного зв'язку між ритмом серця і ω -3 ПНЖК невідомі, однак, ймовірно, він не опосередкований п. vagus. Очевидно, що ДЛ ω -3 ПНЖК впливають на ритм серця завдяки їх включенню у мембрани КМЦ. Отже, ω -3 ПНЖК (крім антиатеросклеротичного ефекту) сприяють зменшенню ризику виникнення шлуночкової аритмії, що може бути опосередковано сповільненням ЧСС. ДЛ ω -3 ПНЖК здатні суттєво впливати на механізми, пов'язані з запальними процесами, зокрема ендотеліальної активації, зміну метаболізму ейкозаноїдів, в тому числі епоксигеназного шляху і запального «дозволу». Ймовірно, що ДЛ ω -3 ПНЖК, аналогічно СРП, не впливають на рівні розчинних маркерів ендотеліальної активації та цитокінів у крові. Однак складно надати докази протизапальної дії ДЛ ω -3 ПНЖК в організмі людини in vivo. З метою виявлення альтернативних шляхів потрібне опрацювання більш специфічних і чутливих біомаркерів. Зокрема, показано, що ДЛ ω -3 ПНЖК сприяють зменшенню концентрації аполіпопротеїнів А₁, L₁, Zn- α_2 -глікопротеїну, прекурсора гаптоглобіну, антитромбін ІІІ-подібного протеїну, компонентів амілоїду Р і гемопексину в протеомі крові. Це дозволяє припустити, що ДЛ ω -3 ПНЖК активують протизапальні та ліпід-модифікуючі механізми і, таким чином, можуть перешкоджати ранньому розвитку ІХС.

Американська асоціація серця, Європейське товариство кардіологів рекомендують призначення пацієнтам з діагностованими ССЗ препаратів ω -3 ПНЖК (ЕПК та ДГК приблизно 1 г/добу) з метою попередження раптової смерті внаслідок ССЗ, а також в постінфарктний період. Використання ДЛ ω -3 ПНЖК в лікуванні ДАНС у хворих на ЦД 2 типу слід розглядати в більш глобальних стратегіях, включаючи зміни способу життя, зокрема дотримання середземноморської дієти та регулярного фізичного навантаження.



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., Землянишина 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., Рогоза С.В. Вертеброгенні больові синдроми попереково-крижового відділу хребта та їх лікування з використанням вітамінів групи В // Новости медицины и фармации. — 2008. — №16. — С. 18–20.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Нейровітан.

Склад: 1 таблетка містить октотіаміну 25 мг, рибофлавіну 2,5 мг, піридоксину гідрохлориду 40 мг, ціанокобаламіну 0,25 мг. Фармакотерапевтична група. Комплекси вітамінів групи В без добавок. Код АТС А11Е А. Показання для застосування. Лікування захворювань нервової системи: неврити, поліневрити, діабетичні неврити, невралгія, ішіалгія, міжреберна невралгія, невралгія трійчастого нерва, парестезія, периферичні нейропаралічі, параліч лицьового нерва, люмбаго, артралгія та міалгія. Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років. Дорослим та дітям старше 14 років призначають від 1 до 4 таблеток на добу. Дітям віком 3 - 7 років призначають 1 таблетку на добу, віком 8 - 14 років - від 1 до 3 таблеток на добу. Вагітним призначають 1 таблетку на добу. В післяпологовий період, період годування груддю - від 1 до 2 таблеток на добу. Курс лікування — 2 - 4 тижні. Побічні ефекти. Дуже рідко. Загальні розлади: слабкість, підвищення температури, підвищена пітливість. Кардіальні порушення: тахікардія. Судинні розлади: артеріальна гіпотензія/гіпертензія, відчуття жару. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, шкірні прояви, у тому числі свербіж, висип, кропив'янка, гіперемія, печіння. Шлунково-кишкові розлади: диспептичні розлади (біль в епігастральній ділянці, підвищення кислотності шлункового соку, печія, нудота, блювання, відрижка, відчуття переповнення шлунка, здуття, метеоризм, діарея), сухість у роті. Порушення з боку органів зору: відчуття свербежу і печіння в очах. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Вітамін В1 протипоказано застосовувати при алергічних захворюваннях. Вітамін В6 протипоказано застосовувати при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). Вітамін В12 протипоказано застосовувати при еритремії, еритроцитозі, тромбоемболії.

Р.п.: №UA/7433/01/01 від 18.01.2013.



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

R. Valdes-Ramos, A.L. Guadarrama-Lopez, B.E. Martinez-Carrillo, A.D. Benitez-Arciniega

Витамины и сахарный диабет 2 типа.

Витамины группы В

Сахарный диабет (СД) 2 типа является многофакторным заболеванием, для которого характерно нарушение энергетического метаболизма и прежде всего обмена углеводов и жиров. Однако в патогенез этого заболевания вовлечены и многие микронутриенты, либо как один из многочисленных механизмов, либо как следствие этого заболевания.

К витаминам группы В принято относить тиамин, рибофлавин, ниацин, пантотеновую кислоту, пиридоксин, биотин, кобаламин и фолиевую кислоту. Несмотря на несомненную связь между СД 2 типа и нарушением обмена этих витаминов, сведений по некоторым из них, в частности рибофлавины и пантотеновой кислоте, пока недостаточно.

Тиамин (витамин В₁)

Тиамин выступает в роли кофермента в процессах активного переноса альдегидных групп и гликозилирования, а также участвует в процессах нейротрансмиссии и передачи нервного импульса, и поэтому может влиять на развитие различных осложнений при диабете.

Polizzi и соавт. (2012) обнаружили усиление гликозилирования ДНК в лейкоцитах у больных с диабетической нефропатией, которое уменьшалось после применения в течение 5 месяцев тиамина и пиридоксина.

Низкие уровни тиамина в сочетании с увеличенным почечным клиренсом этого витамина обнаруживались у больных СД как 1, так и 2 типа (O.S. Al-Attas et al., 2012).

В перекрестном сравнительном исследовании, в которое были включены больные СД с микро- и макроальбуминурией и лица без нарушений углеводного обмена в качестве контрольной группы, уровень тиамина оказался ниже у диабетиков, причем он прогрессивно снижался по мере нарастания альбуминурии и был наименьшим при макроальбуминурии. Кроме того, наблюдалась обратная корреляция между уровнем тиамина и липидов при микроальбуминурии (P. Waheed et al., 2013).

В различных исследованиях назначение тиамина давало положительный результат. Например, в исследовании M. Gonzalez-Ortiz и соавт. (2011) применение тиамина на протяжении одного месяца снижало уровень глюкозы и лептина у больных СД по сравнению с контролем. Rabbani и соавт. (2009) провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у больных СД с микроальбуминурией, в котором экскреция альбумина с мочой уменьшалась после трех месяцев приема тиамина.

Пиридоксин (витамин В₆)

Витамин В₆ объединяет группу родственных соединений: пиридоксаль, пиридоксин и пиридоксамин, а также их фосфорилированные формы. Его активная форма — пиридоксаль-5'-фосфат (PLP) — является коэнзимом аминотрансферазы, а также гликогенфосфорилазы, необходимой для использования гликогена, запасенного в печени и мышцах, и таким образом принимает активное участие в метаболизме глюкозы.

У пациентов с впервые выявленным СД отмечается более низкий уровень PLP по сравнению со здоровыми людьми (H.J. Ahn et al., 2011).

В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании сочетанного применения фолиевой кислоты, пиридоксина и витамина В₁₂ не было обнаружено их влияния на риск развития СД 2 типа у женщин с высоким сердечно-сосудистым риском, однако уровень гомоцистеина был ниже в группе принимавших витамины (Y. Song et al., 2009).

Несмотря на отсутствие отчетливой связи между В₆-витаминной недостаточностью и развитием СД 2 типа, существуют доказательства отрицательного влияния дефицита витамина В₆ на прогрессирование осложнений при уже существующем диабете. В экспериментальной работе H. Unoki-Kubota и соавт. (2010) было обнаружено, что добавление в рацион животных пиридоксина приводило к снижению концентрации инсулина и улучшению чувствительности к инсулину при отсутствии изменений уровня глюкозы в крови.

У людей, больных СД, пиридоксин в сочетании с тиамином (но не самостоятельно) вызывал уменьшение гликозилирования ДНК в лейкоцитах (F.C. Polizzi et al., 2012).

В шестимесячном исследовании, проведенном M.K. Smolek и соавт. (2013), было показано уменьшение выраженности отека сетчатки и повышение ее чувствительности к свету у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией при применении пиридоксина.

Ниацин (витамин В₃)

Никотиновая кислота является компонентом НАД и НАД-Н, необходимых для продукции АТФ и обеспечения клеток энергией.

Хотя роль ниацина при диабете изучена мало, было обнаружено, что добавление его к рациону вызывало повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижение триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (U. Julius et al., 2012).

Никотиновая кислота применяется в качестве гиполипидемического средства как самостоятельно, так и в сочетании с другими препаратами, однако ее эффективность в предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний продолжает оставаться неясной (W.L. Song et al., 2013).

С одной стороны, ее липидомодулирующие эффекты могут замедлять развитие диабет-индуцированного атеросклероза. Известно, что экспрессия молекул клеточной адгезии, опосредующих процессы атерогенеза, при диабете возрастает. А ниацин в этих условиях уменьшает адгезию моноцитов к эндотелию (S. Tavintharan et al., 2011).

С другой стороны, в некоторых случаях отмечено отрицательное влияние витамина В₃. Так, в исследовании Coronary Drug Project, в котором ниацин назначали мужчинам с перенесенным инфарктом миокарда и нормогликемией либо повышенным уровнем глюкозы крови натощак, было обнаружено небольшое увеличение риска развития СД 2 типа у лиц с исходным нарушением углеводного обмена (V. Sazonov et al., 2013). Zhou и соавт. (2009) считают, что избыток никотинамида может быть связан с развитием оксидативного стресса и инсулинорезистентности, способствуя, таким образом, развитию осложнений при СД 2 типа.

Биотин

Биотин является кофактором карбоксилаз, например ацетил-КоА-карбоксилазы, принимающей участие в биосинтезе и элонгации жирных кислот; пируваткарбоксилазы, участвующей в глюконеогенезе; метилкротонил-КоА-карбоксилазы, необходимой для распада лейцина; пропионил-КоА-карбоксилазы.

Несмотря на то что млекопитающие неспособны синтезировать биотин, его дефицит встречается исключительно редко, поскольку он содержится в самых разных продуктах животного и растительного происхождения.

Исследований по выяснению связи с СД 2 типа проведено мало. В экспериментальных работах добавление в рацион крыс с СД 2 типа биотина и пиридоксина оказывало противодиабетическое действие, отчетливо предупреждая развитие инсулинорезистентности в скелетной мышце благодаря

увеличению экспрессии глюкозотранспортного белка GLUT4 (K. Sahin et al., 2013; Y. Sasaki et al., 2012).

Кобаламин (витамин В₁₂)

Витамин В₁₂ — коэнзим, принимающий участие в переносе одноуглеродных фрагментов, необходимых для синтеза метионина, пиримидиновых и пуриновых оснований. Его дефицит, приводящий к повреждению или неполноценному восстановлению ДНК, играет определенную роль при раке, заболеваниях сосудов и некоторых врожденных дефектах. Гомоцистеинемия, которая может быть результатом дефицита как витамина В₁₂, так и фолиевой кислоты, рассматривается как фактор риска развития артериальной гипертензии и атеросклероза (F. O' Leary et al., 2010).

В исследовании, в котором женщинам с низким или высоким сердечно-сосудистым риском назначали фолиевую кислоту, пиридоксин и витамин В₁₂ либо плацебо на протяжении приблизительно 7 лет, не было выявлено различий в отношении риска развития СД 2 типа (Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study). Однако Movva и соавт. (2011) предлагают обследовать лиц с повышенным риском развития СД 2 типа на предмет выявления у них мутации MTHFR C677T, поскольку при ее наличии назначение витаминов В₁₂, В₆ и фолиевой кислоты способно снижать этот риск. В то же время Rafnsson и соавт. (2011) в своем систематическом обзоре когортных исследований заключают, что доказательства роли В₁₂-витаминной недостаточности как фактора риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или диабета весьма скудны, поэтому его дополнительное назначение не имеет достаточных обоснований. Таким образом, применение витамина В₁₂ с целью снижения риска развития СД остается спорным.

С другой стороны, СД 2 типа относится к заболеваниям, тесно связанным с развитием оксидативного стресса. Обнаружено, что у лиц с диабетом дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты ассоциирован с оксидативным стрессом вследствие гипергомоцистеинемии (M.Y. Al-Maskari et al., 2012). С учетом этой связи, дефицит витамина В₁₂, вероятно, следует считать фактором риска развития осложнений при СД 2 типа. Так, одним из наиболее частых осложнений СД 2 типа является периферическая нейропатия. Ее развитие ассоциируется с гипергомоцистеинемией, которая у больных диабетом обнаруживается чаще, чем у лиц без нарушений углеводного обмена.

