ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України
Видавничий дім

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Діабетологія
Тиреоїдологія
Метаболічні розлади

№ 2 (26)
травень 2014 р.
20 000 примірників
Передплатний індекс 37632

Член-корреспондент НАМН Украины
Борис Маньковский

2013 год в диабетологии: ключевые события, значимые исследования и новые клинические рекомендации

Читайте на сторінці ***15***

Доктор медичних наук, професор
Олена Большова

10 років Лантусу в Україні

Читайте на сторінці ***3***

Кандидат медичних наук
Олег Швець

Дієта для пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу

Читайте на сторінці ***24***

Доктор медичних наук, професор
Володимир Паньків

Цукровий діабет 2 типу: управляти ефективно, не допускаючи помилок

Читайте на сторінці ***29***

Доктор медицинских наук, профессор
Светлана Зубкова

Сердечно-сосудистые нарушения при заболеваниях паращитовидных желез

Читайте на сторінці ***56***

Для тех, кто ценит качество

НЕЙРОБИОН

Эффективно помогает снять боль и восстановить чувствительность

Действующее вещество. Витамины группы: B_1, B_6, B_{12}. **Лекарственная форма.** Табл., покрытые оболочкой: 1 табл. содержит тиамина дисульфида (витамина B_1) 100 мг, пиридоксина гидрохлорида (витамина B_6) 200 мг, цианокобаламина (витамина B_{12}) 240 мкг; раствор для инъекций: 1 ампула (3 мл) содержит тиамина гидрохлорида (витамина B_1) 100 мг, пиридоксина гидрохлорида (витамина B_6) 100 мг, цианокобаламина (витамина B_{12}) 1 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Препараты витамина B_1 в комбинации с витамином B_6 и/или витамином B_{12}. Код АТС A11 DB. **Показания.** Лечение невритов и невралгий, таких как: невралгия тройничного нерва; межреберная невралгия; ишиас; поясничный синдром (люмбаго); плексит (шейного и плечевого сплетений); корешковые невриты вследствие дегенеративных заболеваний позвоночника; прозоплегия (поражение лицевого нерва). **Фармакологические свойства.** Препарат содержит комбинацию нейротропных активных веществ комплекса витаминов В. Содержащиеся витамины: тиамин (B_1), пиридоксин (B_6) и цианокобаламин (B_{12}) имеют особое значение как коэнзимы в промежуточном метаболизме, протекающем в центральной и периферической нервной системе. **Побочные реакции.** Длительное применение (более 6–12 месяцев) в дозах более 50 мг витамина B_6 ежедневно может привести к периферической сенсорной нейропатии, нервному возбуждению, недомоганию, головокружению, головной боли; желудочно-кишечным расстройствам, в том числе тошноте, рвоте, диарее, боли в животе, повышению кислотности желудочного сока; реакции в месте введения. **Форма выпуска.** Раствор для инъекций: по 3 мл в ампуле, по 3 ампулы в картонной коробке; таблетки, покрытые оболочкой: по 10 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке. **Категория отпуска.** По рецепту. Р.с. МЗ Украины: №UA/5409/02/01, №UA/5409/01/01 от 16.09.2011 г. **Производители**. Раствор для инъекций: Мерк КГаА, Германия; таблетки, покрытые оболочкой: Мерк КГаА и Ко, Австрия. **Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.**

ООО «Такеда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55Г.
Тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Takeda

Йодомарин®

калію йодид

ЙОД – ЩОДНЯ ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!

Попереджує розвиток дефіциту йоду[1]

Для задоволення підвищеної потреби у йоді у період вагітності або годування груддю[1]

ВІДПУСКАЄТЬСЯ БЕЗ РЕЦЕПТУ

ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ ЙОДУ №1[2] в Україні

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу
ЙОДОМАРИН® 200 (IODOMARIN® 200)

Склад лікарського засобу:
діюча речовина: 1 таблетка містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду;.
Лікарська форма. Таблетки.
Показання для застосування. Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю.
Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених, та дорослих.
Протипоказання. Наявність в анамнезі підвищеної чутливості до діючої речовини або до одного з інших компонентів препарату. Виражений гіпертиреоз. Латентний гіпертиреоз в дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. Наявність автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вогнищ щитоподібної залози у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легенів. Геморагічний діатез. Герпетиформний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока).
Побічні ефекти. При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят, дітей і підлітків небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вогнищ автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду в добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо.
Повний перелік можливих побічних дій зазначений в інструкції для медичного застосування препарату.
Категорія відпуску. Без рецепта.
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування Йодомарин®200 від **15.04.2013 № 300 Р.П. №UA/0156/01/02**
Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ/BERLIN-CHEMIE AG.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Пакування, контроль та випуск серій:
Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany.

1. *Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Йодомарин®200 від 15.04.2013 № 300 р.П. №UA/0156/01/02.*
2. *За даними системи дослідження ринку «Фармстандарт» МАТ/02/2014.*

Затверджено до друку 08.04.2014

Представництво виробника в Україні – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29
тел.: (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE MENARINI

P.N. Taylor, O.E. Okosieme, C.M. Dayan и J.H. Lazarus, Институт молекулярной и экспериментальной медицины при Университете г. Кардифф, Великобритания

Эффективность йодной профилактики при йодном дефиците легкой и умеренной степени: систематический обзор и метаанализ

Йод является незаменимым компонентом тиреоидных гормонов и жизненно необходим для нормального развития нервной системы. Неблагоприятные последствия йодного дефицита включают формирование зоба, гипотиреоза, нарушение роста и развития детей. Более того, дефицит йода повышает младенческую смертность и является лидирующей предотвратимой причиной умственной отсталости у детей. Степень йодного дефицита в популяции определяется по показателю медианы йодурии: 50-99 мкг/л – легкий, 20-49 мкг/л – умеренный, менее 20 мкг/л – тяжелый йододефицит. В то время как пагубные последствия тяжелого йодного дефицита давно установлены, негативное влияние йодной недостаточности легкой и умеренной степени менее очевидно, поэтому целесообразность дополнительного приема йода в этих популяциях остается предметом обсуждений.
Целью данного систематического обзора с метаанализом было изучение эффективности йодной профилактики в популяциях с легким и умеренным йодным дефицитом.

Еще в 1917 г. Marine и Kimball показали, что йодная профилактика предотвращает формирование зоба у детей. Впоследствии практика йодирования соли была внедрена во многих странах Европы и США, и к 1970 г. стало очевидно, что эта мера способствует снижению частоты кретинизма и младенческой смертности (Hetzel B.S., 1983). Тем не менее, несмотря на десятилетия просветительской деятельности, дефицит йода продолжает оставаться глобальной проблемой здравоохранения. По оценкам экспертов, приблизительно 2 млрд людей во всем мире находятся в группе риска (Andersson M. et al., 2011). В Европе примерно 44% детей школьного возраста получают недостаточное количество йода. А такие страны, как Великобритания, Италия и частично Испания, в настоящее время являются регионами йододефицита средней степени тяжести.

Последствия легкой и умеренной йодной недостаточности для здоровья населения не до конца ясны, особенно у детей и беременных, наиболее уязвимых к негативному влиянию дефицита йода. Недавно было показано, что йодный дефицит легкой и средней степени тяжести в первом триместре беременности ассоциируется с более высокой вероятностью определения показателя интеллекта (IQ) потомства в самом нижнем квартиле (относительный риск (ОР) 1,43; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04-1,98; p=0,03) с наиболее выраженным негативным влиянием на вербальный IQ (ОР 1,66; 95% ДИ 1,2-2,31; p=0,002) (Bath S.C. et al., 2013). Еще одно исследование, проведенное в Тасмании, продемонстрировало, что у детей, рожденных женщинами с йодурией меньше 150 мкг/л во время беременности, отмечалось достоверное снижение показателей ряда когнитивных тестов (по оценке орфографии, грамматики, общей грамотности) у детей в возрасте 9 лет по сравнению со сверстниками, выросшими в условиях нормального обеспечения йодом (Hynes K.L. et al., 2013). В недавнем исследовании, осуществленном в Нидерландах, было установлено, что низкая йодурия во время беременности ассоциируется с нарушениями управляющих функций у детей в возрасте 4 лет. У этих детей отмечались худшие показатели по проблемным шкалам произвольного оттормаживания (B=0,05; 95% ДИ 0,01-0,10; p=0,03) и рабочей памяти (B=0,07; 95% ДИ 0,02-0,12; p=0,003) (van Mil N.H. et al., 2012).

Этого негативного влияния йододефицита у матери во время беременности следовало ожидать, поскольку в этот период возрастает потребность в йоде вследствие повышения его экскреции через почки, трансплацентарной передачи и дополнительной продукции тироксина для потребностей плода. Плод в значительной степени зависит от материнского тироксина, который необходим ему для нормального развития нервной системы, ведь его собственная щитовидная железа (ЩЖ) начинает функционировать только с 14-й недели гестации и способна в полном объеме обеспечивать потребности ребенка в тиреоидных гормонах только после рождения.

Хотя адекватное обеспечение беременной йодом жизненно важно, йодирование соли все еще не является повсеместно распространенной практикой, в том числе в ряде стран с легким и умеренным йододефицитом.

Для систем общественного здравоохранения важен ответ на вопрос о том, может ли дополнительное обеспечение йодом улучшать показатели здоровья матери и ребенка в регионах с легким и умеренным йододефицитом. В этом систематическом обзоре выполнена оценка влияния йодной профилактики во время беременности и в детском возрасте на функцию ЩЖ и нервно-психическое развитие детей в популяциях с легким и умеренным йодным дефицитом.

Методы

Поиск релевантных статей осуществляли в базах данных Medline и Cochrane library с января 1966 по апрель 2012 года.

Включению в обзор подлежали рандомизированные, псевдорандомизированные контролируемые испытания и проспективные обсервационные исследования, в которых оценивали влияние приема йода на функцию ЩЖ у матерей и новорожденных, нервно-психическое развитие детей первого года жизни и когнитивные функции у детей школьного возраста.

После оценки качества исследований те из них, которые соответствовали критериям отбора, включались в метаанализ.

Результаты

Критериям включения соответствовали 9 рандомизированных контролируемых и 8 обсервационных исследований. В 7 исследованиях сообщалось о влиянии йодной профилактики во время беременности на показатели функции ЩЖ у матери. В четырех из них также были представлены данные по влиянию на показатели функции ЩЖ у новорожденных. В одном рандомизированном контролируемом и в четырех обсервационных исследованиях изучали эффективность дополнительного приема йода во время беременности на показатели нервно-психического развития младенцев, в двух рандомизированных испытаниях – на когнитивные функции у детей школьного возраста.

Прием йода во время беременности и показатели функции ЩЖ у матери и ребенка

Все 7 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалось влияние йодной профилактики во время беременности на функцию ЩЖ у женщин, были проведены в европейских странах (Италия, Дания, Бельгия, Германия, Испания). Все эти исследования выполнены в регионах с легким и умеренным йододефицитом с медианой йодурии от 36 до 109 мкг/л. Дозы йода, принимаемого беременными, варьировали от 50 до 300 мкг в сутки. Качество трех исследований было оценено как среднее и четырех – как низкое. Три исследования среднего качества включили в общей сложности 641 пациентку, из которых 370 получали препараты йода в разных профилактических дозах, 35 – низкие дозы йода, 38 – только йодированную соль, 24 – плацебо, 174 – ничего. Прием йода ранее 12 нед гестации начинался в 5 исследованиях. В 5 исследованиях женщин продолжали наблюдать после родов. Йод назначали в виде препаратов йодида калия, йодсодержащих витаминно-минеральных комплексов или йодированной соли. В одном исследовании препарат йодида калия назначали в комбинации с L-тироксином.

5 обсервационных исследований также были посвящены изучению эффективности дополнительного приема йода во время беременности на функцию ЩЖ у женщин. Три из них характеризовались средним и два низким качеством. Интерпретация результатов и сравнительный анализ этих исследований усложнялись существенными различиями в их дизайне. В некоторых исследованиях оценка йодного обеспечения осуществлялась отчасти на основании опроса пациенток или количественных пищевых анкет. Беременные принимали дополнительный йод в виде таблетированных препаратов или йодированной соли. В двух исследованиях сравнивали длительный догестационный прием йодированной соли с началом дополнительного приема йода уже после зачатия.