Как уже упоминалось выше, при диабетической ретинопатии назначение пиридоксина, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ вызывает уменьшение отека сетчатки и повышение чувствительности к свету. Это наблюдается также при ретинопатии в сочетании с гипергомоцистеинемией (A. Satyanarayana et al., 2011).

Атеросклероз является еще одним частым осложнением СД. Shargorodsky и соавт. (2009) обнаружили значительную ассоциацию между повышением уровня гомоцистеина и жесткостью артериальной стенки.

Поскольку витамин В₁₂ содержится в большинстве продуктов животного происхождения, его дефицит в общей популяции встречается нечасто, а наиболее подвержены ему строгие вегетарианцы. Однако длительный

прием метформина, препарата первой линии при СД 2 типа, вызывает нарушение всасывания кобаламина, повышая риск развития его недостаточности. Так, например, в перекрестном исследовании J.M. Calvo Romero и соавт. (2012) обнаружено снижение уровня витамина В₁₂ у больных СД 2 типа, принимающих метформин. Аналогичная связь была выявлена при ретроспективном анализе медицинских карт (E. Kos et al., 2012). Есть данные о том, что даже кратковременная терапия метформином понижает уровень кобаламина у пожилых пациентов (S. Leung et al., 2010). Пациенты, принимающие метформин, обнаруживают ухудшение когнитивных функций по сравнению с лицами с СД, не принимающими этот препарат, и лицами без диабета (E.M. Moore et al., 2013). Для улучшения когнитивных функций авторы предлагают применять витамин В₁₂ у таких пациентов в качестве добавки к рациону.

Сообщалось также о снижении уровня витамина В₁₂ у больных диабетом, не принимающих метформин (A.A. Jawa et al., 2010). Obeid и соавт. (2013) измеряли внутри- и внеклеточное содержание маркеров обмена витамина В₁₂ и обнаружили их снижение внутри клетки при СД 2 типа, а внеклеточный уровень витамина В₁₂ был при этом нормальным. При применении метформина соотношение было обратным.

Исследования по изучению эффективности применения витамина В₁₂ показывают быстрое восполнение его дефицита у больных СД и устранение его негативных последствий (V. Aghamohammadi et al., 2011; A.M. Jacobs et al., 2011; M.S. Farvid et al., 2011; M.J. Walker et al., 2010).

Результаты исследования NHANES также демонстрируют связь между терапией метформином и В₁₂-дефицитом у лиц с диабетом, из чего вытекает необходимость рекомендовать дополнительный прием витамина В₁₂. Подобные рекомендации, однако, пока даются нечасто (J. de Jager et al., 2010; S.A. Pierce et al., 2012; L. Reinstatler et al., 2012).

Метаанализ 17 исследований показал, что при назначении липоевой кислоты и метилкобаламина улучшается нервная проводимость и уменьшаются проявления диабетической нейропатии (Q. Xu et al., 2013).

Справка 3У

Если пациентам с недавно и своевременно диагностированным СД достаточно профилактических или близких к ним доз витаминов группы В, то у лиц с уже развившимися осложнениями, в частности диабетической нейропатией любой формы, необходимо применение более высоких, терапевтических доз нейротропных витаминов. Напомним, что частота выявления диабетической периферической нейропатии при недавно диагностированном СД 1 типа составляет 1-2%, при предиабете — 4-8%, при впервые выявленном СД 2 типа — 14-20%. В дальнейшем ее частота неуклонно растет, и в когорте лиц с длительным анамнезом диабета нейропатию обнаруживают у подавляющего большинства больных. На украинском фармацевтическом рынке одним из оптимальных комплексных препаратов, содержащих витамины группы В в терапевтических дозах, является Нейровитан. Уникальная технология производства, благодаря которой каждый компонент находится в отдельных микрогранулах, исключает их нежелательное взаимодействие и обеспечивает улучшение всасывания в пищеварительном тракте. Еще одним преимуществом Нейровитана является объединение тиамина с альфа-липоевой кислотой. Создание новой жирорастворимой формы — октотиамин — позволило существенно повысить биодоступность витамина В₁ и дополнительно использовать антиоксидантный потенциал альфа-липоевой кислоты.

Статья напечатана в сокращении.

Перевод с англ. Федора Добровольского

Список литературы находится в редакции.

Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2015; 15(1): 54-63.



Погодження йододефіциту — ключ до розвитку країни

«Йодний дефіцит — загроза соціально-економічному розвитку багатьох країн. Проблема йододефіциту — глобальна проблема, що потребує вирішення» (заступник голови Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні Руді Лухманн). Ще у 20-ті роки ХХ століття D. Marine писав, що «ендемичний зоб може бути викреслений з переліку захворювань людини так швидко, як тільки суспільство вирішить докласти необхідних зусиль у цьому напрямку».

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) стали однією з найпоширеніших ендокринних патологій як у дітей, так і у дорослих. Висока частота захворювань ЩЗ залежить від багатьох причин, серед яких найвагомішими вважають припинення централізованої йодної профілактики, техногенне забруднення довкілля, негативні зміни структури харчування значної частини населення за нових соціально-економічних умов. Гострою проблемою залишається профілактика йододефіцитних захворювань (ЙДЗ), таких як зоб, зниження функції ЩЗ, порушення психічних функцій у дітей та дорослих, вроджені аномалії, кретинізм, затримка фізичного та статевих розвитку, викидні, безплідність. За даними ВООЗ, патологічні стани, викликані дефіцитом йоду, посідають третє місце у списку 38 найбільш поширених неінфекційних захворювань; 2 млрд людей (третина населення світу) піддаються ризику розвитку ЙДЗ, у тому числі більше ніж 500 млн людей проживають у регіонах із тяжким дефіцитом йоду; у 740 млн чоловік діагностується ендемічний зоб; у 40 млн виявляється виражена розумова недостатність внаслідок нестачі йоду. Тому вивченню проблеми йодного забезпечення надається важливе значення. У різних країнах на державному рівні впроваджуються програми профілактики та ліквідації ЙДЗ. Основними координаторами цих програм є відповідні національні комітети, координаційні ради, ВООЗ, ЮНІСЕФ, ICCIDD.

Враховуючи різноманітність впливу гормонів ЩЗ на низку фізіологічних функцій, стає очевидним, що їх дефіцит сприяє розвитку тяжких змін всіх без винятку органів і систем. Дефіцит гормонів ЩЗ в організмі призводить до порушення водно-електролітного, білкового, ліпідного, вуглеводного обмінів, спричиняючи морфофункціональні та біохімічні зміни в різних органах і системах (табл. 1).

Дефіцит йоду в організмі людини спричиняє цілу низку патологічних змін. Спектр ЙДЗ у кожному віці має свої особливості: для плода — це спонтанні викиди, мертвонароджуваність, вроджені вади розвитку, перинатальна смертність; для немовляти — вроджений гіпотиреоз, дитяча смертність, при вираженому дефіциті йоду — ендемічний неврологічний кретинізм; у дітей та підлітків — це затримка фізичного і психічного розвитку, юнацький гіпотиреоз, зростання патологічних змін ЩЗ, частоти виникнення вузлових форм зобу, аутоімунного тиреоїдиту тощо, висока захворюваність та схильність до хронічних захворювань, погіршення інтелектуальних здібностей, у дівчаток-підлітків — порушення у становленні репродуктивної системи; у вагітних — невиношування вагітності, передчасні пологи, у решті дорослих — гіпотиреоз, зоб, зниження розумової функції, підвищена сприйнятливості до радіаційного опромінення, безпліддя. Найфатальнішим наслідком дефіциту йоду є народження розумово неповноцінних дітей. Встановлено, що у світі проживають 50 млн осіб з розумовою відсталістю, спричиненою йододефіцитом. Отже, не своєчасне вирішення цієї проблеми може загрожувати інтелектуальному потенціалу населення України (табл. 2, табл. 3).

Проблема захворювань, що виникають унаслідок нестачі йоду, давно відома як проблема ендемічного зоба. Термін «йододефіцитні захворювання» був уведений ВООЗ у 1983 році, після того як Хетцель сформулював поняття ЙДЗ. Стало зрозумілим, що йодний дефіцит викликає не тільки захворювання ЩЗ, але й багато інших порушень, зумовлених недостатністю тиреоїдної регуляції. Нестача йоду в довіллі зареєстрована в обширних регіонах землі. Йододефіцитні території у світі є на всіх континентах. В Україні до регіонів з нестачею йоду належать 7 західних областей (Волинська,

Закарпатська, Івано-Франківська, Львівська, Рівненська, Тернопільська, Чернівецька). На сьогодні дефіцит йоду спостерігається у багатьох інших областях держави (Донецька, Сумська, Житомирська, Київська, Чернігівська, Луганська, Республіка Крим).

У 1985 р. створено Міжнародну раду з контролю за йододефіцитними захворюваннями (ICCIDD), яка тісно співпрацює з ВООЗ та ЮНІСЕФ. У 1990 році ЙДЗ було визнано як важливу медико-соціальну проблему у 118 країнах світу (WHO/UNICEF/ICCIDD), а історична резолюція закликала ліквідувати до 2000 року дефіцит йоду як проблему суспільного здоров'я. Ліквідація спричинених дефіцитом йоду захворювань означає вирішення однієї з глобальних проблем людства. Усунення йодного дефіциту — цілком реальна справа, наслідком якої стане суттєве поліпшення



Н.В. Скрипник

здоров'я населення. Тому вже в 1990 році на сесії ООН було прийнято звернення до всіх країн світу із закликом спрямувати зусилля на ліквідацію ЙДЗ. На думку експертів ВООЗ, ліквідація ЙДЗ є одним із найважливіших завдань охорони здоров'я наприкінці другого та на початку третього тисячоліття.

Таблиця 2. Значення тиреоїдних гормонів в організмі

Період життя	Гормони щитоподібної залози
Антенатальний період	Беруть участь у формуванні ЦНС; впливають на ріст плода, процеси кісткоутворення, дозрівання легеневої і печінкової тканин, становлення системи імунітету, формування органа слуху
Полнатальний період	Впливають на всі види обміну речовин, синтез РНК і білка ріст клітин; підвищують захисні механізми організму щодо інфекційних хвороб, злоякісних пухлин; посилюють абсорбцію заліза; стимулюють еритропоез
Репродуктивний період	Стимулюють диференціацію гранульозних клітин; гальмують фолікулоstimulatory і підвищують лютеїнізуючу функції гіпофіза; посилюють чутливість яєчників до гонадотропних гормонів; посилюють чутливість ендометрію до естрогенів; сприяють становленню двофазного менструального циклу; разом із статевими стероїдами стимулюють у пубертатний період завершення фізичного, статевих і психічного диференціювання; з настанням вагітності тиреоїдні гормони стимулюють розвиток жовтого тіла в яєчнику

Таблиця 3. Вплив нестачі йоду на здоров'я людини

Плід	Висока перинатальна смертність Вроджені аномалії розвитку Неврологічний кретинізм: відставання психічного розвитку, глухонімота, спастична диплегія Мікседематозний кретинізм: затримка фізичного розвитку, відставання у психічному розвитку Психомоторні порушення
Немовлята	Висока смертність Вроджений зоб Вроджений гіпотиреоз
Діти та підлітки	Зоб Ювенільний (субклінічний) гіпотиреоз: зниження інтелекту, затримка фізичного розвитку, порушення становлення репродуктивної функції
Дорослі	Зоб Субклінічний гіпотиреоз: зниження інтелектуальної та фізичної спроможності, схильність до гіперхолестеринемії
Жінки репродуктивного віку	Зоб Анемія Порушення репродуктивної функції: неплідність, невиношування вагітності, передчасні пологи

Таблиця 4. Критерії тяжкості зобної ендемії (ВООЗ, 1996)

Показник	Ступінь тяжкості		
	легкий	середньої тяжкості	тяжкий
Зоб (пальпаторно або за даними УЗД), % дітей допубертатного віку (7-12 років)	5-19,9 5-19,9	20-29,9 20-29,9	≥30,0 >30,0
Вузлові форми зобу, %	<5	5-10	>10
Індекс Ленца-Бауера	≥1:6	1:6-1:3	1:3-1:1
Йодурія, мгк/л	90-50	49-20	<20
ТТГ більше 5 МО/л при неонатальному скринінгу, %	3-19,9	20-39,9	≥40
Медіана тиреоглобуліну сироватки крові	10-19,9	20-39,9	≥40

Таблиця 1. Фізіологічні ефекти тиреоїдних гормонів

Метаболічні процеси, органи, тканини	Характер впливу тиреоїдних гормонів
Споживання тканинами кисню, термогенез	Значно підвищують (виражений калоригенний ефект)
Білковий обмін	У фізіологічних кількостях стимулюють синтез білка
Вуглеводний обмін	Стимулюють всмоктування вуглеводів у кишечнику, глюконеогенез і глікогеноліз, підвищують глікемію
Жировий обмін	Стимулюють синтез холестерину, але одночасно посилюють його катаболізм і виведення з жовчю, що знижує холестеринемію. Стимулюють ліполіз
Ріст і формування кісток	Стимулюють ріст, сприяють проявленню анаболічного ростового ефекту СТГ та інсуліну, сприяють дозріванню і диференціюванню кісток
Обмін вітамінів	Сприяють синтезу вітаміну А із провітаміну
Гемопоез	Стимулюють всмоктування у кишечнику вітаміна В ₁₂ і еритропоез
Центральна нервова система	Забезпечують нормальне дозрівання і диференціювання головного мозку
Кишечник	Стимулюють моторну функцію
Статеві залози	Необхідні для нормального розвитку статевих залоз і продукції статевих гормонів

З метою оцінки тяжкості йодного дефіциту використовують рекомендації, визначені ВООЗ/ЮНІСЕФ/ICCIDD: частота зоба за даними пальпаторного обстеження і тиреомегалії за даними УЗД, медіана екскреції йоду з сечею, рівень ТТГ, рівень тиреоглобуліну сироватки крові.