Медиана йодурии у женщин. Во всех рандомизированных исследованиях было отмечено значительное повышение медианы йодурии у беременных при проведении йодной профилактики. Это увеличение варьировало от 43 до 170%. Медиана йодурии у женщин, дополнительно не получавших йод, оставалась на прежнем уровне или снижалась, за исключением исследования Romano et al. (1991), в котором наблюдалось некоторое повышение медианы йодурии в группе женщин, не получавших дополнительно йод. Хотя в данном случае показатели йодурии все равно были достоверно ниже, чем в группе вмешательства. Большинство исследований показало достоверно более высокие показатели медианы йодурии в третьем триместре в основной группе по сравнению с группой контроля.

Похожие результаты были получены и в обсервационных исследованиях. При этом длительное применение йодированной соли до беременности ассоциировалось с достоверно более высокими показателями йодурии, чем в случае начала ее приема после зачатия.

Уровень тиреоглобулина у женщин. В 4 рандомизированных контролируемых исследованиях сравнивали уровень тиреоглобулина в сыворотке крови у женщин, получавших и не получавших дополнительно йод. В 3 исследованиях было показано увеличение уровня тиреоглобулина в контрольной группе и уменьшение в группе йодной профилактики. Только в одном исследовании (Liesenkotter et al., 1996) не было выявлено достоверных различий между основной и контрольной группами по уровню тиреоглобулина.

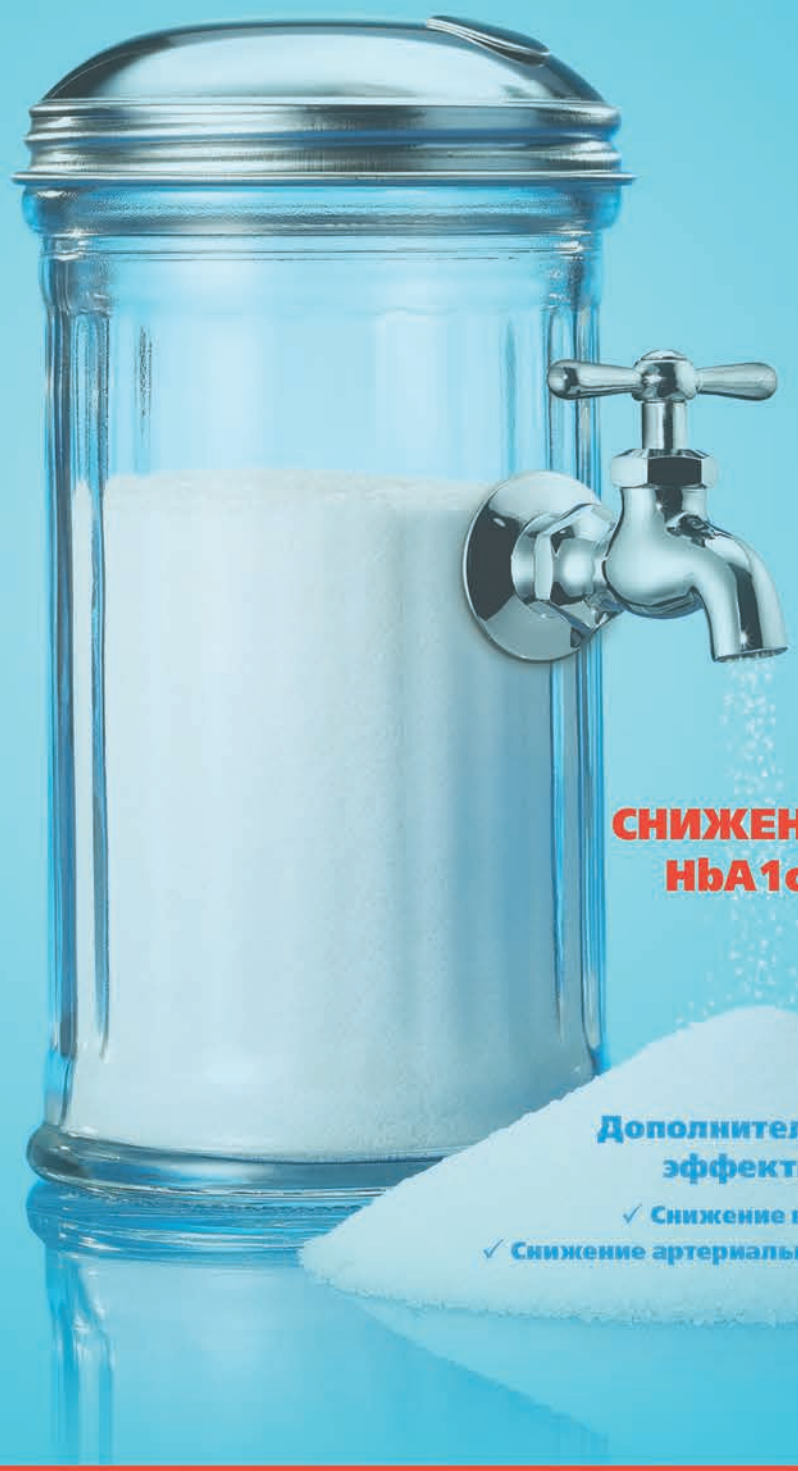
Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у женщин. Из 5 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали уровни ТТГ у женщин, получавших дополнительно йод, и у пациенток контрольной группы, в 3 было показано повышение уровня ТТГ (в пределах нормального диапазона для гестационного периода) в контрольной группе при отсутствии такого эффекта в группе йодной профилактики. В двух оставшихся рандомизированных контролируемых исследованиях (Romano et al., 1991; Liesenkotter et al., 1996) уровень ТТГ не повысился ни в одной из групп. Antonangeli et al. (2002) сравнивали уровни ТТГ у женщин, получавших разные дозы йода (50 и 200 мкг), и не нашли существенных различий между ними. Santiago et al. (2013) не обнаружили разницы по уровню ТТГ у женщин, получавших только йодированную соль либо препараты йода в дозе 200 или 300 мкг.

В обсервационном исследовании Moleti et al. (2008) было показано, что применение йодированной соли в течение более 2 лет до беременности ассоциировалось с более низким уровнем ТТГ и более низкой частотой гестационного гипотиреоза по сравнению с началом дополнительного приема йода уже после зачатия. В другом исследовании Moleti et al. (2008) сообщалось о более высокой концентрации уровня ТТГ у женщин, начавших дополнительный прием йода с ранних сроков гестации по сравнению с женщинами, которые получали йодированную соль в течение 3 лет до беременности, и по сравнению с теми, кто вообще не получал добавку йода. В исследовании Rebagliato et al. (2010) уровень ТТГ был выше у женщин, которые согласно полученной от них информации принимали больше 200 мкг йода в сутки по сравнению с теми, кто получал менее 200 мкг йода в сутки.

Продолжение на стр. 10.

Скоро в Украине

Инновационный способ контроля гипергликемии – избавьтесь от нее



Первый высокоселективный ингибитор НЗКТГ-2, устраняющий избыток глюкозы и связанные с ним килокалории почечным путем[1]

СНИЖЕНИЕ HbA1c[1-3]

Дополнительные эффекты*[1-3]

✓ **Снижение веса**

✓ **Снижение артериального давления**

Выбирайте ФОРКСИГУ. Эффективный контроль HbA1c наряду со снижением веса и артериального давления у Ваших пациентов с СД 2 типа, не достигающих контроля гликемии на монотерапии метформином.[1]

Форксига

(дапаглифлозин)

Краткая информация по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРКСИГА (дапаглифлозин)

Состав**. *Действующее вещество:* дапаглифлозин; 1 таблетка содержит 6,15 или 12,30 мг дапаглифлозина пропандиола моногидрата в пересчете на дапаглифлозин 5 или 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа****. Пероральные гипогликемизирующие препараты. Препараты, применяемые при сахарном диабете. **Показания.** Сахарный диабет 2 типа. *Монотерапия.* Когда диета и физические упражнения не обеспечивают достаточный гликемический контроль у пациентов, для которых применение метформина считается невозможным из-за непереносимости препарата. *Дополнительная комбинированная терапия.* В сочетании с другими сахароснижающими лекарственными средствами, включая инсулин, когда эти препараты вместе с диетой и физическими упражнениями не обеспечивают достаточный гликемический контроль. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу. **Способ применения и дозы****. *Монотерапия и дополнительная комбинированная терапия.* Рекомендуемая доза дапаглифлозина составляет 10 мг один раз в сутки в качестве монотерапии и дополнительной комбинированной терапии в сочетании с другими сахароснижающими лекарственными средствами, включая инсулин. При применении дапаглифлозина в комбинации с инсулином или средствами, усиливающими секрецию инсулина, такими как сульфонилмочевина, с целью снижения риска развития гипогликемии следует рассмотреть возможность применения низких доз инсулина или средств, усиливающих секрецию инсулина. ***Особые популяции.*** *Нарушение функции почек.* Препарат Форксига не рекомендуется для применения у пациентов с нарушениями функции почек умеренной и тяжелой степени (пациентов с клиренсом креатинина [КК] < 60 мл/мин или рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации [рСКФ] <60 мл/мин/1,73 м^2. Пациентам с легким нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. *Нарушение функции печени.* Пациентам с легким или умеренно выраженным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелым нарушением функции печени препарат рекомендуется в начальной дозе 5 мг. Если препарат хорошо переносится, дозу можно увеличить до 10 мг. *Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет).* В общем коррекция дозы препарата в связи с возрастом пациента не требуется. Назначая препарат, следует учитывать функцию почек и риск развития уменьшения объема межклеточной жидкости. Из-за ограниченного терапевтического опыта применения препарата у пациентов старше 75 лет начинать лечение дапаглифлозином таких пациентов не рекомендуется. ***Способ применения.*** Препарат Форксига можно принимать внутрь один раз в сутки в любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетки следует глотать целыми. **Побочные реакции****. Общая частота нежелательных явлений (кратковременное лечение) у пациентов, получавших лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг, была сходной с таковой при применении плацебо. Несколько случаев нежелательных явлений привели к прекращению лечения и имели сбалансированный характер между исследуемыми группами. Наиболее частыми нежелательными явлениями, которые приводили к прекращению лечения у пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, были повышение уровня креатинина в крови (0,4%), инфекции мочевыводящих путей (0,3%), тошнота (0,2%), головокружение (0,2%) и сыпь (0,2%). **Дети.** Безопасность и эффективность дапаглифлозина для детей (в возрасте до 18 лет) в настоящее время еще не установлены. Данные отсутствуют. **Особенности применения****. Препарат Форксига не следует применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. *Применение у пациентов, получавших лечение пиоглитазоном.* Хотя причинно-следственная связь между применением дапаглифлозина и развитием рака мочевого пузыря является маловероятной, в качестве меры предосторожности дапаглифлозин не рекомендуется для применения у пациентов, одновременно принимающих пиоглитазон. **Комбинации препаратов, которые не изучались.** Применение дапаглифлозина не изучалось в сочетании с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) или аналогами глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1). **Взаимодействие с другими лекарственными средствами****. *Диуретики.* Применение дапаглифлозина может увеличить диуретический эффект тиазидных и петлевых диуретиков, а также может увеличить риск развития дегидратации и артериальной гипотензии. **Условия отпуска.** По рецепту. **Упаковка.** По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в картонной коробке. ***Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.***

Если у Вас, у Вашего пациента, родственника был случай возникновения нежелательного явления (напр. побочной реакции) или случай отсутствия эффекта/эффективности на любой из продуктов компании АстраЗенека, пожалуйста, сообщите об этом в ООО «АстраЗенека Украина» по телефону: +38 (044) 391 52 82 (пригласить ответственного за фармаконадзор) или эл. почтой: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com

Регистрационные свидетельства МЗ Украины UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 с 23.12.13 по 23.12.18, сроком на 5 лет. *Текст составлен согласно Инструкции по медицинскому применению, утвержденной Приказом МЗ Украины № 1123 от 23.12.2013 г.* Эта информация для врачей. Предназначено только для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике, а также для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Полная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Форксига. Дата последнего пересмотра 10.02.2014.

За полной информацией обращаться в ООО «АстраЗенека Украина»: 04050 г. Киев, ул. Пимоненко, 13, тел. 391 52 82, факс 391 52 81

© AstraZeneca 2013-2014

* ФОРКСИГА не имеет показаний для лечения ожирения. НЗКТГ-2 – натрийзависимый котранспортер глюкозы-2.

** Информация представлена в сокращенном виде, более подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Форксига, утвержденная МЗ Украины 23.12.2013.
2. Bailey CJ, et al. Lancet. 2010;375:2223–33. 3. Bailey CJ, et al. BMC Med 2013;11:43.

AstraZeneca

PFOR001UA022014

Новости 74-й ежегодной конференции Американской диабетологической ассоциации

Б.Н. Маньковский

Ежегодная встреча Американской диабетологической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) является одним из наиболее популярных диабетологических форумов, собирающим тысячи ученых и клиницистов со всего мира. Например, в 2014 г. ее участниками стали 17,3 тыс. делегатов из более чем 100 стран мира. На этой конференции традиционно представляются результаты наиболее масштабных и значимых клинических исследований в области диабетологии и обсуждаются актуальные проблемы отрасли. Какие же темы привлекли наибольшее внимание участников 74-й ежегодной встречи ADA, проходившей 16-17 июня в г. Сан-Франциско (США)? Ответить на этот вопрос мы попросили главного специалиста МЗ Украины по специальности «Эндокринология», члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

Первое отдельное руководство ADA по СД 1 типа

Первое отдельное руководство ADA по лечению СД 1 типа у пациентов разных возрастных групп было представлено 16 июня на ежегодной конференции ADA и одновременно опубликовано на сайте журнала Diabetes Care.

Рассказывая о новом руководстве, эксперты ADA подчеркивали давно существовавшую потребность в отдельных рекомендациях по СД 1 типа, причем не только у детей, но и у взрослых пациентов. Именно эта категория – взрослые лица с СД 1 типа – обделены вниманием ученых и международных научных организаций: недостаточно исследований, мало публикаций, часто неуместные экстраполяции доказательств, полученных в популяции пациентов с СД 2 типа, на больных СД 1 типа. Ошибочное представление о СД 1 типа как о детском заболевании нередко приводит к диагностическим ошибкам, в результате чего СД 1 типа, манифестировавший во взрослом возрасте, лечится как СД 2 типа. Поэтому эксперты ADA считают необходимым привлечение большего внимания к проблеме СД 1 типа у взрослых пациентов. Новое руководство ADA не предлагает ничего революционно нового в ведении пациентов с СД 1 типа, однако суммируют доказательную базу по этому вопросу, хотя и весьма скудную.

Единственным существенным изменением в новом руководстве ADA является универсальный целевой уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) для детей всех возрастных групп <7,5%. Напомню, что ранее ADA рекомендовала разные целевые показатели в зависимости от возраста ребенка: <8,5% – до 6 лет, <8% – от 6 до 12 лет, <7,5% – для подростков от 13 до 19 лет.

Комментируя это изменение, эксперты ADA объяснили, что предыдущие рекомендации базировались на достаточно старых данных, в частности на результатах исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). Имевшиеся на то время препараты и технологии не позволяли достичь более низких показателей HbA_{1c} без существенного повышения риска тяжелой гипогликемии.

В последние годы ситуация изменилась: аналоги инсулина, инсулиновые помпы и устройства непрерывного мониторинга гликемии позволяют добиться лучшего контроля СД 1 типа с меньшим риском гипогликемии. Кроме того, получены новые данные о негативном влиянии умеренной гипергликемии на детский организм, в частности на развитие и функционирование центральной нервной системы. И наконец, в недавних исследованиях было показано, что риск гипогликемии не повышен ни у детей младшего возраста, ни у лиц с более низким HbA_{1c}.

Новый целевой уровень HbA_{1c} не только основан на обновленной доказательной базе, но и соответствует рекомендациям других международных научных организаций – Международного общества по диабету у детей и подростков (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes), Общества педиатрической эндокринологии (Pediatric Endocrine Society), Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation).

Однако следует уточнить, что рекомендованный универсальный целевой уровень HbA_{1c} не означает, что необходимо стремиться к его достижению у всех без исключения пациентов детского возраста. В руководстве подчеркивается целесообразность индивидуализации целей терапии у детей с СД 1 типа в зависимости от длительности диабета, возраста, наличия сопутствующей патологии, микро- и макрососудистых осложнений, риска гипогликемии и других особенностей пациента.

У взрослых пациентов с СД 1 типа целевым остается уровень HbA_{1c} менее 7% с возможностью индивидуального повышения либо снижения в зависимости от клинической ситуации.

Новые рекомендации ACC/AHA по гиполипидемической терапии в центре внимания диабетологов

Одной из наиболее активно обсуждаемых тем на конференции ADA-2014 стали рекомендации Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology, ACC) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association, AHA) по гиполипидемической терапии, опубликованные в ноябре 2013 г. Они были представлены, когда ежегодное обновление руководства ADA по лечению диабета 2014 г. уже находилось на завершающем этапе подготовки. Следует ли учесть новые рекомендации ACC/AHA в 2015 г.? Этот вопрос стал предметом активной дискуссии. Многие эксперты высказывали сомнения в том, что эти рекомендации подходят для популяции больных СД.

Напомню, что ACC/AHA в своем консенсусе 2013 г. выделили четыре группы пациентов высокого кардиоваскулярного риска, нуждающихся в назначении статинов:

– с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) >190 мг/дл;
– с диабетом в возрасте от 45 до 70 лет;
– с кардиоваскулярной патологией;
– с оценкой кардиоваскулярного риска, определенного с помощью нового калькулятора, >7,5%.

У диабетологов эти рекомендации вызвали много вопросов: действительно ли все пациенты с СД в возрасте от 45 до 70 лет нуждаются в назначении статинов? что делать с пациентами младше 40 и старше 70 лет? могут ли рекомендации быть одинаковыми для пациентов с СД 1 и 2 типа? почему не принята во внимание роль холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов в патогенезе диабетической дислипидемии?

В еще большее замешательство эндокринологов привело отсутствие целевых уровней липидов в новых руководствах ACC/AHA. В настоящее время ADA рекомендует снижать уровень холестерина ЛПНП <100 мг/дл и <70 мг/дл при отсутствии и наличии кардиоваскулярных заболеваний соответственно. Как без целевого уровня определять эффективную дозу статинов? Как мотивировать пациентов длительно продолжать лечение?

Кроме того, в рекомендациях четко не определена роль других гиполипидемических средств (эзетиниб, фибраты, ниацин). Закономерным был вопрос о дальнейшей тактике врача в случае недостаточной эффективности или плохой переносимости статинов.

Все изменения авторы руководства ACC/AHA аргументировали желанием давать только основанные на надежных доказательствах рекомендации. Но эксперты ADA считают, что рекомендации должны быть понятными и удобными для любого практикующего врача. Можно прочитать все 70 страниц нового консенсуса, чтобы понять, как назначать и корректировать гиполипидемическую терапию в каждом конкретном случае. Но будут ли это делать все врачи?

Многие вопросы так и остались без ответа, поэтому эксперты ADA продолжат обсуждение целесообразности учета новых рекомендаций ACC/AHA при доработке клинического руководства.

Целевые уровни артериального давления у больных СД: дискуссия продолжается

Еще одним предметом обсуждения на конференции ADA-2014 были рекомендации 8-го отчета Объединенного национального комитета по целевым уровням артериального давления (Eight Joint National Committee, JNC8). Для лиц с СД определен целевой уровень АД 140/90 мм рт.ст. Однако большинство экспертов в области диабетологии склоняются к тому, что для таких больных необходимо определить более жесткий целевой уровень диастолического АД – 140/80 мм рт. ст., так как существуют данные о преимуществах более жесткого контроля АД в популяции лиц с диабетом.

Профилактика СД 2 типа: новые обнадеживающие результаты исследования DPP

Новые данные исследования DPP (Diabetes Prevention Program) указывают на долгосрочную эффективность модификации образа жизни и приема метформина в снижении риска или отсрочке развития СД 2 типа у лиц с избыточной массой тела или ожирением и повышенным риском развития этого заболевания. Важно подчеркнуть, что DPP – это масштабное продолжительное рандомизированное контролируемое исследование, что позволяет считать его результаты высоконадежными.

В исследовании DPP изначально принимали участие 3234 пациента с избыточной массой тела или ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе. У большинства из них имелся в семейном анамнезе диабет. Участники были рандомизированы в одну из трех групп: интенсивной модификации образа жизни, приема метформина в дозе 850 мг 2 раза в день или плацебо. Результаты DPP были представлены в 2002 г. и показали выраженное снижение частоты новых случаев СД 2 типа в группах интенсивной модификации образа жизни и применения метформина по сравнению с группой контроля на 58 и 31% соответственно. Снижение наблюдалось у мужчин и женщин, лиц разных рас и возрастных групп, включая пожилой и старческий возраст.

Примерно 85% пациентов из исходной когорты приняли участие в продолжении программы DPP Outcomes Study (DPPOS). Все участники из групп плацебо и метформина были включены в программу интенсивной модификации образа жизни. Дополнительную поддержку в этом направлении получили лица из исходной группы модификации образа жизни.

Целью DPPOS было изучение долгосрочных эффектов стартовых вмешательств в отношении риска развития диабета, кардиоваскулярных заболеваний, микрососудистых осложнений и экономических затрат.

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

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

Продолжение на стр. 6.

Новости 74-й ежегодной конференции Американской диабетологической ассоциации

Продолжение. Начало на стр. 5.

метформина. Кроме того, у лиц, у которых не развился СД, частота микрососудистых осложнений была на 28% ниже.

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

Стоимость мероприятий, направленных на интенсивную модификацию образа жизни, была вполне приемлемой – 10 760 долларов на 1 QALY (одного года жизни с качеством жизни, соответствующим абсолютному здоровью) по сравнению с плацебо. Авторы исследования считают это очень хорошей инвестицией. Они подчеркивают, что говоря об актуальности предупреждения СД 2 типа, следует думать не только о его микро- и макрососудистых осложнениях. Ведь известно, что СД ассоциируется с рядом других заболеваний и патологических состояний: циррозом печени, раком, когнитивной дисфункцией, депрессией, синдромом сонного апноэ, переломами, сексуальной дисфункцией и др. Снижая риск развития СД 2 типа, мы сокращаем риск развития этих заболеваний и связанные с ними затраты.

Исследование DPPOS стало наиболее масштабным исследованием по изучению эффектов метформина у лиц без диабета и с продолжительностью наблюдения примерно 10 тыс. пациенто-лет. Исследование подтвердило высокий профиль безопасности этого недорогого и широкодоступного лекарственного средства, а также показало умеренное, но очень устойчивое снижение массы тела на фоне его приема.

Тот факт, что у мужчин, принимавших метформин, был достоверно лучше индекс коронарного кальция (маркер риска ишемической болезни сердца) по сравнению с таковым при приеме плацебо, не доказывает, но в то же время и не исключает кардиопротективный эффект метформина. Исследователи настаивают на необходимости дальнейшего активного изучения этого вопроса.

В целом, метформин продемонстрировал высокий профиль безопасности при длительном приеме. Единственным нежелательным явлением, частота которого достоверно повышалась и требовала мониторинга, был дефицит витамина B_{12}.

Уровень ЛПНП – плохой предиктор сердечно-сосудистого риска у лиц с СД 1 типа

Известно, что высокий уровень холестерина ЛПНП является важным фактором сердечно-сосудистого риска в общей популяции и у пациентов с СД 2 типа. Однако, как показали результаты исследования Hero и соавт., у пациентов с СД 1 типа ситуация несколько иная.

Для анализа исследователи использовали шведский национальный диабетический регистр, в который вошли 30 778 больных СД 1 типа в возрасте от 18 до 70 лет и средней продолжительностью заболевания 7 лет. Из них 8172 пациентов принимали липидоснижающие препараты, а 9324 лиц в возрасте 40 лет и старше и как минимум с одним фактором кардиоваскулярного риска не получали гиполипидемическую терапию. В этих когортах больных рассчитывали относительный риск кардиоваскулярной патологии с поправкой на другие предикторы – длительность диабета, индекс массы тела, АД, антигипертензивную терапию, гликемический контроль, функцию почек, курение и др.