Згідно з зазначеними епідеміологічними критеріями при медіані йодурії менше ніж 20 мкг/л споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду тяжким; при медіані йодурії 20-49 мкг/л споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду помірним; при медіані йодурії 50-99 мкг/л споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду слабким. При цьому, якщо медіана концентрації йоду в сечі перевищує 100 мкг на літр, то це засвідчує відсутність дефіциту йоду у певній популяції. При медіані йодурії 100-199 мкг/л споживання йоду вважають нормальним та забезпеченість йодом оптимальним; при медіані йодурії 200-299 мкг/л споживання йоду вважають більше потрібним, та забезпеченість йодом може створити незначний ризик надмірного споживання для всього населення; при медіані йодурії більше або рівне 300 мкг/л споживання йоду вважають надмірним, існує небезпека негативних наслідків для здоров'я (йод-індукованого гіпертиреозу, аутоімунних захворювань ЩЗ). У дітей шкільного віку концентрацію йоду в сечі понад 500 мкг/л пов'язують із збільшенням об'єму ЩЗ, що дає негативні наслідки хронічного надлишку йоду (табл. 4).

Західний регіон України, що представлений різними клімато-географічними зонами (гори, передгір'я,

рівнини), вважався найбільшим ендемічним регіоном щодо зоба з поширеною патологією серед усіх верств населення. Перші літературні згадки про зобну ендемію в західних областях України з'явилися в 1898 році, коли Цехановський та Урбанік опублікували статистичні дані, що ґрунтувалися на звітах повітових лікарів щодо випадків зоба у рекрутів. Тоді найбільшою була поширеність випадків зоба і кретинізму серед населення Прикарпаття – відповідно 32,4 і 0,2%. Починаючи з 1946 року за завданням Міністерства охорони здоров'я УРСР проведено масові обстеження населення західних областей України. Під керівництвом професора А.А. Гаргаш'яна у 1952-1957 рр. проведено кілька експедицій, метою яких було вивчення поширеності ендемічного зоба в окремих регіонах області і організація безпосередньо на місці заходів зі зниження захворюваності на зоб. На сьогодні питання епідеміології захворювань ЩЗ в умовах йодної недостатності в Україні знаходяться в центрі уваги таких вчених, як В.І. Кравченко, М.Д. Тронько, В.А. Олійник, А.З. Фабрі, В.І. Паньків, В.О. Шидловський, М.В. Власенко. За даними проведених досліджень, частота випадків ендемічного зоба серед дітей у різних клімато-географічних ярусах українських Карпат становила 41,8-77,5%. Зменшення екскреції йоду із сечею нижче оптимального рівня визначено у 82,3% обстежених школярів, медіана йодурії становила 33-76 мкг/л.

Вперше визначення надходження йоду в організм на територіях, що постраждали внаслідок Чорнобильської

Таблиця 8. Вміст йоду у продуктах харчування (мкг/100 продукту)			
Продукти	Вміст йоду	Продукти	Вміст йоду
Хек сріблястий	160	Крупа вівсяна	4,5
Тріска	135	Крупа гречана	3,3
Креветки	110	Крупа кукурудзяна	5,2
Риба річкова	4-5	Картопля	5
Яйця курячі	20	Капуста білокачанна	3
Молоко незбиране	16	Квасоля	7
Вершки	9	Горox сухий	5
Сметана	7	Огірки	3
Кефір жирний	14	Морква	5
Яловичина	7	Бурак столовий	7
Свинина м'ясна	6,7	Виноград	8
Печінка	7-13	Хліб пшеничний	5,6

аварії, у 1995-1997 рр. здійснили японські вчені за підтримки фонду Сасакава. За показниками ВООЗ, згідно з епідеміологічними дослідженнями 1997-2000 рр. відділом епідеміології ендокринних захворювань інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка вперше була констатована наявність слабого, середнього й тяжкого ступеня йодної недостатності на території практично всіх регіонів України та відсутність заходів йодної профілактики. Тому за їх пропозицією були підготовлені і видані накази головного державного санітарного лікаря МОЗ України № 58 від 24 травня 2001 року «Про запровадження першочергових заходів подолання йодної недостатності у населення України» та № 67 від 25 жовтня цього ж року «Про додаткові заходи щодо подолання йодної недостатності у населення України», а 26 вересня 2002 року видана постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності у населення на 2002-2005 роки». Важливим напрямком цієї програми було визначено необхідність проведення моніторингу йодної забезпеченості у всіх областях України.

Дослідження екскреції йоду з сечею показало, що в цілому в Україні у 2002-2003 рр. спостерігався слабкий ступінь йодного дефіциту (медіана йодурії – 90,1 мкг/л). Виявлено суттєві відмінності за різними кластерами (населеними пунктами). Проведене масштабне національне дослідження йододефіциту, яке охопило всі регіони України, констатувало, що відбулися значні позитивні зрушення в поліпшенні йодного забезпечення населення. Проте проблема профілактики йодозалежних захворювань у цілому по Україні залишається невирешеною. Впровадження йодної профілактики в Україні є нагальним завданням, що не тільки дозволить усунути низку проявів тиреоїдної патології, але й значно покращить здоров'я населення.

Окремою групою ризику є вагітні жінки. Кількість вагітних із цієї патологією щорічно зростає, що можна пов'язати з відсутністю своєчасної профілактики існуючого на території нашої держави йодного дефіциту.

За даними ендокринологічного наукового центру Росмедтехнологій, Москва (2007), на тлі гіпотиреозу у вагітних значно збільшується частота гіпертензії, прееклампсії, відшарування плаценти, внутрішньоутробної смерті плода, вад розвитку, післяпологових кровотеч (табл. 5).

За даними Держкомстату, в Україні щорічно народжуються 426 тис. дітей, 8,054% з яких – від йододефіцитних матерів. Отже, в країні щорічно народжуються 34275 дітей із зниженим інтелектом. Загальна втрата IQ становить 462 700 одиниць. Частка немовлят із сильною та помірною розумовою відсталістю становить відповідно 0,103 та 0,864. Якщо ситуація не зміниться, то за 10 років жінки з йодним дефіцитом народять 18 тис. дітей з тяжкими ураженнями психіки, 320 тис. дітей зі зниженим інтелектом, які гірше навчатимуться в школі, а надалі матимуть низьку продуктивність праці. У населення з йодним дефіцитом IQ у середньому знижується на 13,5%. Припускаючи, що ця цифра є середньою для всієї популяції, що дорівнює практично повному стандартному відхиленню в нормальному розподілі IQ, і застосовуючи ці показники тільки для дітей, народжених від матерів, хворих на зоб, можна говорити, що загальне зниження продуктивності покоління дітей у йододефіцитних популяціях становить 5% (табл. 6).

Така ситуація свідчить про необхідність щоденного додаткового вживання йоду, оскільки його вміст у продуктах харчування і воді не забезпечує потреб організму.

Існують наступні види йодної профілактики:

Групова – здійснюється шляхом регулярного тривалого вживання медикаментозних препаратів, що містять фіксовану фізіологічну дозу йоду у групах найбільшого ризику розвитку ЙДЗ (діти, підлітки, вагітні і жінки, що годують).

Масова («німа») – збагачення йодом основних продуктів харчування, солі, хліба, води. Ефективна – якщо більше ніж 90% населення споживають йодовану сіль.

Індивідуальна – споживання продуктів з підвищеним вмістом йоду (морська риба, продукти моря).

Ослаблення контролю за здійсненням йодної профілактики в останні роки, що зумовлено обмеженням фінансуванням галузі охорони здоров'я, призвело до збільшення ЙДЗ. Як свідчить статистика, українці не мають уявлення про небезпеку йододефіциту для їхнього організму. За результатами опитування за сприяння фонду ЮНІСЕФ, вчені дійшли висновку, що там, де середня і тяжка ступінь йододефіциту сягає 75% мешканців, початкова обізнаність громадян у цьому питанні

Продовження на стор. 36

Подолання йододефіциту — ключ до розвитку країни

Продовження. Початок на стор. 34

становить 5%, і лише 1% опитаних оголосили про намір вживати йодовану сіль у щоденному раціоні харчування. Консультанти ЮНІСЕФ з комунікацій програми подолання йододефіциту в Україні доводять, що якщо ми не запровадимо державну програму в Україні, то через 10 років в країні буде приблизно 6 тисяч кретинів. Це сягне 13 тисяч дітей з тяжкими ураженнями психіки, тобто це буде біда не тільки для матерів, а й для суспільства. Число дітей із зниженням інтелекту може досягнути 320 тис. Тобто будуть школи для дітей з розумовою відсталістю. Якщо ми вкладемо гривню в проблему профілактики йододефіциту, то з часом ми отримаємо 19-62 гривні прибутку.

Всесвітня організація охорони здоров'я встановила норми щоденного споживання йоду (ВООЗ, 2007): діти дошкільного віку (від 0 до 6 років) — 90 мкг; діти шкільного віку (від 6 до 12 років) — 120 мкг; підлітки (діти старше 12 років) та дорослі — 150 мкг; вагітні та жінки в період годування грудьми — 250 мкг (табл. 7, 8).

Частка загального зниження продуктивності від захворювань на зоб становить 0,10295, а втрата продуктивності у фінансовому еквіваленті сягає 43 753 537 доларів США. Інвестування в програму запобігання йодному дефіциту і ліквідація цієї проблеми дасть можливість повернути в бюджет країни до 80% коштів, потенційно втрачених через знижену продуктивність. Для України це становитиме 43,8×0,8=35 млн доларів США. Щоб забезпечити населення України йодованою сіллю, необхідно 170 933 т солі (з розрахунку 10 г/чол./день), загальна вартість йодування становитиме 349 942 доларів США. Найефективнішою вважається масова йодна профілактика, яка передбачає наявність у раціоні вживання кухонної солі, збагаченої йодом. Йодування солі здійснюється додаванням на кожний кілограм солі 40 мг йодату калію.

Переваги йодованої солі:

- один з небагатьох продуктів, який споживають всі;
- використання солі є стабільним протягом року (немає сезонності);
- виробництво/імпорт солі зазвичай обмежені невеликим числом виробників;
- технологія йодування порівняно нескладна для впровадження та доступна за невисокою ціною;

— додавання йодату калію в сіль і йодовану сіль, в харчові продукти не впливає на їх колір і смак (додавання на кожний кілограм солі 40 мг йодату калію).

Індивідуальна профілактика здійснюється шляхом споживання продуктів з підвищеним вмістом йоду (морська риба, продукти моря).

Групова профілактика здійснюється шляхом регулярного тривалого вживання медикаментозних препаратів, що містять фіксовану фізіологічну дозу йоду у групах найбільшого ризику розвитку ЙДЗ (діти, підлітки, вагітні і жінки, що годують) препаратами йоду, зареєстрованими в Україні: Йодид «Фармак» табл. 100, 200 мкг; Йодомарин «Берлін Хемі» табл. 100, 200 мкг; Йодактив табл. 50, 150 мкг; Антиструмін табл. 700 мкг активного йоду тощо.

В кінці 2013 року в Києві відбувся круглий стіл з питань організації та проведення масової і групової йодної профілактики в Україні за участю МОЗ України, UNICEF, ICCIDD, GAIN, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», провідних спеціалістів з ендокринології, членів робочої групи з підготовки Закону України «Про масову профілактику станів та захворювань, спричинених йодною недостатністю». Відкрив круглий стіл віце-президент НАМН України, академік НАН та НАМН України Кундієв Юрій Ілліч. «Вирішення проблеми з йододефіцитом — ключ до розвитку країни. Сьогодні ми як ніколи близькі до усунення йодного дефіциту», — стверджує академік НАН та НАМН України Ю.І. Кундієв. З доповіддю «Глобальний прогрес у вирішенні проблеми йододефіциту та наступні завдання для деяких країн» на круглому столі виступив професор, виконавчий директор ICCIDD GN, Цюрих, Швейцарія — Майкл Циммерман. «Йодний дефіцит — загроза соціально-економічному розвитку багатьох країн. Проблема йододефіциту — глобальна проблема, що потребує вирішення», — стверджує заступник Голови Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні Руді Лухманн. «У галузі охорони здоров'я для України залишається актуальним вирішення проблеми йодного дефіциту», — стверджує академік НАМН України, член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН

України» Тронько Микола Дмитрович, — оскільки не існує територій, на яких населення не зазнавало би ризику розвитку ЙДЗ, тобто комплексу патологічних порушень (ендемичний зоб, кретинізм тощо)». Академік М.Д. Тронько на круглому столі висвітлив вітчизняний досвід вирішення профілактики йодного дефіциту населення. Відсутність державної системи профілактики ЙДЗ і нормативно-правової бази — головні перешкоди на шляху реалізації в Україні програм із ліквідації захворювань, пов'язаних із дефіцитом йоду.

Наприкінці 2012 р. ВООЗ спільно із Дитячим фондом ООН (UNICEF) та ICCIDD було підведено підсумки перших двох десятиріч активних дій світової спільноти щодо подолання йодного дефіциту. Був констатований значний прогрес та суттєві досягнення у цьому напрямку. Вживання йодованої солі в світі зросло з 20% на початку 90-х років минулого століття до 70% — наприкінці 2007 р. 120 країн світу прийняли на законодавчому рівні рішення щодо загальної йодизації солі. 34 країни світу повністю подолали наслідки йодного дефіциту (понад 90% населення цих країн вживають виключно йодовану сіль). Ще 28 держав наближуються до цього показника. Україна потрапила до числа п'яти країн з найнижчим рівнем вирішення цієї проблеми (поряд із Пакистаном, Гамбією, Гвінеєю-Бісау та Гаїті). За даними ЮНІСЕФ, лише 18% наших співвітчизників використовують із профілактичною метою адекватно йодовану сіль. Це найгірший показник в Європі.

Найефективнішим способом забезпечити адекватне надходження йоду в організм є профілактичні програми і контроль за їх ефективністю на державному та, особливо, регіональному рівнях. Не дивлячись на серйозність проблеми, ускладненої географічними умовами та наслідками аварії на Чорнобильській АЕС, серед основних цілей і пріоритетів у галузі розвитку медицини ці проблеми не зазначені. Загостренню проблеми також сприяють техногенні екологічно несприятливі чинники, незбалансоване харчування населення, зниження рівня життя.

Україна включена до Програми ЮНІСЕФ і Міжнародної ради ВООЗ із контролю за йодною недостатністю. На виконання міжнародних зобов'язань були прийняті Постанови Головного державного санітарного лікаря МОЗ України № 58 від 24 травня

2001 року «Про запровадження першочергових заходів подолання йодної недостатності у населення України» та № 67 від 25 жовтня цього ж року. «Про додаткові заходи щодо подолання йодної недостатності у населення України». Кабінет Міністрів України 26 вересня 2002 року прийняв Постанову № 1418 «Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності у населення України на 2002-2005 роки». Десятим пунктом цієї програми Міністерство освіти і науки України зобов'язано здійснювати заходи просвіти населення країни з питань профілактики ЙДЗ. Термін дії цієї урядової програми закінчився у 2005 році, проте проблема йододефіциту є актуальною й досі (табл. 9).

В Україні розроблені Концепція та проект Державної цільової соціальної програми запобігання виникненню захворювань, спричинених йодною нестачею на 2011-2015 роки. Останні три роки проект Концепції неодноразово погоджувався центральними органами виконавчої влади та відомствами. Однак, незважаючи на неодноразові доручення Кабінету Міністрів України і звернення Міністерства охорони здоров'я, Міністерство фінансів не підтримало затвердження державної цільової програми. Тому в Україні очікують вихід Указу Президента, який передбачає ухвалення Закону про йодну профілактику населення. Також триває законотворча діяльність. Підготовлений проект Закону України «Про масову профілактику станів та захворювань, спричинених йодною недостатністю». Створено робочу групу, проект закону представлено в Кабінет Міністрів України для розробки пропозицій Верховній Раді України.

Висновки та проблеми

Йододефіцит продовжує залишатися невирішеною проблемою охорони здоров'я України.

За висновками UNICEF та ICCIDD, йодний дефіцит підриває національний та економічний розвиток України. В країні близько 22 млн дітей не отримують достатнього йодного забезпечення. Щорічно в Україні економічні втрати, пов'язані зі зниженням трудової діяльності, сягають 43 млн доларів США.

Необхідно вирішити наступні завдання:

- Продовжити скринінг йододефіциту в регіонах України.
- Покращити якість інформування населення про важливість проблеми йододефіциту.
- Збільшити кількість домогосподарств, що користуються йодованою сіллю.
- Покращити групову йодну профілактику шляхом регулярного тривалого вживання медикаментозних препаратів, що містять фіксовану фізіологічну дозу йоду у групах найбільшого ризику розвитку ЙДЗ — діти, підлітки, вагітні і жінки, що годують.
- Звернутися до МОЗ України з проханням ініціювати прийняття Верховною Радою України закону «Про запобігання йодозалежним захворюванням в Україні».
- Запровадити стандартизацію діагностики та лікування патології ЩЗ, розробити локальні протоколи.

Проблема йододефіциту — глобальна проблема, що потребує вирішення. Йодний дефіцит є загрозою соціально-економічному розвитку України. Сьогодні ми як ніколи близькі до його усунення. Вирішення проблеми йододефіциту — ключ до розвитку країни.



Здоров'я[®] України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

А.М. Кваченюк, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України»; Л.А. Луценко, Київський міський клінічний ендокринологічний центр

Алгоритм діагностики та тактики ведення пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз

Інциденталомы надниркових залоз (англ. incident – випадковий) визначають як пухлини, випадково виявлені при обстеженні на предмет інших захворювань. Іноді ці утворення виявляють під час оперативних втручань (в тому числі лапароскопічних) з приводу інших захворювань (холецистектомія, видалення каменів нирки тощо).

Інциденталомы надниркових залоз (ІН) – це збірне поняття, яке поєднує випадково виявлені пухлинні утворення, псевдоаденоми та інфекційні ураження, кісти, гематоми. Діагноз ІН є завжди попереднім та ставиться до визначення гормональної активності пухлини й вимагає подальшого обстеження для встановлення остаточного діагнозу та відпрацювання тактики лікування.

ІН являють собою досить неоднорідну групу пухлин, які відрізняються за морфологією, гормональною активністю, клінічною картиною тощо. Клініко-морфологічна класифікація пухлин надниркових залоз (НЗ) базується на Міжнародній статистичній класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я Х перегляду (табл. 1).

Нами проведено обстеження 333 хворих віком від 18 до 84 років, які вперше звернулися до ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з 1994 по 2010 рік у зв'язку з виявленням ІН. У 92,2% випадків пухлину було виявлено випадково при обстеженні з приводу жовчо- та сечокам'яної хвороби, гепатиту, панкреатиту, у 7,8% – при диспансерному обстеженні. Серед наших хворих 135 пацієнтам було проведено оперативне видалення ІН з наступним патогістологічним дослідженням, 198 хворих знаходилися під спостереженням більше 5 років. Серед усіх випадків ІН 81,1% виявлено в осіб віком старше 40 років, що відповідає даним літератури. Найрідше ІН зустрічалися у віці

до 20 років (0,6%) та 20-29 років (6,6%). Переважну більшість серед наших хворих становили жінки – 226 (67,9%), в тому числі серед хворих з гормонально-неактивними адренкортикальними аденомами – 157 (68,6%) пацієнток.

Розподіл обстежених хворих за нозологіями відображено в таблиці 2.

Для визначення стадійності зл�якісних утворень НЗ використовується найбільш розповсюджена та визнана система за D.A. MacFarlane. В 2005 році вищезазначена система модифікована науковцями ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» І.В. Комісаренком, С.Й. Рибаківим, А.М. Кваченюком (табл. 3). На відміну від сучасних систем стадійності для солідних пухлин інших локалізацій, система стадійності зл�якісних утворень НЗ за D.A. MacFarlane групує хворих за розмірами пухлини, ознаками спаяності, безпосередньої інвазії в навколишні органи, наявності метастатичного ураження регіонарних колекторів лімфовідтоку та віддалених метастазів. Модифікація науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» полягає в більш детальному визначенні ступеня регіонарного метастазування (N0-2), що є важливим при розробці радикального хірургічного втручання та для вивчення прогностичних факторів хвороби.

Таблиця 1. Класифікація пухлин НЗ			
	Вид пухлини	Доброякісні	Зл�якісні
Первинні пухлини	Пухлини коркової речовини	1) АКА; а) СІК; б) вірильний синдром; в) синдром Конна; г) синдром фемінізації; д) гормонально-неактивна	1) АКР; а) СІК; б) вірильний синдром; в) синдром Конна; г) синдром фемінізації; д) гормонально-неактивний 2) анапластичний рак кори НЗ
	Пухлини мозкової речовини	1) ФХЦ; а) кризовий перебіг; б) постійний перебіг; в) змішаний перебіг; г) гормонально-неактивна	1) ФХБ; а) кризовий перебіг; б) постійний перебіг; в) змішаний перебіг; г) гормонально-неактивна
	Мезенхімальні пухлини	1) ліпома; 2) фіброма; 3) гемангіома; 4) тератома	1) ліпосаркома; 2) фібросаркома; 3) зл�якісна гемангіома; 4) тератобластома; 5) саркома
	Кісти		
Вторинні пухлини	Метастази карцином		Легені, грудна залоза, підшлункова залоза, простата тощо

Таблиця 2. Розподіл хворих за нозологічними одиницями (клініко-морфологічна класифікація)			
Група прооперованих, n=135		Група спостереження, n=198	
Нозології	Кількість хворих (%)	Нозології	Кількість хворих (%)
АКА: кортикостероми – 19 альдостероми – 10 андростероми – 5 гормонально-неактивні – 41	75 (55,6%)	АКА, гормонально-неактивні	188 (95,0%)
АКР, гормонально-неактивний	9 (6,7%)	АКР, гормонально-неактивний	1 (0,5%)
Метастази в НЗ	3 (2,2%)	Метастази в НЗ	–
Пухлини мозкової речовини НЗ	39 (28,9%)	Пухлини мозкової речовини НЗ	–
Ліпома	1 (0,7%)	Ліпома	–
Гематоми	3 (2,2%)	Гематома	–
Гемангіома	–	Гемангіома	1 (0,5%)
Кісти	5 (3,7%)	Кісти	7 (3,5%)
Фіброма	–	Фіброма	1 (0,5%)



А.М. Кваченюк

Сучасні хірургічні технології дозволяють з мінімальною травматичністю та високим ступенем ефективності виконувати оперативні втручання при новоутвореннях. Але проведене у частини хворих хірургічне лікування ІН не завжди покращує якість життя пацієнта. Вибір хірургічного лікування чи динамічного спостереження хворого повинен бути чітко обґрунтований. При виборі тактики ведення пацієнта з ІН постає два питання: перше – визначення гормональної активності, друге – виключення зл�якісного процесу. Тобто оптимальний алгоритм тактики ведення хворих з ІН повинен включати комплексну оцінку результатів лабораторного та інструментальних обстежень.

На сьогоднішній день опубліковано низку робіт, які аналізують та узагальнюють досвід діагностики та лікування ІН (алгоритм Національного інституту здоров'я США, 2002; Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the first international symposium, 2005; The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline, 2008; Guidelines for management of patients with primary aldosteronism, 2008; рекомендації Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американської асоціації ендокринних хірургів, 2009). Але, незважаючи на фундаментальність досліджень та широке впровадження нових методів топічної діагностики (комп'ютерна томографія – КТ, магнітно-резонансна томографія – МРТ, спіральна КТ) та їх модифікації (внутрішньовенне посилення тощо), які дозволяють не тільки виявити ІН, а й охарактеризувати її, залишається не до кінця вирішеним питання диференційної діагностики доброякісних та зл�якісних ІН.

На нашу думку, при визначенні показань для оперативного втручання орієнтуватися тільки на розмір ІН недоцільно. Оскільки, з одного боку, навіть при розмірах ІН <4 см є необхідність виключення зл�якісного процесу, так як ризик карциноми НЗ при таких розмірах ІН становить 2-7%. З іншого боку, використовувати більш жорсткі критерії для оперативного втручання, а саме розмір ІН ≥4 см, недоцільно. В нашому дослідженні розміри третини ІН (33,3%), верифікованих як адренкортикальні аденоми (АКА), знаходилися в межах 4-6 см, що потребує необхідності диференційної діагностики з метою уникнення невинуватених оперативних втручань, особливо у пацієнтів похилого віку, оскільки гормонально-неактивні АКА були здебільшого притаманні саме цій категорії хворих, яка найчастіше має різну супутню загальносоматичну патологію. Використання в якості критерію паралельно з розміром ІН лише нативної щільності <10 HU з метою виключення зл�якісного процесу призводить до гіпердіагностики зл�якісного потенціалу ІН та збільшення частоти невинуватених хірургічних втручань.