У лиц с СД 1 типа, не получавших гиполипидемические средства, вероятность кардиоваскулярных заболеваний повышалась на 8% на каждый 1 ммоль/л увеличения уровня ЛПНП (p=0,002). Однако относительные риски для каждого октиля ЛПНП не показали четкой корреляции, что, по мнению авторов исследования, свидетельствует о низкой прогностической ценности данного маркера. Такие же результаты были получены в подгруппе лиц 40 лет и старше с одним и более фактором сердечно-сосудистого риска.

У пациентов, получавших гиполипидемические средства, и вовсе не было отмечено достоверного увеличения кардиоваскулярного риска при повышении уровня ЛПНП.

В то же время соотношение уровня общего холестерина к холестерину ЛПВП оказалось более ценным маркером сердечно-сосудистого риска (за исключением лиц, получающих гиполипидемические средства). Ему следует отдавать предпочтение при оценке необходимости первичной кардиоваскулярной профилактики у пациентов с СД 1 типа.

Одним из возможных объяснений того, что уровень ЛПНП при СД 1 типа характеризуется низкой прогностической ценностью, может быть несколько иной патогенез атеросклероза у этих больных, например, преобладание процессов фиброза и кальцификации.

От инсулиновой помпы к искусственной поджелудочной железе

На конференции были представлены результаты двух похожих исследований, посвященных оценке эффективности бигормональной бионической искусственной поджелудочной железе у подростков (Russell et al.) и взрослых пациентов (Damiano et al.) с СД 1 типа. Искусственной поджелудочной железой назвали систему по типу «закрытой петли» с тремя инсулиновыми и одним глюкагоновым датчиком и устройствами введения этих двух гормонов.

Оба исследования имели перекрестный дизайн, т.е. каждый из пациентов в течение 5 дней применял инсулиновую помпу, а в другие 5 дней – искусственную поджелудочную железу.

У взрослых больных средний уровень глюкозы крови в течение 5 дней использования искусственной поджелудочной железы снизился до 138 мг/дл по сравнению с 159 мг/дл при применении инсулиновой помпы. При этом уменьшилась продолжительность эпизодов гипогликемии (>70 мг/дл) с 7,3 до 4,8%. Подобные результаты были получены и у подростков.

Таким образом, бигормональная бионическая искусственная поджелудочная железа обеспечивает лучший гликемический контроль при меньшей частоте гипогликемических эпизодов по сравнению с инсулиновой помпой.

Инкретиновая терапия не повышает риск острого панкреатита

В последние пять лет очень активно стали использовать терапию СД 2 типа, основанную на инкретиновом эффекте, т.е. агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Еще недавно были сомнения в отношении безопасности применения этих препаратов с точки зрения повышения риска острого панкреатита. Такие данные были получены в экспериментальных испытаниях. Однако обсервационные и рандомизированные контролируемые исследования показали, что опасения были напрасными. СД 2 типа ассоциируется с 1,5-2-кратным повышением риска острого панкреатита, но назначение инкретиновых препаратов не приводит к еще большему его увеличению. Это подтвердил недавний метаанализ, проведенный Thomsen и соавт. и включивший результаты наблюдения 12 868 пациентов с острым панкретатитом и 128 680 участников контрольной группы.

Инкретиновые препараты хотя бы однократно принимали 89 пациентов из группы острого панкреатита (0,69%) и 684 человека в контрольной группе (0,53%). На момент анализа их прием продолжали 54 (0,42%) и 482 пациента (0,37%) соответственно.

Таким образом, риск острого панкреатита был в 1,17 раза выше в группе тех, кто на момент проведения исследования получал агонисты ГПП-1 или ингибиторы ДПП-4, по сравнению с контрольной группой. Однако с поправкой на другие предикторы острого панкреатита относительный риск (ОР) в этой когорте составил 0,81 по сравнению с таковым в группе контроля, т.е. не был повышен.

Трансплантация поджелудочной железы – один из наиболее перспективных методов терапии СД 1 типа

На трансплантацию поджелудочной железы возлагаются большие надежды в лечении СД 1 типа, однако доказательная база данного метода пока ограничена. Поэтому результаты исследования Occhipinti и соавт., посвященного изучению долгосрочных эффектов трансплантации поджелудочной железы 34 пациентам с СД 1 типа (средняя продолжительность заболевания – 23,6 года), привлекло внимание многих участников конференции ADA-2014.

Это исследование показало, что трансплантация поджелудочной железы обеспечивает высокую выживаемость больных, независимость от экзогенного инсулина и способствует улучшению метаболических показателей. Так, 10-летий период наблюдения за этими пациентами после операции показал 97% выживаемость (1 случай смерти от инсульта через 5 лет после трансплантации), из них у 67% больных сохранялась функция пересаженного органа. У пациентов, которые к концу 10-летнего периода наблюдения не нуждались в заместительной инсулинотерапии, поддерживался средний уровень гликемии 96 мг/дл по сравнению с 230 мг/дл до операции, показатель HbA_{1c} снизился с 8,3 до 5,8%, уровень общего холестерина – с 157 до 193 мг/дл, а уровень С-пептида вырос с 0,08 до 2,8 нг/мл (для всех показателей p<0,001).

Авторы исследования считают, что трансплантацию поджелудочной железы можно считать эффективным и безопасным методом для отдельных пациентов с СД 1 типа, в первую очередь для тех, у кого не удается контролировать заболевание с помощью других современных методов лечения (аналоги инсулина, инсулиновые помпы и др.).

Интенсивное и продолжительное грудное вскармливание снижает риск развития СД 2 типа у женщин с гестационным диабетом

В исследовании SWIFT (Study of Women, Infant Feeding and Type 2 Diabetes after GDM pregnancy) было установлено, что длительная и интенсивная лактация уменьшает вероятность развития СД 2 типа на 40-60% после гестационного диабета.

В исследовании приняли участие 1010 женщин в возрасте 20-45 лет, перенесших гестационный СД и разделенных на две группы – интенсивного грудного вскармливания (<6 унций детской смеси в день) и интенсивного искусственного вскармливания (>17 унций детской смеси в день). Пациенткам сразу после родов, через 6-9 нед, 1 и 2 года проводили одночасовый пероральный тест на толерантность к глюкозе.

В течение 2 лет было зафиксировано 106 случаев СД 2 типа (11%). С поправкой на другие факторы риска (индекс массы тела до беременности, раса и др.) у женщин, которые вскармливали детей исключительно грудью в течение 6-9 нед после родов, было отмечено 61% снижение 2-летней заболеваемости СД (ОР 0,39; 95% 0,22-0,77). У женщин, дети которых находились на смешанном вскармливании в первые 6-9 нед, уменьшение составило 40% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,34-1,08).

Большая продолжительность лактации также ассоциировалась со снижением риска СД 2 типа. Так, у женщин, кормивших грудью в течение 2-6 мес, риск был снижен на 30%, в течение 6-14 мес – на 42%, больше 14 мес – на 58% (для всех p=0,05).

Применение гидролизированной молочной смеси не предупреждает развитие СД 1 типа

Долго существовала гипотеза, что применение молочных смесей на основе негидролизированного коровьего молока может увеличивать частоту СД 1 типа у детей с повышенным риском его развития, в частности при наличии семейного анамнеза этого заболевания. Однако исследование TRIGR с участием 2159 детей с HLA-генотипом, ассоциированным с повышенным риском СД 1 типа, и наличием этого заболевания у родственников первой линии родства опровергло эту гипотезу. Оно показало одинаковую частоту выявления ассоциированных с СД 1 типа аутоантител в возрасте 7 лет у детей, получавших на первом году жизни гидролизированную или обычную молочную смесь. Позитивный результат на 2 и более вида аутоантител отмечен у 13,4 и 11,4% пациентов соответственно (ОР 1,23; 95% ДИ 0,96-1,58).

Таким образом, оснований рекомендовать применение дорогостоящих гидролизированных смесей детям с повышенным риском развития СД 1 типа в настоящее время нет.

Подготовила ***Наталья Мищенко***

А. Алексеев, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Комбинированные витамины группы В при диабетической полинейропатии

Боли, парестезии, онемение, отечность, похолодание, тяжесть в ногах, снижение чувствительности – лишь некоторые из множества симптомов, развивающихся как проявление одного из частых осложнений сахарного диабета (СД) – диабетической полинейропатии (ДПНП). В последние годы интерес к ДПНП постоянно растет в связи со все большим распространением и в первую очередь полиморфностью и выраженностью клинических проявлений этого осложнения. По данным ряда авторов, частота ДПНП колеблется от 15 до 100%, нарастая по мере увеличения длительности и тяжести СД [1]. Имеются исследования, подтверждающие гетерогенную природу ДПНП-синдрома, однако дисметаболические нарушения, приводящие к повреждению нервной ткани (такие как дислипидемия, прием нейротоксических медикаментов, алкоголизм), являются лишь дополнением к поражению, которое вызывается нарушением углеводного обмена [2]. Симптомы ДПНП резко снижают качество жизни пациентов, приводят к инвалидизации, в том числе являются причиной 50-75% нетравматических ампутаций [3]. В многочисленных исследованиях показано, что при манифестации СД у 3,5-6,1% больных уже имеются определенные признаки ДПНП. Через 5 лет от начала заболевания они выявляются у 12,5-14,5% больных, через 10 лет – у 20-25%, через 15 лет – у 23-27%, через 25 лет – у 55-65%. При использовании для подтверждения диагноза, кроме данных осмотра с исследованием различных видов чувствительности, электрофизиологических методов (электронейромиографии, количественного сенсорного тестирования) снижение чувствительности и изменение показателей проведения возбуждения по периферическим нервам увеличиваются до 70-90% [4].

Развитию ДПНП способствуют метаболические факторы и иммунологические процессы, которые приводят к патофизиологическим изменениям. Определенный вклад в развитие данного осложнения вносит недостаточность витаминов группы В, выявляемая у пациентов.

Следует отметить, что при любом течении СД, особенно при длительной и тяжелой декомпенсации заболевания, развиваются нарушения в обмене водорастворимых витаминов группы В и соответствующих коферментов (тиаминпирофосфат, НАД, кофермент А и др.). Этим коферментам принадлежит ключевая роль в аэробном превращении глюкозы (в цикле Кребса) в различных органах и тканях. В периферической нервной системе недостаток коферментов приводит к нарушению окислительного фосфорилирования и нарастанию дефицита энергии, при этом накапливаются пировиноградная и молочная кислоты, страдает целостность миелиновой оболочки периферических нервных окончаний [5].

Тиамин (витамин B_1) необходим для нормального углеводного, аминокислотного и белкового обмена, в частности, в нервной ткани. Также тиамин является модулятором нейромышечной передачи. Он связывается с изолированными М-холинорецепторами, а нейротрансмиссия нарушается антагонистом тиамина пиритиамином [6]. В связи с этим такие симптомы, как периферические невриты, сенсорные нарушения с гипер- и гипестезией, депрессии, потеря памяти являются признаками дефицита тиамина, усугубляющегося на фоне СД. У пациентов с СД значительно снижено содержание витамина B_1 [7]. При сравнении уровня витамина B_1 у пациентов с СД (26 с СД 1 типа и 48 с СД 2 типа) и у здоровых добровольцев выявлено его снижение в плазме крови больных соответственно на 76 или 75%. Такое снижение объяснялось 24- или 16-кратным повышением почечного клиренса тиамина.

Пиридоксин (витамин B_6) служит кофактором более чем 100 ферментов, влияет на структуру и функцию нервной ткани, в первую очередь регулирует метаболизм аминокислот, что обеспечивает нормализацию белкового обмена и препятствует накоплению избыточного количества нейротропного яда – аммиака. Многообразие эффектов пиридоксина позволяет широко применять его в клинической практике [8].

Витамин B_{12} необходим для метаболизма жиров и углеводов, а также синтеза ДНК и белков. Неврологические расстройства, вызываемые недостаточностью витамина B_{12}, разнообразны: различные миелопатии, энцефалопатии и полинейропатии.