Таким чином, з одного боку, існує достатня кількість не-обґрунтованих оперативних втручань, які можуть призвести до зниження якості життя пацієнтів, а з іншого – не своєчасна діагностика зл�якісного процесу призводить до значного погіршення прогнозу в разі зл�якісності пухлини НЗ. Отже, необхідно запідозрити можливу зл�якісність ІН на етапі виявлення утворення, причому незалежно від його розміру. Крім того, важливо до оперативного втручання діагностувати гормональний статус ІН, оскільки гормональна активність утворення призводить до підвищення інтраопераційного ризику для життя пацієнтів.

Враховуючи те, що на момент виявлення ІН та постановки попереднього діагнозу «Інциденталома надниркової залози» лікар має результати інструментальних методів дослідження (КТ, УЗД), раціонально тактику ведення пацієнта почати вибудовувати з оцінки результатів інструментальних методів.

На першому етапі необхідно оцінити розміри утворення. При розмірах ІН >6 см, незважаючи на значну кількість доброякісних утворень такого розміру, беззаперечно необхідно проводити оперативне лікування, незалежно від гормональної активності утворення, оскільки ризик зл�якісності при цих розмірах утворення зростає до 25-56%. Для виключення пухлини мозкової речовини НЗ з метою зниження інтраопераційного ризику необхідне визначення рівня метанефринів та норметанефринів в плазмі чи добовій сечі.

Таблиця 3. Стадійні системи для адренокортикального раку	
Стадія	T N M
I	T ₁ (≤5см, без інвазії), N ₀ , M ₀
II	T ₂ (>5см, без інвазії), N ₀ , M ₀
III T ₃ N ₀ M ₀ , T ₁₋₃ N ₁₋₂ M ₀	T ₃ (будь-який розмір пухлини, але локальна інвазія в навколишню клітковину, без залучення прилеглих органів, пряме проростання пухлини в нижню порожнисту вену або ниркову вену) та/або N ₁₋₂ (ураження регіонарних лімфовузлів: N ₁ -паранефральні, N ₂ -парааортальні, паракавальні), M ₀
IV T ₄ N ₀ M ₀ , T ₁₋₄ N ₁₋₂ M ₀ T ₁₋₄ N ₀₋₂ M ₁	T ₄ (будь-який розмір пухлини, з інвазією в прилеглі органи) та/або фіксовані уражені лімфовузли та/або M ₁ (віддалені метастази)

При виявленні ІН ≤6 см в діаметрі, на нашу думку, доцільності в розділенні ІН за розмірами на дві підгрупи (<4 см та 4–6 см) немає. В обох випадках є необхідність виключення злоякісного процесу. Тому при виявленні ІН розміром ≤6 см для вибору подальшої тактики ведення пацієнта крім нативної щільності необхідно проаналізувати інші УЗ- та КТ-ознаки утворення, а саме контури, форму, щільність після введення контрастної речовини та градієнт концентрації, наявність інвазії та лімфаденопатії, а також з’ясувати обтяженість онкологічного анамнезу.

Таким чином, при виявленні ІН ≤6 см в першу чергу потрібно оцінити нативну щільність утворення. При нативній щільності <10 НУ злоякісний потенціал утворення низький, і виявлену ІН можна верифікувати як доброякісну. Для вибору подальшої тактики необхідне лабораторне дообстеження для виключення гіперфункції НЗ, а саме гіперкортицизму, гіперальдостеронізму (за наявності артеріальної гіпертензії – АГ), вірильного синдрому та гіперфункції мозкової речовини. Необхідно враховувати можливість хибно-позитивного підвищення у хворих з ІН рівня метанефринів, нативна щільність яких <10 НУ.

Порогове значення нативної щільності як показника високого злоякісного потенціалу ІН встановити неможливо, оскільки серед утворень менше 6 см нативна щільність коливалася в межах 25–46 НУ серед ІН, верифікованих в подальшому як доброякісні, та в межах 11–52 НУ серед ІН, верифікованих в подальшому як злоякісні. Тому для ІН розмірами ≤6 см з нативною щільністю >10 НУ з метою виявлення злоякісного потенціалу ІН необхідно використати показники контрастної щільності та градієнту щільності. Контрастна щільність >50 НУ та/або градієнт щільності ≥20 НУ підтверджують проліферативну та метаболічну активність пухлини, отже до цієї ІН необхідно ставитись як до утворення, що має високий злоякісний потенціал. Враховуючи, що контрастна щільність >50 НУ та/або градієнт щільності ≥20 НУ також характерні для більшості пухлин мозкової речовини, визначення рівня метанефринів має абсолютну (100%) чутливість та специфічність у проведенні диференційної діагностики між злоякісними утвореннями та феохромоцитомою (ФХЦ) та дозволить вибрати правильну тактику перед- та інтраопераційної підготовки пацієнта.

Поєднання контрастної щільності >50 НУ та/або градієнту щільності ≥20 НУ з обтяженим онкологічним анамнезом вимагає виключення метастазів в НЗ, отже є прямим показом до проведення тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії та порівняння з морфологічною будовою первинної пухлини.

При контрастній щільності ≤50 НУ та градієнті щільності <20 НУ необхідно проаналізувати інші КТ-ознаки ІН, а саме контури і форму утворення, наявність ознак інвазії та лімфаденопатії. За наявності нечітких контурів, неправильної форми ІН, чітких ознаках інвазії та лімфаденопатії ІН можна верифікувати як потенційно злоякісну.

Наступним етапом обстеження пацієнта з ІН, яка має розміри ≤6 см, контрастну щільність ≤50 НУ та градієнт щільності <20 НУ, є виключення гормональної гіперсекреції, а саме гіперкортицизму, за наявності підвищеного тиску – гіперальдостеронізму, вірильного синдрому та гіперпродукції мозкової речовини НЗ.

Поєднання нативної щільності менше 30 НУ з анехогенною структурою ІН та наявністю чіткої капсули за даними УЗД свідчить про низький злоякісний потенціал утворення та характерне для кіст НЗ.

При виявленні ІН обов’язковою є оцінка клінічної симптоматики, яка може мати неспецифічний характер або бути зумовленою гормональною гіперпродукцією гормонів, які синтезуються цим утворенням. За даними різних авторів, що базуються на клініко-морфологічних дослідженнях, більшість ІН (76,5–94%) представлено гормонально-неактивними АКА. Однак у частини хворих можливі субклінічні варіанти перебігу гормонально-активних пухлин. У зв’язку з чим є обов’язковим проведення відповідних лабораторних обстежень для виявлення гіперальдостеронізму, гіперкортицизму, вірильного синдрому, підвищеної секреції катехоламінів (КА), асоційованих з ІН.

За даними літератури, частка альдостером серед ІН відносно невелика та становить 0,6–3,3%. Поширеність ФХЦ

серед пацієнтів з ІН, за даними різних авторів, становить від 1,5 до 23%. Справжня розповсюдженість субклінічного синдрому Іценка-Кушинга (СІК) серед пацієнтів з ІН до теперішнього часу невідома, оскільки не розроблено єдиних критеріїв діагностики цього стану. Вважається, що частота субклінічного СІК, асоційованого з пухлиною НЗ, залежно від методик дослідження становить від 0,028 до 20%. Більш рідкісна з адренокортикальних пухлин андростерома – гормонально-активна, вірилізуюча пухлина, яка продукує чоловічі статеві гормони. Частіше розвивається у жінок і вважається досить рідкісною патологією.

При виявленні ІН клінічна частина обстеження повинна включати вивчення анамнезу, скарг хворих, оцінку давності скарг, даних об’єктивного огляду за органами та системами. Особлива увага повинна бути направлена на онкологічний анамнез хворого, наявність АГ, ступінь її тяжкості, характер та давність перебігу АГ, наявність надлишкової маси тіла та ожиріння, ознак порушень вуглеводного обміну.

Клінічна симптоматика може мати неспецифічний характер або бути зумовленою гормональною гіперпродукцією гормонів, які синтезуються цим утворенням. Скарги неспецифічного характеру можуть проявлятися швидкою втомлюваністю, загальною слабкістю, неінтенсивними болями в животі без певної локалізації тощо. Крім того, завжди необхідні детальне опитування та огляд пацієнта з ІН для виявлення клінічних ознак адренолової гіперсекреції. В зазначених випадках клінічна картина може асоціюватися з порушеннями вуглеводного обміну, надлишковою вагою, АГ, порушенням статевої функції, змінами шкірного покриву. Варіанти клінічних проявів залежать від багатьох факторів і в першу чергу обумовлені морфологічною будовою утворення, видом та швидкістю можливої гормональної секреції, характером росту пухлини тощо. За даними І.І. Дедова, у пацієнтів з ІН в 56% випадків діагностується АГ, в 52% – гіперліпідемія, в 33% – надлишкова маса тіла, в 27% – цукровий діабет 2 типу. Але наявність клінічної симптоматики, навіть вираженої, не може вказувати на гормональну активність ІН. Як свідчать дані літератури, до 20–30% гормонально-неактивних пухлин НЗ поєднуються з АГ, генез якої не пов’язаний з ураженням НЗ.

В нашому дослідженні 36,0% хворих з ІН не мали скарг. В інших випадках скарги характеризувалися значною варіабельністю та мали неспецифічний характер. У 126 (37,8%) хворих ІН були асоційовані з АГ, у 121 (36,3%) пацієнта в анамнезі – гіпертонічна хвороба, у 113 (33,9%) – надлишкова вага та у 77 (23,1%) – порушення вуглеводного обміну. Тобто у 59,1% хворих скарги мали неспецифічний характер та в більшості випадків були пов’язані з супутньою кардіальною (27,8%) та неврологічною (23,8%) патологією. Достовірно специфічних скарг, які притаманні більшості ІН та могли бути їх патогномонічною ознакою, немає. Для пацієнтів з ІН, які були верифіковані як гормонально-неактивні аденоми, частіше порівняно з хворими зі злоякісними пухлинами були характерні скарги, пов’язані з серцево-судинною системою, а саме серцебиття, підвищення артеріального тиску (АТ), що може бути зумовлено більшою кількістю пацієнтів старшого віку з доброякісними утвореннями. У хворих з ІН, які були верифіковані як злоякісні утворення, переважали загальна слабкість, болі в животі, зниження маси тіла, тобто скарги, що можуть бути пов’язані з інвазивністю та пухлинною інтоксикацією.

При аналізі давності скарг хворих чітких закономірностей виявити не вдається, що пояснюється випадковим та абсолютно не пов’язаним з наявністю скарг виявленням пухлин НЗ у цих пацієнтів. Хоча, за нашими даними, у більшості хворих з гормонально-неактивними АКА – 140 (61,1%) – клінічна симптоматика відсутня або ж давність неспецифічних скарг перевищує 5 років. На противагу цьому давність скарг, що мали також неспецифічний характер, у пацієнтів з ІН, які були верифіковані як злоякісні, в більшості випадків (10 осіб, 76,9%) не перевищує 5 років, що може бути пов’язано з інвазивністю або ж пухлинною інтоксикацією та в певній мірі слугувати критерієм злоякісності.

За даними різних авторів, що базуються на клініко-морфологічних дослідженнях, більшість ІН (76,5–94%) представлено гормонально-неактивними аденомами. Серед обстежених

нами хворих з ІН питома вага гормонально-неактивних аденом становила 68,8% (n=229). Однак у частини хворих можливі субклінічні варіанти перебігу гормонально-активних пухлин. У зв’язку з чим обов’язковим є проведення відповідних лабораторних обстежень для виявлення гіперальдостеронізму, гіперкортицизму, вірильного синдрому, підвищеної секреції КА, асоційованих з ІН.

Частка альдостером серед ІН, за даними літератури, відносно невелика та становить 0,6–3,3%. Причиною є характерна клінічна симптоматика, наявність якої вказує на необхідність виключення гіперальдостеронізму та пошук альдостероми.