Наиболее перспективными направлениями в лечении ДПНП следует считать применение средств, действие которых распространяется на клинические проявления и патогенетические механизмы прогрессирования заболевания. Подобным широким спектром действия обладают препараты, содержащие нейротропные витамины группы В.

В настоящее время имеются данные о том, что витамины группы В могут облегчить некоторые симптомы ДПНП. Так, у больных СД с болевой формой периферической нейропатии показано улучшение сенсорных симптомов после применения комбинации витаминов B_1 и B_6 [9]. Комбинированное применение витамина B_1 с витамином B_6 обосновано, поскольку изолированная недостаточность каждого из витаминов встречается редко, кроме того, оба витамина вовлечены в главные метаболические функции как коферменты и крайне важны для нейронов.

У больных СД с болевой формой периферической нейропатии показано улучшение сенсорных симптомов после применения комбинации бенфотиамина и цианокобаламина [10].

Положительный эффект также был отмечен при применении комбинации 3 витаминов группы В. Результаты 12-недельного двойного слепого рандомизированного исследования продемонстрировали значительное улучшение скорости проводимости нерва у больных СД, которые получали лечение комбинированным препаратом, содержащим производное витамина B_1 бенфотиамин, витамины B_6 и B_{12} [11]. Показания к применению комбинации фиксированных доз витаминов B_1, B_6 и B_{12} вытекают из биохимической важности отдельных витаминов и клинических испытаний изолированного и комбинированного приема этих витаминов.

С учетом важности витаминов B_1, B_6 и B_{12} для нервного функционирования и регенерации назначение их пациентам с СД обязательно. Помимо патогенетического механизма действия, витамины группы В можно применять как одно из средств в рамках симптоматической терапии – у тиамина и пиридоксина отмечается антиноцицептивное действие. Такие исследования в большинстве случаев проводились в сочетании с цианокобаламином. Возможными точками приложения действия являлись непосредственно болевые рецепторы, чувствительность которых варьирует в результате влияния различных тканевых гормонов и нейропептидов. В стволе головного мозга есть области, которые через нисходящие пути в спинном мозге осуществляют тормозящее влияние на вторичный нейрон в рамках диффузного ноцицептивного ингибирующего контроля.

Также необходимо отметить наличие данных о влиянии высоких доз витаминов группы В на регенерацию поврежденных нервов. При экспериментальном аллергическом неврите в первую очередь нарушается миелиновый обмен. В этом случае происходит активация фосфолипазы А, следствием чего являются чрезмерный гидролиз эфиров жирных кислот, а также влияние на жидкую субстанцию миелиновых оболочек. Одновременно происходит активация ацилтрансферазы. Применение комбинации тиамина, пиридоксина и кобаламина при использовании данной экспериментальной модели сопровождается более поздним и ослабленным проявлением неврологической симптоматики, причем результаты указывают на то, что при этом стимулируется «восстановительный механизм» [12]. На модели экспериментального повреждения нервов у кроликов выявлено, что парентеральное введение высоких доз тиамина, пиридоксина гидрохлорида и цианокобаламина существенно увеличивает аксоплазматический транспорт структурных элементов мембраны или миелиновой оболочки по сравнению с таковым в контрольной группе. Указанный эффект расценивался как проявление ускоряющего действия исследованных витаминов на регенерацию периферических нервов [13]. Возможно, тиамин посредством усиления энергообеспечения в форме аденозинтрифосфата поддерживает аксоплазматический транспорт, в то время как пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков, а цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки [14]. Существуют данные о том, что тиамин или его фосфаты, а также пиридоксин могут предотвращать образование AGE-продуктов. В экспериментальных работах получены данные, позволяющие предположить, что ингибирование образования AGE-продуктов – результат стимуляции тиамином, являющимся посредником окислительного расщепления глюкозы в пентозофосфатном и цитратном циклах [15].

Препарат Нейробион – первый из комбинированных препаратов витаминов группы В, в продаже с 1961 г., активно применяется в 67 странах мира. Выпускается в ампулах и таблетированной форме, что позволяет расширить область его назначения. Эффективность применения препарата оценивалась во многих исследованиях. Так, было показано, что курс терапии Нейробионом достоверно ($p<0,025$) повышает скорость проведения возбуждения по нервам [16], в сравнении с плацебо понижает интенсивность боли и повышает толерантность к физическим нагрузкам [17], снижает проявления нейропатии и усиливает регенерацию нервов на фоне курсового применения [18].

На отечественном рынке комплексные препараты витаминов группы В представлены несколькими препаратами, сопоставимыми по цене.

Важным преимуществом Нейробиона является то, что препарат содержит достаточные терапевтические дозы тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в составе обеих форм – и раствора, и таблеток. Форма Нейробиона для перорального приема содержит тиамина гидрохлорид (витамин B_1 – 100 мг), пиридоксина гидрохлорид (витамин B_6 – 200 мг), цианокобаламин (витамин B_{12} – 240 мкг); форма для внутримышечного введения содержит тиамина гидрохлорид (витамин B_1 – 100 мг), пиридоксина гидрохлорид (витамин B_6 – 100 мг), цианокобаламин (витамин B_{12} – 1000 мкг), что позволяет проводить ступенчатую терапию Нейробионом с переходом с инъекционного введения на таблетированный прием с одинаковым составом. Кроме того, Нейробион для внутримышечного введения не содержит лидокаин, благодаря чему препарат можно использовать (с осторожностью) у пациентов с кардиальной патологией [19].

Таким образом, применение комплексных витаминных препаратов в лечении и профилактике осложнений СД, в том числе ДПНП, является как патогенетическим, так и симптоматическим подходом к терапии. Препарат Нейробион, содержащий высокие дозы тиамина, пиридоксина, цианокобаламина, эффективность которого подтверждена рядом исследований с доказанными эффектами в виде уменьшения выраженности болевого синдрома и ускорения регенерации нервного волокна, может использоваться как препарат выбора в качестве моно- и комбинированной терапии ДПНП.

Литература

1. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Диабетическая невропатия // Журн. неврол. и психиатр. – 2000; 10: 58-64.
2. Young M., Boulton A., MacLeod A. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population // Diabetologia, – 1993; 36: 1-5.
3. Gorson K., Ropper A. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. – 2006; 77; 354-8.
4. Benbow S., Wallymahmed M., MacFarime I. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life // QJ Med. – 1998; 91: 733-7.
5. Rashid G., Benchetrit S. et al. Effect of advanced glycation end-products on gene expression and synthesis of TNF-alpha and endothelial nitric oxide synthase by endothelial cells. – 2004; 66 (3): 1099-106.
6. Pomero F., Molinar M., La Selva M. et al. Benfotiamine is similar to thiamine in correcting endothelial cell defects induced by high glucose // Acta Diabetol. – 2001; 38: 135-8.
7. Havivi E., Bar On, H., Reshef A. et al. Vitamins and trace metals status in non insulin dependent diabetes mellitus. Internat // J. Vit. Nutr. Res. – 1991; 61: 328-33.
8. Nishikawa T., Edelstein D., Liang Du X. et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemia damage // Nature. – 2000; 404: 787-90.
9. Woelk H. et al. Benfotiamine in the treatment of alcoholic polyneuropathy (BAP-I-Study). Alc. & Alcoholism. – 1998; 6 (33): 631-5.
10. Beuker F., Bitsch R., Stemper Th. et al. Vitaminspur 11. – 1996; 137-41.
11. Reiners K., Haupt S. Vitaminspur 11. – 1996; 74-84.
12. La Selva M., Beltramo E., Pagnozzi F. et al. Thiamine corrects delayed replication and decreases production of lactate and advanced glycation end-products in bovine retinal and human umbilical vein endothelial cells cultured under high glucose conditions // Diabetolog. – 1996; 39: 1263-8.
13. IH I Tong. An. Acad. Med. – 1980; 9 (1).
14. Lahoda E., Werner W. Einhorn-Presse Verlag, Reinbeck. – 1985: 57-64.
15. Stracke H., Gaus W. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2008; 116 (10): 600-5.
16. Abbas Z., Swai A. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy // East Afr. Med. – 1997; 74 (12): 803-8.
17. Simeonov S., Pavlova M., Mitkov M. et al. Therapeutic efficacy of Milgamma in patients with painful diabetic neuropathy // Folia Med. (Plovdiv) – 1997; 39: 5-10.
18. Stracke H., Lindemann A., Federlin K. A benfotiamine – vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 1996; 104: 311-6.
19. Thornalley P., Babaei-Jadidi R., Al Ali H. et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease // Diabetol. – 2007; 50: 2164-70.

ЛАНТУС®
инсулин гларгин
Контроль гликемии 24 часа. День за днем.

№ 1 ПОТОМУ ЧТО ДОВЕРЯЮ

ИНСУЛИН № 1 в мире[1]

БОЛЕЕ 10 ЛЕТ доказанной эффективности и изученной безопасности[2-7]

10 ЛЕТ успешного применения В УКРАИНЕ[8]

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО. ДЛЯ ВАС И ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ.

1.IMSQ22013.**2.**GersteinH.C.etal.DiabetMed2006;23:736-42.**3.**RosenstockJ.etal.DiabetesCare2006;29:554–9.**4.**AschnerP.etal.Lancet2012;379:2262-9.**5.**Yki-JarvinenH.etal.Diabetologia2006;49:442–51.**6.**RiddleM.C.etal.DiabetesCare2003;26:3080–6.
7. Schreiber S.A. et al. Diabetes Technol Ther 2008; 10:121–7. **8.** Ларин А.С., Юзвенко Т.Ю., Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. — 2013, №4. — С. 1–9.

Инструкция по медицинскому применению препарата ЛАНТУС® (LANTUS®), изменения утверждены Приказом МЗ Украины № 396 от 18.05.2013 года.
Регистрационное свидетельство в Украине № UA/6531/01/01. Приказ МЗ Украины № 373 от 23.05.2012 года (ЛАНТУС®).

Состав*. Действующее вещество: инсулин гларгин; 1 мл раствора для инъекций содержит 3,6378 мг инсулина гларгина, эквивалентного 100 единицам инсулина гларгина.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа. Инсулины и аналоги длительного действия для инъекций. Код АТС A10AE04.

Фармакологические свойства*. Инсулин гларгин разработан как аналог человеческого инсулина, который имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Важнейшим действием инсулина, в том числе инсулина гларгина, является регуляция метаболизма глюкозы. Инсулин и его аналоги снижают уровень глюкозы в крови за счет ее потребления периферическими тканями, в частности скелетными мышцами и жировой тканью, а также угнетения образования глюкозы в печени. Инсулин угнетает липолиз в адипоцитах и протеолиз, одновременно усиливая синтез белка.

Показания. Сахарный диабет, требующий лечения инсулином, у взрослых, подростков и детей старше 2 лет.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу или какому-либо вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.

Способ применения и дозы*. Препарат вводят один раз в день в любое время суток, но всегда в одно и то же время. Режим дозирования инсулина Лантус® (доза и время введения) должны подбираться индивидуально. Лантус® вводится подкожно, нельзя вводить препарат внутривенно. Сила действия выражается в единицах, данные единицы используются только для препарата Лантус® и отличаются от МЕ или единиц, в которых выражается сила действия других аналогов инсулина.

Побочное действие*. Гипогликемия, как правило, является наиболее частой побочной реакцией во время инсулинотерапии. Метаболические и алиментарные расстройства. Очень часто (≥1/10): гипогликемия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (≥1/100 - <1/10): липогипертрофия. Нечасто (≥1/10 000 до <1/1 000): липоатрофия. Нарушения общего состояния и реакции в месте введения. Часто (≥1/100 - <1/10): реакции в месте инъекционного введения препарата.Редко (≥1/10 000 до <1/1000): отек. Нарушения иммунной системы. Редко (≥1/10 000 до <1/1 000): аллергические реакции. Расстройства органа зрения. Редко (≥1/10 000 до <1/1 000): нарушения зрения, ретинопатия.

Упаковка*. 3 мл раствора (100 Ед./мл) в картридже, 5 картриджей в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

*Информация подана сокращённо.
Перед использованием препарата обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.
Информация для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений, врачей и фармацевтических работников, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике исключительно для специалистов здравоохранения.