Класичним клінічним проявом первинного гіперальдостеронізму є резистентна АГ, яка довгий час може мати легкий перебіг. Частота злоякісної гіпертензії становить 6–9%, кризової гіпертензії – 50%. Менше ніж у 4% пацієнтів АТ знаходиться в межах норми. Більшість хворих скаржаться на інтенсивний головний біль, який обумовлений високим АТ та явищами гіпергідратації головного мозку. АГ часто поєднується з нейром’язовими порушеннями та нирковими розладами. Нейром’язовий синдром (м’язова слабкість, судоми, парестезії) зустрічається в 38–75% випадків, нирковий синдром (поліурія, полідипсія, ніктурія) – в 50–70%. Інші синдроми зустрічаються значно рідше. Порушення з боку нервово-м’язової системи у хворих з синдромом Конна обумовлені переважно гіпокаліємією, змінами співвідношення концентрації зовнішньо- та внутрішньоклітинного калію, калієво-натрієвого коефіцієнта, внутрішньоклітинним ацидозом та в результаті – дистрофічними змінами в м’язовій і нервовій тканинах. Хворі, як правило, скаржаться на різко виражену м’язову слабкість, яка, на думку К. Cohn та співавт., спостерігається в 73% випадків. Ступінь міастенії різний – від помірної слабкості та швидкої втомлюваності до псевдопаралітичних станів. Міастенія може бути або розповсюдженою, або захоплювати певні групи м’язів, частіше нижніх кінцівок. Водно-електролітний дисбаланс, що може супроводжувати ІН з синдромом Конна, реалізується численними психоневрологічними, міопатичними та нейротрофічними симптомами. Психоемоційні розлади мають характер астенично-тривожно-депресивного чи іпохондрично-сенестопатичного синдромів. Тяжкою формою гіпокаліємічної та нейротрофічної міопатії є рабдоміоліз – асептичний некроз скелетних м’язів. Це ускладнення особливо характерне для хворих похилого віку. Гіпокаліємія та гіпернатріємія є також основною причиною розвитку «калійпенічної нефропатії», яка проявляється зниженням концентраційної здатності нирок, поліурією, ізогіпостенурією, ніктурією, відчуттям спраги. Поліурію відмічають у 75,5% хворих з синдромом Конна. За даними низки авторів, поліурія при синдромі Конна суттєво не коригується препаратами антидіуретичного гормону та обмеженням рідини. Суть ниркових порушень при калійпенічній нефропатії в тому, що при дефіциті калію в нирковому епітелії страждає функція споживання енергії, оскільки синтез макроергічних сполук можливий при достатньо високій концентрації калію та магнію в клітинах. При біопсії знаходять вакуольну дистрофію епітелію каналців нефронів. Подібні зміни, обумовлені гіпокаліємією, спостерігаються у 89% хворих. Разом з АГ клінічна картина може включати ожиріння за абдомінальним типом, дисліпідемію, порушення вуглеводного обміну.

Класичні лабораторні ознаки первинного гіперальдостеронізму становлять відому тріаду: гіпокаліємія, підвищення концентрації альдостерону плазми, зниження активності реніну. Довгий час вважалося, що рівень калію більше 3,5 ммоль/л виключає діагноз первинного гіперальдостеронізму. Хоча зниження рівня калію не завжди характерне для гіперсекреції альдостерону. Багато дослідників вважають, що поєднання АГ з гіпокаліємією є характерним лише для найбільш тяжких форм гіперальдостеронізму, що свідчить про незворотні зміни в нирках та серцево-судинній системі. Так, нормокаліємічний варіант первинного гіперальдостеронізму, за даними літератури, зустрічається в 7–38% випадків, за даними інших авторів – до 75–80%. Окреме використання визначення рівнів калію або альдостерону має низьку чутливість, реніну – низьку специфічність. Існують значні розбіжності в оцінці рівня альдостерону та реніну, які залежать від методу дослідження та одиниць вимірювання. Тому на етапі скринінгового обстеження з метою виключення гіперсекреції альдостерону при виявленні ІН в теперішній час визначають альдостерон-ренінове співвідношення (АРС). Тест має достатню чутливість та специфічність для виявлення порушень в системі ренін-ангіотензин-альдостерон (90 та 91% відповідно). Деякі дослідники вважають, що для підтвердження діагнозу первинного гіперальдостеронізму крім підвищеного рівня АРС в якості критерію діагнозу обов’язковим є підвищення рівня альдостерону вище 15 нг/дл (416 пмоль/л). Інші дослідники вважають, що необхідно уникати формального значення верхньої межі норми для альдостерону, але необхідно розуміти, що існує

Продовження на стор. 40

А.М. Кваченюк, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України»;
Л.А. Луценко, Київський міський клінічний ендокринологічний центр

Алгоритм діагностики та тактики ведення пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз

Продовження. Початок на стор. 38

підвищена вірогідність хибнопозитивного результату APC при низькому значенні реніну. Крім того, відсутня стандартизація цього розрахункового тесту, що є основним його недоліком.

На інтерпретацію результатів APC впливають вік хворого старше 65 років (знижується рівень реніну, хибнопозитивний APC), обмеження солі, проміжок постурального положення, прийом лікарських препаратів, порушення методики забору крові, рівень калію та креатиніну (ниркова недостатність призводить до хибного підвищення APC).

Важливим фактором, що впливає на результати APC, є чітке дотримання правил забору крові, які зазначені в клінічних рекомендаціях з діагностики первинного гіперальдостеронізму, опублікованих Міжнародним ендокринологічним товариством. Визначення APC найкраще проводити в ранковий час (до 10:00) після перебування пацієнта спочатку в вертикальному положенні протягом 2 годин, а потім в сидячому положенні в кріслі для забору крові протягом 5-15 хвилин. Стаз та гемоліз потребують повторного забору крові.

Враховуючи можливість отримання хибнопозитивних та хибнонегативних результатів при визначенні APC, існують певні правила підготовки хворого до обстеження. Необхідно з'ясувати анамнез щодо супутніх захворювань (нефропатія, стеноз ниркових артерій різного генезу, ФХЦ), прийому лікарських препаратів (інгібітори АПФ, діуретики, блокатори ангіотензинових рецепторів тощо) та володіти інформацією щодо прийому оральних контрацептивів та замісної гормональної терапії.

За 2-3 дні до визначення APC пацієнт не повинен обмежувати вживання солі. Обов'язковим є визначення рівня калію в плазмі та за необхідності його корекція. Відмінюються препарати, які можуть впливати на показники APC. Не менше ніж за 4 тижні необхідно відмінити селективні інгібітори альдостерону (еплеренон), діуретики, препарати з кореня лакриці (солодки). Протягом 2 тижнів перед обстеженням відмінюються β-адреноблокатори, центральні α-адреноміметики (клонідин, α-метилдопа), нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори АПФ, блокатори ангіотензинових рецепторів, інгібітори реніну, дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів.

За необхідності для зменшення кількості хибних результатів використовують функціональні та навантажувальні проби (проба з пероральним натрієвим навантаженням, тест з фізіологічним розчином, супресивний тест з флудрокортизоном, тест с каптоприлом). Жодний з вищеперерахованих методів не може бути запропонований в якості пріоритетного з достатньою вірогідністю. Значна варіабельність цих проб, чутливість, специфічність та надійність (відтворюваність) роблять можливим вибір конкретного тесту залежно від особливостей лабораторії, комплаєнтності хворого, фінансових аспектів. Допоміжним тестом в діагностиці альдостероми вважається маршева проба (тест з постуральним навантаженням). Чутливість маршевої проби, яка базується на чутливості альдостерону до стимулюючого впливу ангіотензину II при зміні положення тіла з горизонтального на вертикальне, при альдостеромі становить 60%. Крім того, при проведенні маршевої проби в 25% випадків діагностують підвищення альдостерону, при так званих ангіотензинчутливих формах альдостеронпродукуючих аденом. Золотим стандартом в диференційній діагностиці первинного гіперальдостеронізму є селективний забір крові з центральних вен НЗ та нижньої порожнистої вени з визначенням альдостерону та кортизолу. Чутливість та специфічність методу, за даними різних авторів, становить 90-95 та 87-100% відповідно. Однак зазначена методика є технічно складною процедурою, що обумовлено різними варіантами ангіоархітекτονіки та труднощами при катетеризації правої надниркової вени. За даними літератури, в 10-30% спостережень провести катетеризацію правої надниркової вени не вдається, ефективність процедури залежить від кваліфікації спеціаліста та апаратури, що використовується. Крім того, деякі дослідники вважають, що проведення селективного забору крові не показано пацієнтам до 40 років з одиночним утворенням НЗ, виявленим при КТ, та за наявності лабораторних результатів, які підтверджують гіперпродукцію альдостерону.

В нашому дослідженні ІН, які в подальшому були верифіковані як альдостероми, серед АКА становили 3,8%. Класичним клінічним проявом первинного гіперальдостеронізму є резистентна АГ, яка спостерігалася у 100% пацієнтів цієї

групи у часовому проміжку від 6 до 17 років та тривалість якої перевищувала 5 років. Наявність тривалої АГ у хворих з ІН, верифікованими як альдостероми, свідчить про відсутність своєчасного проведення диференційної діагностики у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Основною скаргою в цій групі були підвищення АТ — в 100% випадків. Скарги на головний біль (70%), загальну слабкість та втомлюваність (50%) зустрічалися частіше порівняно з гормонально-неактивними аденомами. Порушення вуглеводного обміну в зазначеній групі було діагностовано у 1 пацієнта. Одного хворого турбували судороми, запаморочення, болі в м'язах та поперекові ділянки. Наявність гіперальдостеронізму було підтверджено високим рівнем альдостерону та APC. В 1 випадку нормальний рівень альдостерону та низький рівень реніну поєднувалися з високим APC, що пов'язано з прийомом β-адреноблокаторів. Серед наших хворих у 80% випадків рівень калію не виходив за референтні межі.

Справжня поширеність субклінічного СІК серед пацієнтів з ІН до теперішнього часу не відома, оскільки не розроблено єдиних критеріїв діагностики цього стану. Вважається, що частота субклінічного СІК, асоційованого з пухлиною НЗ, залежно від методик лабораторного дослідження становить від 0,028 до 20%. Для субклінічного гіперкортицизму характерний автономний, незалежний від адренокортикотропного гормону (АКТГ) синтез кортизолу за відсутності клінічних ознак гіперкортицизму. У пацієнтів з субклінічним СІК можливі неспецифічні скарги: загальна та м'язова слабкість, біль у животі, АГ, збільшення маси тіла, репродуктивні розлади (порушення менструального циклу, зниження лібідо), депресивні стани, грибкові інфекції. А.П. Калінін та співавт. зазначають, що найбільш ранніми та частими клінічними ознаками у хворих з ендеогенним гіперкортизолізмом є центральне ожиріння (до 100%), підвищена втомлюваність та м'язова слабкість (98%), головний біль (85%), зниження працездатності (80%), порушення статевої функції (75%). Автори також відмічають, що в подальшому клінічна картина доповнюється остеопорозом (100%), АГ (95,5%), вірильним синдромом у жінок (80%), порушеннями вуглеводного обміну (60%), психоневрологічними розладами (42%). У хворих відмічають порушення білкового та водно-електролітного обміну, шлунково-кишкові розлади, порушення функції нирок, дисфункцію інших ендокринних залоз.

Ожиріння у пацієнтів з СІК пов'язують з надлишковою продукцією АКТГ та глюкокортикоїдів, які гальмують жиросполучаючу дію соматотропного гормону. Певне значення має активація кортизолом низки ферментних систем, які забезпечують синтез жирних кислот і тригліцеридів.

На етапі діагностики ІН, асоційованої з СІК, яскравих зовнішніх ознак гіперкортицизму може не бути. Характерні зміни шкіри, а саме сухість, точкові та розповсюджені крововиливи, фолікуліт та фурункули, стрії зустрічаються при вираженій гормональній активності кортикостероми. АГ при синдромі Кушинга спостерігається в 95,5% випадків та характеризується поступовим розвитком, пропорційним підвищенням систолічного та діастолічного тиску, відсутністю кризів та резистентністю до гіпотензивних препаратів.

Симптомокомплекс кісткових змін при синдромі Кушинга проявляється системним остеопорозом хребта, ребер, черепа, тазових та трубчатих кісток та часто супроводжується патологічними переломами (як правило, компресійними) тіл хребців. Частота остеопорозу досягає 100% та залежить від ступеня тяжкості та давності гіперкортицизму, переломи виникають у 25-50% хворих. Патогенез кісткових змін до теперішнього часу повністю не вивчений. Вважається, що остеопороз обумовлений катаболічною дією глюкокортикоїдів на обмін білків, руйнуванням білкової матриці кістки, а демінералізація скелету має вторинний характер.

У хворих з ІН, асоційованими з гіперкортицизмом, можливе виявлення зниження толерантності до вуглеводів, а в деяких випадках — стероїдний цукровий діабет. В основі порушення вуглеводного обміну лежать зміни рівноваги між активністю інсуліну та надлишковою секрецією кортизолу.

Порушення статевої функції є однією з ранніх ознак гіперкортицизму. Клінічно це проявляється порушенням менструального циклу або вторинною аменореєю, безпліддям, зниженням статевого потягу та потенції.

Психічні порушення, обумовлені ендеогенним гіперкортицизмом, мають певну послідовність. Спочатку вони проявляються астено-невротичним синдромом. Настрій нестійкий, спостерігається схильність до депресії. Потім нестійкий настрій переростає в депресію, з'являються суїцидальні думки.