ООО «Санофи-Авентис Украина».
Киев, 01033, ул. Жилянская, 48-50а,
тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01.
www.sanofi.ua

SANOFI DIABETES

ЗМІСТ

КОНФЕРЕНЦІЯ

Новые стратегии диагностики и лечения эндокринных заболеваний
По материалам 58-й научно-практической конференции «Украинская школа эндокринологии»
Ю.И. Караченцев, Е.В. Мисюра, О.Н. Ковалева и др. 40-41

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Новости 74-й ежегодной конференции Американской диабетологической ассоциации
Б.Н. Маньковский 5-6

Комбинированные витамины группы В при диабетической полинейропатии
А. Алексеев 7

Первые шаги с инсулином Лантус®
О. Попова, А. Костюкевич, Л. Петренко. 12-13

Профилактика и лечение диабетической ретинопатии: какие средства на сегодняшний день существуют в арсенале врачей
Б.Н. Маньковский, Л.М. Литвинчук. 14-15

Современные возможности терапии диабетической нейропатии
По итогам XIII Данилевских чтений
Б.Н. Маньковский 20-21

Сахарный диабет, преддиабет и сердечно-сосудистые заболевания
Рекомендации, разработанные Европейским обществом кардиологов совместно с Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (2013) 42-43

Критерии выбора сахароснижающих препаратов: в фокусе влияние на сердечно-сосудистые исходы 22-23

Прегабалин в терапии болевой диабетической полиневропатии
И.А. Строков, В.А. Головачева, А.С. Фокина. 25-26

Діабетичний кетоацидоз у дітей
Н.Б. Зелінська. 27-30

ТИРЕОЇДОЛОГІЯ

Эффективность йодной профилактики при йодном дефиците легкой и умеренной степени: систематический обзор и метаанализ
P.N. Taylor, O.E. Okosieme, C.M. Dayan. 3, 10-11

Узловой зоб
В.Э. Ванушко, В.В. Фадеев 37-38

Подходы к ведению пациентов с дисфункцией щитовидной железы с позиции доказательной медицины 53

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Досягнення та перспективи вітчизняної ендокринології
Ю.І. Караченцев 45

Особливості перебігу дефіциту гормона росту у молодих дорослих з маніфестацією в дитинстві
О.В. Большова 46-47

Современные подходы к лечению болезни Иценко-Кушинга
А.Н. Кваченюк. 17-19

Ожирение и гипотиреоз
С.М. Захарова, Л.В. Савельева, М.И. Фадеева 49-50

Аутоімунні поліендокринопатії в практиці педіатра
О.А. Будрейко 51-52

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Кардіотетанія на фоні гіпокальціємічного кризу
В.І. Боцюрко 39

КРУГЛИЙ СТІЛ

Диабет и беременность: бремя двойной ответственности
Б.Н. Маньковский 31-32

Особливості ведення вагітних із патологією щитоподібної залози
С.М. Черенько, М.С. Черенько. 33, 35

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

Редакційна колегія

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

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Людмила Жданова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Володимир Савченко**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Наталія Міщенко**
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР **Станіслава Шапошнікова**
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР **Ольга Радучич**
НАЧАЛЬНИК РЕДАКТОРСЬКОГО ВІДДІЛУ **Лідія Трапло**
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ **Ірина Назаренко**, **Ірина Сандул**, **Аліна Пасльон**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ **Інна Мартиненко**
ДИЗАЙНЕРИ **Олена Дудко**, **Максим Маліков**, **Ірина Лесько**, **Тарас Безлюда**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Юлія Башкірова**, **Інна Головко**, **Зоя Маймескул**, **Андрій Присяжнюк**
АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Мирослава Табачук**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Івалін Крайчев**
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Бадеха**

Свідоцтво КВ № 14878-3849Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37632

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.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція **521-86-98, 521-86-97**
Відділ маркетингу **521-86-91, 521-86-86**
Відділ передплати та розповсюдження **521-86-98**

Газета віддрукована у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку 27.06.2014 р.
Замовлення № . Наклад **20 000** прим.
Юридично підтверджений наклад.

P.N. Taylor, O.E. Okosieme, C.M. Dayan и J.H. Lazarus, Институт молекулярной и экспериментальной медицины при Университете г. Кардифф, Великобритания

Эффективность йодной профилактики при йодном дефиците легкой и умеренной степени: систематический обзор и метаанализ

Продолжение. Начало на стр. 3.

В обсервационном исследовании Moleti et al. (2008) было показано, что применение йодированной соли в течение более 2 лет до беременности ассоциировалось с более низким уровнем ТТГ и более низкой частотой гестационного гипотиреоза по сравнению с началом дополнительного приема йода уже после зачатия. В другом исследовании Moleti et al. (2008) сообщалось о более высокой концентрации уровня ТТГ у женщин, начавших дополнительный прием йода с ранних сроков гестации по сравнению с женщинами, которые получали йодированную соль в течение 3 лет до беременности, и по сравнению с теми, кто вообще не получал добавку йода. В исследовании Rebagliato et al. (2010) уровень ТТГ был выше у женщин, которые согласно полученной от них информации принимали более 200 мкг йода в сутки по сравнению с теми, кто получал менее 200 мкг йода в сутки.

Уровень свободного тироксина (свТ4) у женщин. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях было показано снижение уровня свТ4 в основной и контрольной группе без существенных различий между ними (Pedersen K.M. et al., 1993; Nohr S.B. et al., 2000). В двух других рандомизированных контролируемых исследованиях концентрация свТ4 не изменялась в обеих группах (Antonangeli L. et al., 2002; Liesenkotter K.P. et al., 1996). Glinoer et al. (1995) показали снижение уровня свТ4 в контрольной группе и в группе женщин, получавших 100 мкг йодида калия, но закономерное повышение у пациенток, которым назначали L-тироксин в дополнение к йодиду калия. В обсервационном исследовании Moleti et al. (2008) длительная профилактика с помощью применения йодированной соли ассоциировалась с более высокими показателями свТ4 по сравнению с йодной профилактикой, инициированной уже во время беременности. Несколько иные результаты были получены в другом обсервационном исследовании Velasco et al. (2009), в котором в контрольной группе наблюдалось повышение свТ4, хотя следует отметить, что оно ассоциировалось с более высокими уровнями ТТГ.

Объем ЩЖ у женщин. Три рандомизированных контролируемых исследования показали увеличение объема ЩЖ во время беременности у женщин, не принимавших йод, со средним приростом от исходного показателя от 16 до 30% (Pedersen K.M. et al., 1993; Romano R. et al., 1991; Glinoer D. et al., 1995). У женщин, получавших йодную профилактику, увеличение объема ЩЖ было менее выраженным – от 3 то 16%. Только в одном исследовании (Liesenkotter et al., 1996) не было показано различий по объему ЩЖ между группами вмешательства и контроля. Также не было обнаружено различий по этому показателю в группах женщин, которым назначали йодированную соль либо 200 или 300 мкг йодида калия в сутки (Santiago P. et al., 2013), и между женщинами, получавшими 50 или 300 мкг йода в сутки (Antonangeli L. et al., 2002).

Уровень антител к тиреоидной пероксидазе у женщин. В четырех рандомизированных контролируемых исследованиях сообщалось об уровне антител к тиреоидной пероксидазе (аТПО) во время беременности и после родов. Nohr et al. (2000) рандомизировали женщин с положительными титрами аТПО в группы плацебо и йодной профилактики и показали общую частоту послеродовой тиреоидной дисфункции 55% без статистически значимых различий между группами. В трех рандомизированных контролируемых исследованиях изучали частоту выявления аТПО на ранних сроках гестации в общей популяции беременных и оценивали риск прогрессирования до тиреоидной дисфункции. В исследовании Liesenkotter et al. (1996) аТПО были выявлены у 6% беременных, но ни у одной из них не развилась тиреоидная дисфункция. Pedersen K.M. et al. (1993) обнаружили аТПО у 4 женщин из 54 (7%), у двух из которых развилась тиреоидная дисфункция: у одной – гипертиреоз, у другой – субклинический гипотиреоз. В третьем исследовании (Antonangeli L. et al., 2002) аТПО были выявлены у 10 женщин из 67 (15%). При этом у пяти из них развилась послеродовая тиреоидная дисфункция. Таким образом, частота выявления аТПО на ранних сроках беременности варьировала от 6 до 15%. За исключением исследования Liesenkotter et al. (1996), в котором тиреоидная дисфункция не была диагностирована ни у одной из женщин, ее частота у пациенток с положительными титрами антител составляла 50-55%. В то же время у женщин с отрицательным результатом не было зафиксировано ни одного случая. Не было выявлено различий по частоте послеродовой тиреоидной дисфункции между группами, в которых проводилась или отсутствовала йодная профилактика, в том числе не показано повышения частоты выявления аТПО при проведении йодной профилактики.

Функция ЩЖ у новорожденных. В четырех рандомизированных контролируемых исследованиях оценивали функцию ЩЖ у новорожденных, матерям которых назначали йодную профилактику во время беременности. Три исследования показали повышение уровней тиреоглобулина или увеличение объема ЩЖ у новорожденных тех матерей, которые не получали йодную профилактику (Wells G.A. et al., 2011; Gordon R.C. et al. 2009; Zimmermann M.B. et al., 2006). Только в двух контролируемых исследованиях сравнивали функцию ЩЖ у новорожденных, матери которых получали или не получали йодную профилактику. В них не было обнаружено различий между группами по уровню ТТГ и свТ4 (Wells G.A. et al., 2011; Gordon R.C. et al., 2009). Самое недавнее исследование Santiago et al. (2013) не выявило различий по уровню тиреоглобулина в сыворотке крови, объему ЩЖ и концентрации ТТГ у новорожденных тех матерей, которые получали препараты йода или йодированную соль во время беременности. Обсервационное исследование Velasco et al., (2009) продемонстрировало увеличение уровня ТТГ у детей, рожденных женщинами, которым назначали 300 мкг йодида калия во время беременности по сравнению с контролем.

Прием йода во время беременности и нейропсихическое развитие детей

Одно рандомизированное контролируемое испытание и четыре обсервационных исследования были посвящены изучению влияния йодной профилактики во время беременности на нейропсихическое развитие детей, оцениваемое в возрасте от 6 до 18 мес. Эти исследования характеризовались низким или средним качеством и отличались по дизайну. Santiago et al., (2013) сравнивали прием различных доз йодида калия с приемом йодированной соли, а Berbel et al. (2009) – раннюю и отсроченную йодную профилактику с ее отсутствием у женщин с умеренной гипотироксинемией. В двух обсервационных исследованиях оценивали йодное обеспечение женщин с помощью полуколичественных пищевых анкет (Rebagliato M. et al., 2010; Fadeyev V. et al., 2003).

Не было обнаружено никаких различий по уровню умственного развития ни в одном из исследований, однако выявлена достоверная разница по показателям психомоторного развития. Velasco et al. (2009) показали более высокие результаты оценки поведенческих реакций и психомоторного развития у детей, матери которых принимали йод во время беременности, по сравнению с детьми из группы контроля. Во втором исследовании (Berbel et al., 2009) коэффициент развития оказался выше у детей, рожденных женщинами, которые начали принимать йод с ранних сроков беременности (4-6 нед гестации) по сравнению с младенцами, рожденными женщинами, начавшими йодную профилактику во втором или третьем триместре. Уровень свТ4 у них находился выше 20-го перцентиля и между 0 и 10 перцентилем соответственно. Нейроповеденческие нарушения наблюдались у 25 и 37% детей, чьи матери начали принимать йод во втором и третьем триместре соответственно, и ни у одного ребенка в группе, в которой женщины получали йод с ранних сроков гестации.

В третьем исследовании (Murcia et al., 2011) было показано, что у новорожденных тех женщин, которые по полученной от них информации принимали йод в дозе более 150 мкг/сут, индекс психомоторного развития был ниже, чем у младенцев, рожденных женщинами, принимавшими йод в дозе менее 100 мкг/сут. В этом же исследовании сообщалось о более высокой частоте снижения индекса психомоторного развития меньше 85 (ОР 1,8; ДИ 1-3,3) при приеме высоких доз йода. Недавнее исследование с похожей когортой участников продемонстрировало достоверно более низкий показатель психомоторного развития в случае приема йода в дозе более 150 мкг/сут в трех регионах Испании (Rebagliato M. et al., 2013). В рандомизированном контролируемом исследовании Santiago et al. (2013) не было обнаружено достоверных различий по показателям интеллектуального и психомоторного развития у детей, рожденных женщинами, которых рандомизировали для применения в первом триместре йодированной соли либо йодида калия в дозе 200 или 300 мкг в сутки.