Елементи подібних розладів спостерігаються у 42% хворих.

Таким чином, скарги та клінічна картина у хворих з ІН, асоційованими з гіперкортицизмом, досить різноманітні та залежать від давності захворювання на момент виявлення хвороби та вираженості гіперкортизолемії.

Для виявлення надлишкової секреції глюкокортикоїдів на сьогодні використовуються декілька лабораторних тестів. В 2008 році опубліковано керівництво «The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline», в якому зазначено скринінгові тести для діагностики синдрому Кушинга: добова екскреція кортизолу з сечею, 1 мг дексаметазонавий супресивний тест, нічне визначення кортизолу в слині.

Чутливість та специфічність методу визначення добової екскреції кортизолу з сечею становить 94-95 та 93% відповідно.

Збір добової сечі для визначення кортизолу проводиться таким чином: перша порція сечі після сну не збирається, а збираються всі наступні, включаючи вранішню порцію другого дня. Ємність для збору сечі, в яку поміщають консервант, необхідно тримати в холодильнику, але не заморожувати. При проведенні гормональних досліджень обов'язково збирається інформація про лікарські препарати, які приймав хворий протягом останнього місяця. У 9% пацієнтів з гіперкортицизмом як мінімум один результат кортизолу добової сечі може знаходитися в межах референтних значень, тому необхідно двократне визначення цього показника в зазначеному біологічному середовищі.

Існують фактори, які призводять до хибнопозитивних результатів. Це надлишкове вживання рідини (більше 5 л за добу), використання препаратів та косметичних засобів, які містять глюкокортикостероїди, псевдокушингоїдні стани. При псевдокушингоїдних станах рівень вільного кортизолу в добовій сечі рідко перевищує референтні значення більше ніж в 4 рази. Отримання хибнонегативного результату можливе при зниженні кліренсу креатиніну менше 60 мл/хв.

Нічний супресивний тест з 1 мг дексаметазону базується на пригніченні секреції АКТГ, в результаті чого в нормі знижується продукція кортизолу. Попередня підготовка пацієнта не потрібна. Можливе амбулаторне проведення тесту за умови комплаєнтності хворого. Методика проведення тесту наступна: в 23:00 пацієнт приймає 1 мг дексаметазону, з 8:00 до 9:00 наступного ранку проводиться забір крові для визначення рівня кортизолу. В нормі рівень цього гормона знижується менше нижньої межі норми для конкретної лабораторії. Відносно інтерпретації результатів єдиного погляду немає. Порогове значення рівня кортизолу, яке свідчить на користь гіперкортизолемії, змінювалося протягом останніх 10 років в сторону зниження (з 140 до 50 нмоль/л). Чутливість та специфічність 1 мг дексаметазонавий супресивної проби залежать від вибору нижньої межі супресії кортизолу. Так, при зниженні рівня кортизолу сироватки крові нижче 5 мкг/дл (140 нмоль/л) специфічність проби становить 100%, а чутливість — 58%, а при нижній межі норми 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) — 75-100 та 72-82% відповідно.

В 2% випадків можливі хибнонегативні результати: при тяжких соматичних захворюваннях, хронічній нирковій недостатності. В 10-20% випадків можливі хибнопозитивні результати, причинами яких можуть бути: псевдокушингоїдні стани, порушення порядку проведення проби, перехресна реактивність, вагітність, прийом лікарських препаратів. У жінок, які приймають естрогенвмісні препарати, в 50% випадків можливі хибнопозитивні результати. В зв'язку з чим рекомендується відмінити комбіновані оральні контрацептиви за 6 тижнів до обстеження.

Також в якості скринінгового тесту для діагностики гіперкортицизму використовується визначення кортизолу в слині. Зазначений тест має низку переваг. По-перше, відображає концентрацію вільного (біологічно активного) кортизолу, оскільки кортизолзв'язувальний білок в слині відсутній. По-друге, виключається вплив на результат циркадного ритму кортизолу. Крім того, вміст цього гормону в слині не залежить від її об'єму та залишається стабільним до 7 днів навіть при кімнатній температурі. Для визначення кортизолу в слині не потрібна госпіталізація, участь середнього медперсоналу, фармакологічне втручання. Хибнопозитивні результати можуть бути викликані мікрокровотечею з ясен, прийомом препаратів солодки, стресом, використанням кремів або гелів для порожнини рота з глюкокортикостероїдами.

В нашому дослідженні кортикостероми діагностовано у 19 пацієнтів з ІН, які верифіковано як АКА (7,2%). Третина (36,8%) хворих з ІН, асоційованими з СІК, не мали скарг.

У більшості випадків скарги пацієнтів з кортикостеромами були неспецифічні, а їх давність у третини хворих (26,3%) перевищувала 5 років. Серед скарг переважали підвищення АТ (31,6%), загальна слабкість та втомлюваність (26,3%), збільшення маси тіла (21,1%), головний біль (15,8%). Більш характерні для пацієнтів з гіперкортицизмом скарги, такі як зміна зовнішнього вигляду, порушення менструального циклу, болі в кістках та м'язова слабкість, турбували 10,5% хворих. Третина пацієнтів (31,6%) в анамнезі мали гіпертонічну хворобу. Порушення вуглеводного

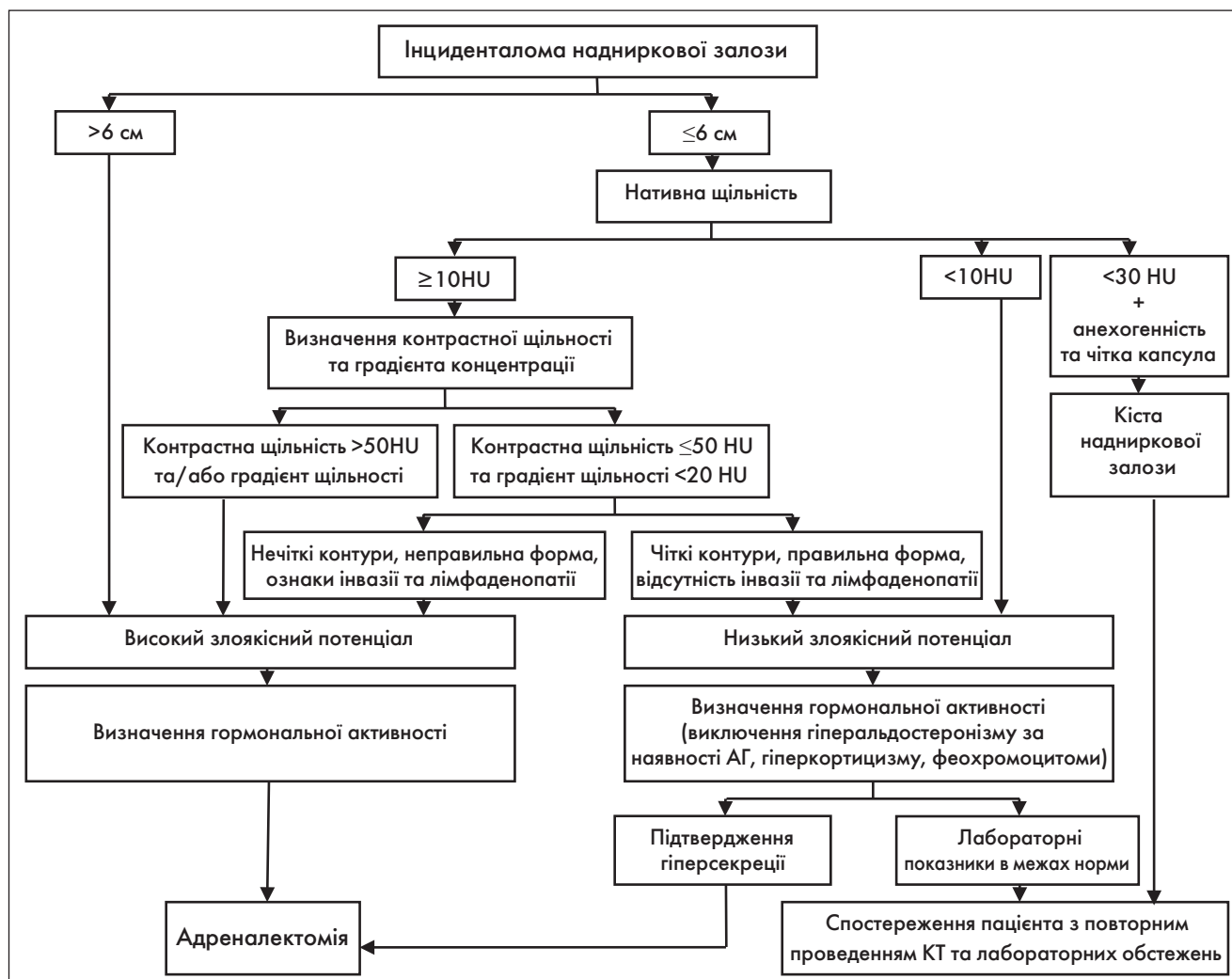


Рис. 1. Алгоритм діагностики та тактики ведення пацієнтів з ІН

обміну у пацієнтів цієї групи виявлено у 94,7% випадків (18 хворих).

Незважаючи на відсутність специфічної клінічної симптоматики, у пацієнтів цієї групи було виявлено надмірну секрецію глюкокортикоїдів. Рівень АКТГ у хворих цієї групи в більшості випадків – у 14 пацієнтів (73,7%) – не виходив за референтні межі, що свідчить про АКТГ-незалежну гіперпродукцію кортизолу та знаходить підтвердження в літературі.

Більш рідкісна з адренокортикальних пухлин андростерома – гормонально-активна, вірилізуюча пухлина, яка продукує чоловічі статеві гормони. Частіше розвивається у жінок і вважається досить рідкісною патологією. У жінок з'являються ознаки вірилізації, у чоловіків – єдиним симптомом може бути посилення потенції. Ступінь вірилізації залежить від гормональної активності пухлини та давності захворювання.

Клінічна картина вірильного синдрому найбільш чітко проявляється у жінок у вигляді перебудови архітеконики тулуба за чоловічим типом, зміною тембру голосу, гірсутизму, появи фолікуліту, «аспаe vulgaris», зменшення розмірів грудних залоз, випадіння волосся на голові, гіпертрофії клітора. Паралельно відмічається аменорея, безпліддя, часто АГ, помірне збільшення маси тіла. У дітей вірильний синдром супроводжується хибним передчасним статевим дозріванням (pubertas praecox) за ізосексуальним типом у хлопчиків та гетеросексуальним – у дівчаток. З метою діагностики андростероми в теперішній час визначають рівень дегідроепіандростерону-сульфату (ДГЕА-С), тестостерону. За даними М.М. Grumbach, у жінок з андрогенпродукуючими пухлинами обов'язковим є визначення ДГЕА-С.

В нашому дослідженні серед хворих з АКА 1,9% (5 пацієнток) становили ІН, які супроводжувалися вірильним синдромом. Тільки одна пацієнтка мала специфічні скарги, а саме – на надмірний ріст волосся на тілі та порушення менструального циклу. При аналізі лабораторних показників у хворих з АКА з вірильним синдромом виявлено підвищення рівня ДГЕА-С в 60% випадків. У інших 40% хворих рівень ДГЕА-С знаходився на верхній межі норми.

Дуже рідко зустрічаються ІН з синдромом фемінізації. В літературі описано поодинокі випадки адренокортикального раку з синдромом фемінізації у чоловіків, що супроводжуються елементами фемінізації (зміна будови тіла, розвиток гінекомастії), атрофією яєчок, імпотенцією, іноді гіпертонією, збільшенням маси тіла. Симптоматика їх обумовлена секрецією естрогенів пухлиною.

Поширеність ФХЦ серед пацієнтів з ІН, за даними різних авторів, становить від 1,5 до 23%. Клінічна картина катехоламінпродукуючих пухлин характеризується розмаїттям та непостійністю проявів. Найчастіше серед клінічних симптомів зустрічається АГ (85-95% випадків) та симптоми ураження серцево-судинної системи. За сучасними уявленнями, ФХЦ може мати перебіг з нормальним АТ або з АГ середнього ступеня тяжкості без виражених кризів. Постійна

форма гіпертензії при ФХЦ зустрічається в 10-50% випадків, за даними інших авторів – до 60%; пароксизмальна – в 42-87%, хоча досить поширеними є приховані та атипові форми, навіть нормотензивні варіанти ФХЦ. При постійній формі відмічається часте виникнення кризів з підвищенням АТ до 280/160 мм рт. ст. Пароксизми продовжуються від декількох хвилин до декількох годин (в середньому 15-20 хвилин) та частою від одного разу на місяць до декількох разів на день. Підвищення АТ супроводжується сильним головним болем, профузним потовиділенням, тремором, серцебиттям, відчуттям тривоги. Але не всі випадки ФХЦ демонструють яскраву клінічну картину; досить поширені приховані та атипові форми, навіть нормотензивні варіанти ФХЦ. За даними літератури, малосимптомні та безсимптомні («німі») ФХЦ становлять 10-20%, виявляються «випадково» при проведенні візуалізуючих досліджень та належать на початковому етапі до ІН. Випадки гормонально-неактивних феохромобластом (ФХБ) А.П. Калінін та співавтор пояснюють частим некрозом клітин при цьому типі пухлин. Функціональна активність зазначених утворень проявляється під час оперативних втручань тяжкими гемодинамічними порушеннями, тому особливо важливо виявити справжній характер пухлини.