Применение йода в детском возрасте и когнитивные функции

В нескольких исследованиях изучалась связь между когнитивными функциями у детей и их йодным обеспечением, однако большинство из них были обсервационными или проводились в регионах с тяжелым йододефицитом, поэтому были исключены из анализа. Превосходные обзоры этих исследований были опубликованы ранее (Zimmermann M.B., 2007 и 2009; Angermayr L. и Clar C., 2004; Wu T. et al., 2002). Мы исключили одно рандомизированное исследование, поскольку в регионе, в котором оно проводилось, во время выполнения исследования было внедрено йодирование соли, что вынудило авторов проводить post hoc анализ на основании финальных показателей йодурии (van den Briel T. et al., 2000). В своем анализе они показали, что у детей с более высокими показателями йодурии лучше результаты тестов на интеллектуальное развитие.

Всего лишь два рандомизированных контролируемых исследования оценивали когнитивные функции у детей, проживающих в регионах с легким и умеренным йододефицитом, и отвечали критериям включения данного обзора.

В двойном слепом исследовании Zimmermann et al. (2006) оценивали когнитивные и моторные функции у детей в возрасте 10-12 лет (медиана йодурии 44 мкг/л), которые были рандомизированы для получения 400 мкг йода внутримышечно или плацебо. В группе активного вмешательства было показано достоверное улучшение по четырем из семи тестов на оценку когнитивных и моторных функций ($p<0,0001$).

Gordon et al. (2009) отобрали 166 детей в возрасте 10-13 лет из популяции с пограничным йододефицитом с медианой йодурии 63 мкг/л и рандомизировали их для получения таблетированного йода 150 мкг/сут или плацебо в течение 28 нед. Дети, которые получали йод, продемонстрировали улучшение йодного статуса и результатов двух из четырех когнитивных тестов.

Метаанализ этих двух исследований показал улучшение общего когнитивного индекса при проведении йодной профилактики (рис.), как и результатов по отдельным доменам.

Обсуждение

Основные результаты обзора

Коррекция легкого и умеренного йодного дефицита позволяет предотвратить увеличение объема ЩЖ и повышение уровня тиреоглобулина в сыворотке крови у матерей и новорожденных. Влияние йода на функцию ЩЖ было не таким очевидным, однако в трех из пяти рандомизированных контролируемых исследований было показано, что дополнительный прием йода предупреждает повышение уровня ТТГ в сыворотке крови. В то же время в двух остальных рандомизированных исследованиях не было показано влияния йодной профилактики на уровень ТТГ. Прием йода в дозах 200-300 мкг/сут был так же эффективен, как йодирование соли с точки зрения улучшения функции ЩЖ. В ограниченном количестве исследований было показано, что продолжительный прием йода до беременности оказывает более выраженный положительный эффект на функцию ЩЖ, чем начало йодной профилактики во время беременности, а также более высокую эффективность начала йодной профилактики на ранних сроках гестации

по сравнению с поздними. Ни в одном из контролируемых исследований не было показано повышения частоты тиреоидной дисфункции при проведении йодной профилактики. У детей школьного возраста йодная профилактика ассоциировалась с некоторым улучшением когнитивных функций. В то же время влияние приема йода во время беременности на развитие нервной системы у новорожденных остается пока неясным в связи с нехваткой соответствующих контролируемых интервенционных исследований.

Сравнение с предыдущими обзорами

Исследования, проведенные в районах с тяжелым йододефицитом, показали, что йодная профилактика сокращает частоту эндемического кретинизма (Zimmermann M.B., 2009; Hetzel B.S., 1983). Метаанализ Bleichrodt и Born (1994), включивший 21 обсервационное и псевдорандомизированное исследование, показал снижение IQ в среднем на 13,5 балла у лиц с умеренным и тяжелым йододефицитом. Более свежий обзор Кокрановского сотрудничества, включивший 26 проспективных исследований, продемонстрировал тенденцию к уменьшению размеров зоба у детей, получавших йод, и неоднозначные результаты по влиянию йодной профилактики на когнитивные и психомоторные функции (Angermayr L. и Clar C., 2004). Второй обзор Кокрановского сотрудничества с включением 6 проспективных контролируемых исследований, проведенных в общей популяции, подтвердил благоприятное влияние йодной профилактики в отношении сокращения частоты зоба (Wu T. et al., 2002). Перечисленные обзоры включали исследования, которые были проведены в регионах с разной степенью тяжести йодного дефицита, в то время как изучению эффективности йодной профилактики в регионах с пограничным йододефицитом было посвящено всего лишь два обзора (Zimmermann M.B., 2007; Trumpff C. et al., 2013). Обзор Zimmermann (2007) был посвящен оценке негативных эффектов легкого и умеренного йододефицита в детском возрасте и показал преимущества приема беременной йода на функцию ЩЖ, а также выявил потребность в дополнительных исследованиях по оценке влияния йодной профилактики на развитие нервной системы у новорожденных.

Настоящий систематический обзор подтверждает выводы предыдущих обзоров и дополнительно представляет анализ данных недавних ключевых исследований (Gordon R.C. et al. 2009; Zimmermann M.B. et al., 2006; Santiago et al., 2013).

Клиническая значимость полученных результатов

В ожидании результатов дальнейших исследований остается не ясным, могут ли полученные в контролируемых интервенционных исследованиях данные о влиянии йодной профилактики на функцию ЩЖ у матери служить суррогатным маркером ее влияния на интеллектуальное развитие ребенка в будущем. Йод необходим для синтеза тиреоидных гормонов, которые в свою очередь играют важную роль в процессах миелинизации, миграции и глиальной дифференциации нейронов. Обсервационные исследования показали, что у детей, рожденных женщинами с нелеченным гипотиреозом, на 7-10 баллов ниже показатель IQ по сравнению с детьми, рожденными женщинами с эутиреозом. В то же время в недавнем контролируемом неонатальном исследовании CATS не удалось показать преимуществ лечения гипотиреоза у беременной относительно влияния на показатель IQ ребенка в возрасте 3 лет, однако у женщин в этом исследовании была более легкая степень гипотиреоза, чем в более ранних исследованиях, и к тому же лечение L-тироксином было начато на более поздних сроках гестации. Установлено, что гипотиреоз у беременных приводит к повышению риска выкидыша и преждевременных родов – осложнений, в значительной степени предотвратимых с помощью терапии L-тироксином. На основании полученных данных представляется правдоподобным предположение, что нормализация тиреоидного статуса беременной с помощью приема йода в зонах с пограничным йододефицитом позволит улучшить когнитивные функции у детей. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования, посвященные оценке влияния йодной профилактики (начиная с прегравидарного этапа или первого триместра беременности) на интеллектуальное развитие потомства.

Преимущества йодной профилактики, отмеченные у детей школьного возраста, обязательно должны быть приняты во внимание организаторами здравоохранения. Снижение школьной успеваемости оказывает негативное влияние на производительность и экономический потенциал региона. Анализ данных за период 1981-2001 гг. показал, что в Германии убытки, связанные с эндемическим йододефицитным зобом, составляют около 1 млрд евро в год (Kahaly G.J. и Dietlein M., 2002). Углубленный фармакоэкономический анализ, проведенный в США, показал, что выгоды скрининга и лечения врожденного йододефицита, включая экономию средств на долгосрочные медицинские расходы и сокращение потерь производительности, в 3 раза превышают затраты на лечение йододефицита (Barden H.S. и Kessel R., 1984). Анализ эффективности всеобщего йодирования соли в развивающихся странах показал потенциальную экономию примерно в 35 млрд долларов США с соотношением затраты/выгоды 1:70 (Horton S., 2006). Преимущества коррекции легкого йододефицита не будут, конечно, такими впечатляющими, как при тяжелой йодной недостаточности, однако есть основания ожидать существенного восстановления производительности и снижения расходов на здравоохранение.

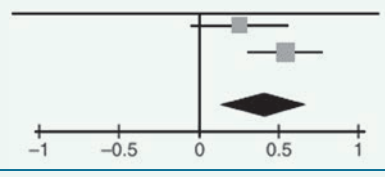
Одним из основных опасений, связанных с йодной профилактикой, был риск йодиндуцированной дисфункции ЩЖ. Мы не нашли никаких доказательств повышения частоты тиреоидной дисфункции при контролируемом приеме йода во время беременности. Более того, частота послеродовой тиреоидной дисфункции в этих исследованиях не превышала таковой в общей популяции. В то же время эпидемиологические исследования показывают, что резкое повышение потребления йода в регионах с исходно тяжелым йододефицитом может провоцировать развитие гипертиреоза, особенно у пожилых пациентов с длительно существующей тиреоидной автономией. Этот эффект значительно менее выражен в регионах с пограничным йододефицитом или при постепенном введении йодной профилактики. В Дании и Швейцарии транзиторное повышение частоты гипертиреоза было отмечено вскоре после начала программ йодирования соли, но уже через короткий период времени показатели заболеваемости вернулись к исходным уровням. Исследования, проведенные в Дании, Греции, Шри-Ланке, Китае и некоторых частях Африки, представили документальные подтверждения повышения частоты тиреоидной дисфункции после внедрения программ йодной профилактики. Кроме того, частота выявления антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину (хотя и в низком титре) была повышена в течение 4-5 лет после начала йодирования соли в Дании, особенно у молодых женщин. Увеличение частоты аутоиммунного тиреодита у взрослых представляется неизбежным следствием начала йодной профилактики, однако это не должно рассматриваться как препятствие для йодной профилактики, поскольку потенциальное негативное влияние йододефицита на развитие детей значительно перевешивает риск корригируемого гипертиреоза у взрослых.

Стратегии йодной профилактики в регионах с умеренным и легким йододефицитом заслуживают отдельного рассмотрения. Йодирование соли зарекомендовало себя как экономически эффективный метод во многих странах, и сегодня более 70% домохозяйств во всем мире имеют доступ к йодированной соли. Однако в некоторых странах соль не может быть единственным источником дополнительного йода для населения. Например, исследования, проведенные в Великобритании, показали, что в большинстве торговых марок соли содержится недостаточное количество йода, поэтому йодированная соль не перекрывает потребность в йоде (Lazarus J.H. и Smyth P.P., 2008; Bath S.C. et al., 2013). Кроме того, недавние успешные кампании, направленные на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний за счет снижения потребления соли, могут привести к дальнейшему уменьшению количества йода, получаемого населением. Но на недавнем форуме ВОЗ (г. Сидней, Австралия, 2013) подчеркивалось, что стратегии по сокращению потребления соли и увеличению потребления йода не обязательно должны вступать в противоречие друг с другом и могут успешно внедряться параллельно. В ряде стран применяются альтернативные стратегии йодной профилактики, например йодирование хлеба в Австралии и Новой Зеландии. Но при этом все равно рекомендуется прием препаратов йода в дополнение к йодированию продуктов в наиболее уязвимых группах населения, таких как беременные и дети (Clifton V.L. et al., 2013; Skeaff S.A. и Lonsdale-Cooper E., 2013).

Регулярный прием йода во время беременности рекомендован профессиональными научными организациями Северной Америки и Европы. Но, по всей видимости, во многих странах Европы этих рекомендаций придерживаются плохо, поскольку йодный статус беременных остается неудовлетворительным.