Для діагностики ФХЦ використовують наступні лабораторні тести: КА в добовій сечі, КА в плазмі крові, загальні метанефрини в добовій сечі, метанефрини та норметанефрини в плазмі. Принциповим при виборі тесту має бути врахування чутливості та специфічності цих лабораторних тестів. Найбільш перспективним методом лабораторної діагностики ФХЦ є визначення рівня плазматичних або сечових метанефринів, які відображають пухлинну активність протягом доби. При ФХЦ метанефрини в великій кількості синтезуються безпосередньо в пухлині, а потім екскретуються в кров. Навіть при невисокому рівні адреналіну та норадреналіну рівень вільних метанефринів в плазмі завжди підвищений, що є головною диференційно-діагностичною ознакою ФХЦ.

Визначення метанефринів плазми має високу чутливість та специфічність, які досягають 98%, за іншими даними – 100%. Незначне підвищення рівня метанефринів пов'язане з незначною ймовірністю ФХЦ, в той же час підвищення рівня метанефринів в 4 рази асоціюється майже зі 100% ймовірністю катехоламінпродукуючої пухлини. Скринінговим методом у діагностиці підвищеної секреції мозкового шару може бути визначення загальних метанефринів добової сечі, чутливість та специфічність якого, за даними літератури, становлять 88 та 89% відповідно. Вважається, що більш ніж у 95% хворих з ФХЦ рівень метанефринів у сечі підвищений.

При визначенні рівня КА в крові необхідно враховувати достатньо швидкий розпад та виведення з плазми цих гормонів (менше 5 хв). Чутливість дослідження КА та їх метаболітів становить 50-86%, цей лабораторний метод більш інформативний при змішаних та персистивних формах гіпертензії. Але необхідно враховувати, що екскреція КА може підвищуватися при захворюваннях, в патогенезі яких відмічається

гіперфункція симпатoadреналової системи, а саме: при нейроциркуляторній дистонії з симпатoadреналовими кризами, тиреотоксикозі, психічних розладах, які супроводжуються панічними станами. Таким чином, при виявленні ІН у пацієнта з симпатoadреналовими кризами діагностичний пошук у напрямку катехоламінпродукуючої пухлини повинен бути продовжений, оскільки діагностування ФХЦ є абсолютним показом для направлення хворого до хірурга.

Збір добової сечі для визначення метанефринів добової сечі проводиться таким чином: перша порція сечі після сну не збирається, а збираються всі наступні, включаючи вранішню порцію другого дня. Ємність для збору сечі, в яку поміщають консервант, необхідно тримати в холодильнику, але не заморожувати. При проведенні гормональних досліджень обов'язково збирається інформація про лікарські препарати (тетрациклінові антибіотики, еритроміцин, резерпін, транквілізатори, адреноблокатори, інгібітори МАО, кофеїн, нікотинова кислота, аспірин, симпатоміметики), які пацієнт приймав протягом останнього місяця, та проводиться бесіда з хворим щодо дотримання певних правил харчування та обмеження фізичної активності. Пацієнтам забороняється приймати їжу та напої, які містять аміни (ваніль, чай, кава, какао, шоколад, кола, пиво, банани, томати, авокадо, алкоголь), палити.

В нашому дослідженні пухлини мозкової речовини НЗ виявлені в 11,7% (n=39) випадків, з них 18% (n=7) – ФХБ. П'ять хворих (12,8%) в цій групі скарг не мали. Давність скарг у більшості пацієнтів – n=24 (61,6%) – не перевищувала 3 роки, проте у 7 (18%) пацієнтів тривалість скарг становила 5 та більше років. У 25 (64,1%) хворих цієї групи в анамнезі була гіпертонічна хвороба, з АГ середнього ступеня тяжкості без виражених кризів та тривалістю від 6 міс до 20 років. Порушення вуглеводного обміну в цій групі було виявлено в 25 (64,1%) випадках. У 9 (23,1%) пацієнтів були скарги на головні болі, у 7 (18%) – на болі та неприємні відчуття в поперековій ділянці, загальну слабкість та втомлюваність. Достовірної різниці при порівнянні частоти скарг серед хворих з ФХЦ та ФХБ не виявлено.

За результатами лабораторних досліджень 35 (89,7%) хворих з ФХЦ мали підвищений рівень загальних метанефринів в добовій сечі, який в середньому становив 969,8±334,5 мкг.

Підвищення рівня сечових метанефринів було виявлено у 9 (4,8%) пацієнтів з ІН, які в подальшому були верифіковані як гормонально-неактивні аденоми, тобто являли собою пухлини нехромафінного генезу. Середній рівень метанефринів в добовій сечі у цих пацієнтів становив 377,3±27 мкг, що в 3,3 рази нижче порівняно з середнім рівнем сечових метанефринів у хворих з ІН, які в подальшому були верифіковані як пухлини мозкової речовини НЗ. При повторному обстеженні цих хворих рівень метаболітів знаходився в межах референтних значень. Таким чином, можливе хибнопозитивне підвищення рівня метанефринів в добовій сечі у пацієнтів за відсутності катехоламінпродукуючої пухлини. За даними літератури, причинами такого підвищення може бути недотримання преаналітичного етапу дослідження, а саме – вживання їжі та напоїв, які містять аміни, прийом лікарських препаратів, збір добової сечі під час проведення КТ з контрастуванням. Тому при виявленні ІН, яка супроводжується незначним (до 5-10%) підвищенням рівня метанефринів, ми вважаємо за необхідне повторне визначення вмісту метаболітів в добовій сечі та використання допоміжних критеріїв діагностики, а саме томографічних ознак утворення.

Таким чином, аналізуючи результати інструментального (КТ) та лабораторного обстежень хворого з ІН, лікар має можливість вибудувати тактику ведення цього пацієнта.

Оптимізований алгоритм діагностики та тактики ведення хворих з ІН наведено на рисунку 1.

Показаннями до хірургічного лікування ІН є:

- розмір ІН >6 см;
- ІН з контрастною щільністю >50 HU та/або градієнтом щільності ≥20 HU;
- ІН з контрастною щільністю ≤50 HU та градієнтом щільності <20 HU за наявності нечітких контурів, неправильної форми ІН, чітких ознак інвазії та лімфаденопатії;
- ІН з підтвердженою гормональною гіперсекрецією.

Показання для динамічного спостереження ІН (при розмірах утворення ≤6 см та відсутності гормональної гіперсекреції):

- ІН з нативною щільністю <10 HU;
- ІН з контрастною щільністю ≤50 HU та градієнтом щільності <20 HU за наявності чітких контурів, правильної форми ІН та відсутності ознак інвазії та лімфаденопатії;
- ІН з нативною щільністю <30 HU з анехогенною структурою ІН та наявністю чіткої капсули за даними УЗД.

Параметри динамічного обстеження пацієнтів з ІН дискутуються. Вважається, що КТ необхідно проводити через 6, 12 та 24 міс після первинного виявлення утворення НЗ, лабораторне обстеження – через 2-4 роки.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ,
А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

МЕТАМАКС

Meldonium



Покращує метаболізм
та енергозабезпечення клітин¹



- ✓ кардіопротекторний²
- ✓ антиангінальний²
- ✓ антигіпоксичний²

Склад: Діюча речовина: 1 мл розчину містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату 100 мг; по 5 мл в ампулі, 10 ампул в упаковці. Діюча речовина: 1 капсула містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату 250 мг; 40 капсул в упаковці. **Фармакотерапевтична група.** Кардіологічні препарати. **Код АТХ C01E B22. Показання. Розчин для ін'єкцій:** У комплексній терапії наступних захворювань: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I-III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. **Капсули:** У складі комплексної терапії ішемічної хвороби серця (стенокардія, інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність і дисгормональна кардіоміопатія). Гострі та хронічні порушення кровообігу мозку (мозкові інсульти та хронічна недостатність мозкового кровообігу). Гемопталм та крововиливи у сітківку різної етіології, тромбоз центральних вен сітківки та її гілок, ретинопатії різної етіології (діабетична, гіпертонічна). Знижена працездатність, фізичне перенапруження. Абстинентний синдром при хронічному алкоголізмі (у комбінації зі специфічною терапією алкоголізму). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлин). Органічні ураження центральної нервової системи. Тяжкі порушення функції печінки та/або нирок, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування). **Спосіб застосування та дози. Розчин для ін'єкцій:** Застосовувати внутрішньовенно. Застосування препарату не передбачає спеціального приготування перед введенням. У зв'язку з можливим збуджувальним ефектом препарат рекомендується застосовувати в першій половині дня. **Дорослі. Захворювання серця та судинної системи; порушення мозкового кровообігу.** Доза становить 500 мг - 1000 мг (5-10 мл) на добу, дозу вводять за один раз або розподіляють її на 2 дози. Максимальна добова доза становить 1000 мг. **Знижена працездатність, фізичне і психоемоційне перенапруження та період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту.** Доза становить 500 мг (5 мл) на добу. Максимальна добова доза становить 500 мг. Тривалість курсу лікування 4-6 тижнів. Курс лікування можливо повторити 2-3 рази на рік. **Пацієнти літнього віку.** Пацієнтам літнього віку з порушеннями функцій печінки та/або нирок можливе зменшення дози мельдонію. **Пацієнтам з порушеннями функцій нирок.** Оскільки препарат виводиться організмом через нирки, пацієнтам з порушеннями функцій нирок від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу мельдонію. **Пацієнти з порушеннями функцій печінки.** Пацієнтам з порушеннями функцій печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу мельдонію. **Діти.** Відсутні дані про безпеку та ефективність застосування мельдонію дітям віком до 18 років, тому застосування мельдонію цій категорії пацієнтів протипоказане. **Капсули:** Призначати дорослим внутрішньо. **Серцево-судинні захворювання або порушення мозкового кровообігу.** У складі комплексної терапії слід приймати по 0,5-1 г на добу, за 1 прийом (або розділити добову дозу на 2 прийоми). Курс лікування - 4-6 тижнів. **Кардіалгія на тлі дисгормональної дистрофії міокарда** - внутрішньо по 0,5 г на добу, за 1 прийом (або розділити добову дозу на 2 прийоми). Курс лікування - 12 днів. **Гостра фаза порушень мозкового кровообігу** - застосовувати ін'єкційну лікарську форму препарату протягом 10 днів, у подальшому перейти на застосування препарату внутрішньо по 0,5-1 г на добу за 1 прийом (або розділити добову дозу на 2 прийоми). Курс лікування - 4-6 тижнів. **Хронічні порушення мозкового кровообігу** - внутрішньо по 0,5 г на добу за 1 прийом (або розділити добову дозу на 2 прийоми). Курс лікування - 4-6 тижнів. Повторні курси (2-3 рази на рік) можливі після консультації з лікарем. **Судинна патологія та дистрофічні захворювання сітківки.** Застосовувати ін'єкційну лікарську форму препарату. **Розумові та фізичні перевантаження, в тому числі у спортсменів.** Застосовувати по 0,25 г 4 рази на добу. Курс лікування - 10-14 днів. У разі необхідності лікування повторити через 2-3 тижні. Спортсменам призначати по 0,5-1 г внутрішньо 2 рази на добу перед тренуваннями. Тривалість курсу в підготовчий період - 14-21 день, у період змагань - 10-14 днів. **Хронічний алкоголізм.** По 0,5 г 4 рази на добу. Курс лікування - 7-10 днів. **Побічні реакції.** З боку серцево-судинної системи: рідко - тахікардія, аритмія, зміни артеріального тиску. З боку системи кровотоку: еозінофілія. З боку центральної нервової системи: рідко - головний біль, запаморочення, психомоторні порушення, парестезії, тремор, збудження. З боку шлунково-кишкового тракту: рідко - діарея, нудота, блювання, біль у животі, диспептичні явища, металевий присмак у роті, сухість у роті або гіперсалівація. Алергічні реакції: рідко - почервоніння та свербіж шкіри, кропив'янка, висип, ангіоневротичний набряк, дуже рідко - анафілактичний шок. З боку системи дихання: задишка, сухий кашель. Загальні порушення та реакції в місці введення: гіперемія, біль у місці введення. Інші: озноб, біль у грудях, слабкість, гіпертермія, пітливість. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. № UA/3572/02/01, UA/3572/01/01. **Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.**

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕТАМАКС № UA/3572/01/01. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕТАМАКС № UA/3572/02/01.

Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua



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.