А

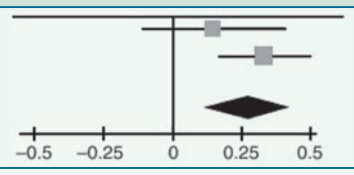
Исследование	Прием йода			Контроль				SMD	SMD
	среднее	S.D.	n	среднее	S.D.	n	Доля, %	95% ДИ	
Gordon et al. (2009)	0,7	2,5	84	0,1	2,3	82	43,7	0,25 (-0,06; 0,55	
Zimmermann et al. (2006)	4,8	6,2	159	1,4	6,3	151	56,3	0,54 (0,32; 077)	
Всего			243			233	100	0,41 (0,13; 0,7)	



s.d. – стандартное отклонение; SMD – стандартизированная разница средних; n – количество пациентов; S.E.M. – разница между изменениями от исходного

Б

Исследование	SMD	Прием йода		Контроль		SMD	SMD
	SMD	S.E.M.	n	n	Доля, %	95% ДИ	
Gordon et al. (2009)	0,148	0,132	84	82	34,8	0,15 (-0,11; 0,41)	
Zimmermann et al. (2006)	0,331	0,085	159	151	65,2	0,33 (0,16; 0,50)	
Всего			243	233	100	0,27 (0,1; 0,44)	



s.d. – стандартное отклонение; SMD – стандартизированная разница средних; n – количество пациентов; S.E.M. – разница между изменениями от исходного

Рис. Влияние йодной профилактики на когнитивные функции (общий когнитивный индекс) у детей школьного возраста в регионах с умеренным и легким йододефицитом: а) нескорректированная разница с исходным уровнем, б) разница с поправкой на другие факторы (пол, метод отбора участников исследования, национальность, доход семьи и др.)

В целом имеющаяся сегодня доказательная база позволяет считать йодную профилактику полезной в странах с легким и умеренным йододефицитом, хотя для окончательных выводов относительно влияния приема йода во время беременности на когнитивные функции у детей данных из рандомизированных контролируемых исследований пока еще недостаточно. Недавние исследования показали, что дефицит йода во время беременности повышает риск более низкого IQ у детей. Поэтому мы считаем, что в ожидании результатов проводящихся в настоящее время исследований по оценке эффективности йодной профилактики во время беременности при легком и умеренном йододефиците следует рекомендовать дополнительный прием йода беременным и кормящим женщинам.

Список литературы находится в редакции.

Сокращенный перевод с англ. ***Натальи Мищенко***

Eur J Endocrinol. 2013 Nov 22; 170 (1): R1-R15.

Первые шаги с инсулином Лантус®

Нехватка обучения так же опасна,
как нехватка инсулина.
Elliot P. Joslin, 1925 г.

Несмотря на наличие эффективных сахароснижающих препаратов и схем лечения, ситуация с компенсацией сахарного диабета (СД) продолжает оставаться крайне неудовлетворительной во всем мире. Даже в экономически развитых странах только половине лиц с СД удается достичь и поддерживать целевые показатели гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), а в нашей стране таких пациентов меньше трети. Чтобы исправить сложившуюся ситуацию, компания Санофи, хорошо известная не только своими инновационными высокоэффективными препаратами, но и широким спектром социальных инициатив, продолжает реализовывать в Украине образовательные проекты для больных СД и врачей. В этом году Санофи запускает программу поддержки пациентов «Первые шаги с инсулином Лантус®».

Об актуальности и организационных аспектах этого проекта рассказала **продакт-менеджер компании Санофи Ольга Попова.**

– Компания Санофи уже 90 лет обеспечивает инсулинами больных диабетом и на сегодняшний день является передовым разработчиком и производителем этих препаратов в мире. Однако для достижения компенсации заболевания недостаточно просто предоставлять пациентам качественные препараты инсулина. Людям с диабетом необходимо объяснить цели и задачи терапии, обучить их самоконтролю и основным правилам жизни с данным заболеванием, а также обеспечить реализацию этих знаний на практике. Поэтому образовательные программы должны быть неотъемлемой составляющей лечения СД.

Санофи как социально ответственная компания постоянно принимает активное участие в создании и воплощении проектов поддержки больных. В конце 2011 г. МЗ Украины и компания Санофи подписали Меморандум о сотрудничестве в реализации ряда социальных инициатив, в том числе образовательной программы для пациентов с диабетом. В тех городах нашей страны, где был запущен этот проект, было получено большое количество положительных отзывов от больных и врачей. В 2014 г. компания Санофи продолжит реализацию образовательной программы для людей с диабетом, которым назначен инсулин Лантус®. Из года в год таких пациентов в Украине становится все больше, что соответствует мировой тенденции изменения приоритетов инсулинотерапии в пользу аналогов инсулина.

Ежегодно около миллиона больных СД 2 типа во всем мире начинают принимать препарат Лантус®, что составляет около 40% от общего количества лиц, которым впервые назначают инсулинотерапию. Следует помнить, что старт инсулинотерапии является наиболее сложным и ответственным периодом, определяющим дальнейшую приверженность пациента к лечению, поэтому на данном этапе чрезвычайно важно оказывать больному всестороннюю поддержку. Установлено, что во время фазы титрования инсулина (подбора дозы) отмечается очень высокий уровень отказа от лечения (примерно 30-40%). Но при этом необходимо уточнить, что только у 40% пациентов титрование проводится правильно. Согласно результатам опросов в США около 23% больных СД 2 типа сообщают о том, что медработники никогда не рассказывали им о том, как титровать инсулин. Таким образом, медработникам не хватает инструментов и взаимосвязи с пациентами, чтобы предоставить нужную информацию и превратить ее в четкие действия.

Решить эти проблемные вопросы призвана программа поддержки пациентов «Первые шаги с инсулином Лантус®». Она представляет собой комплексное решение для врачей и больных по интегрированию лечения инсулином Лантус® в их повседневную жизнь с целью облегчения начала и улучшения результатов инсулинотерапии, снижения количества

осложнений, экономии и более эффективного использования средств на лечение диабета.

В программе примут участие пациенты с диагнозом СД 1 и 2 типа в возрасте от 18 до 70 лет, начинающие терапию инсулином Лантус® (не более 3 мес лечения на момент включения в программу). В рамках проекта предусмотрено интенсивное ведение больных, начавших терапию инсулином Лантус® в течение 12 мес, разработка стандартной базы данных, оценка экономической эффективности проводимой терапии и удовлетворенности лечением включенных в программу пациентов. Воплощение всех вышеназванных компонентов поможет создать центр прогрессивных технологий по терапии СД в каждом регионе, где будет запущен проект.

После включения в программу больному обеспечивают интенсивную поддержку и обучение, направленные на оптимизацию терапии заболевания. Инструктор школы самоконтроля и врач-эндокринолог согласно утвержденному плану проводят обучающие занятия и консультирование. В рамках программы пациенты посетят 8 занятий в школе самоконтроля. Больной может позвонить по любым возникающим вопросам оператору телефонной горячей линии. Оператор будет осуществлять контроль самочувствия пациентов, начитывать обучающую информацию по телефону, напоминать о посещениях школы самоконтроля и лаборатории. Кроме того, задачей оператора телефонной горячей линии является координация врача в проекте, регистрация побочных явлений, контроль приверженности больных лечению.

Пациенты будут вносить личные данные в предоставляемый дневник самоконтроля. Все участники проекта могут пользоваться персональными электронными кабинетами.

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

Медицинские аспекты программы поддержки пациентов «Первые шаги с инсулином Лантус®» осветила **медицинский советник компании Санофи Александра Костюкевич.**

– Заболеваемость диабетом неуклонно растет, все больше охватывая младшие возрастные группы. В настоящее время СД уже не считается болезнью пожилых людей, так как примерно половину больных диабетом составляют лица 40-59 лет. Это обусловливает возрастающую дополнительную нагрузку на бюджет здравоохранения и общества в целом, в частности из-за утраты трудоспособности вследствие развития осложнений диабета.

Следует отметить, что среди украинских пациентов с СД 2 типа уровень компенсации диабета достаточно низкий. По статистическим данным главного специалиста-эндокринолога МЗ Украины, только 23,6% наших пациентов в возрасте 18 лет и старше достигают целевых показателей HbA_{1c} (≤6,5-7%). Не намного лучше выглядит ситуация в развитых странах мира, где доступность современных сахароснижающих препаратов выше. Например, по данным исследования NHANES, в США целевого уровня HbA_{1c} ≤7% достигают только 37% больных, а в Канаде, по данным исследования DICE – 51%. Таким образом, доступность эффективных и качественных препаратов далеко не всегда обеспечивает компенсацию диабета.

Добиться наилучших результатов в ведении пациентов с СД можно только при применении комплексного подхода, включающего образование больного, изменение образа жизни, регулярный мониторинг гликемии, учет и контроль осложнений, медикаментозное лечение и психологическое консультирование.

В настоящее время обязательным условием эффективного контроля СД признано обучение пациентов. Больной должен четко понимать цели терапии, знать способы их достижения и уметь применять их на практике. Особенно важно правильно обучать пациентов, находящихся на инсулинотерапии.

Обучение больного помогает преодолеть ряд барьеров в назначении инсулинотерапии: страх инъекций, опасения относительно прибавки веса, убеждение в отсутствии необходимости лечения инсулином или его неэффективности, сомнения в возможности осуществления самоконтроля.

В исследовании отдаленных результатов лечения пациентов с СД 1 типа, прошедших пятидневный цикл обучения в университетской клинике г. Дюссельдорфа (Германия), было доказано, что с помощью образовательной программы больным удалось достичь и длительно поддерживать значительно лучшие показатели HbA_{1c}. Обученные пациенты гораздо реже нуждались в стационарном лечении, а также сократилась общая продолжительность временной нетрудоспособности. Данное исследование убедительно продемонстрировало, что обучение больных улучшает качество их терапии и экономит значительные средства.

Метаанализ, включивший 41 исследование, проведенный K. Knight и соавт. в 2005 г., показал, что обучение самоконтролю пациентов с СД 2 типа приводит к снижению уровня HbA_{1c} в среднем на 0,51%. По силе сахароснижающего эффекта это сопоставимо с такими препаратами, как ингибиторы ДПП-4, агонисты ГПП-1, глиниды.

Как известно, контроль гликемии очень важен для профилактики осложнений. Исследование UKPDS убедительно продемонстрировало, что снижение уровня HbA_{1c} на 1% приводит к снижению риска смерти от СД на 21%, инфаркта миокарда – на 14%, микрососудистых осложнений – на 37%, периферических сосудистых осложнений – на 43%.

Эффективной формой обучения является специально разработанная программа поддержки пациентов. Она призвана поддержать старт и удержание лечения, которое назначается участвующим в программе врачом. Программа поддержки должна обеспечить больного общей информацией о заболевании, стиле жизни, диете, физической нагрузке, назначенном препарате в рамках инструкции по медицинскому применению. Программа также имеет признаки индивидуализации поддержки пациентов в виде обеспечения возможности эффективно контролировать терапию инсулином: 4 раза в течение года провести бесплатно тест на гликозилированный гемоглобин. Основная роль в обучении больных будет принадлежать инструкторам школ самоконтроля, их работу будут дополнять напоминающие звонки операторов кол-центра и обучающие материалы.

В программу поддержки пациентов, инициированную компанией Санофи, будут включаться больные, получающие

Лантус® – инсулин с доказанной в течение 10 лет высокой эффективностью и хорошей переносимостью с точки зрения риска гипогликемий. Препарат является генноинженерным аналогом человеческого инсулина, который характеризуется постоянным беспиковым профилем действия на протяжении 24 ч. Это значительно снижает частоту ночных и тяжелых гипогликемий, обеспечивает более высокий уровень компенсации заболевания. В большинстве исследований при назначении инсулина Лантус® один раз в сутки удалось достичь целевого значения HbA_{1c} ≤7% (INSIGHT, TTT, APOLLO – 6,96%, INITIATE – 6,8%, CHO counting – 6,6%). Также важно отметить, что благодаря беспиковому профилю действия терапия препаратом Лантус® у пациентов с СД 1 и 2 типа приводит к значительно меньшему повышению массы тела, чем при использовании НПХ-инсулина.

Благодаря доказанной эффективности и безопасности Лантус® занимает все более прочные позиции в отечественных нормативных документах, регулирующих назначение инсулинов в Украине. В соответствии с приказом МЗ Украины № 1118 (21.12.2012 г.) «Унифицированный клинический протокол первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи. Сахарный диабет 2 типа» препаратом выбора для старта инсулинотерапии при СД 2 типа является базальный инсулин, назначенный однократно вечером или 2 раза в сутки.

Аналог инсулина пролонгированного действия следует рассмотреть как альтернативу, если человек нуждается в помощи опекуна либо врача для введения инсулина (в данном случае применение аналога инсулина пролонгированного действия позволяет сократить количество инъекций до 1 раза в день), а также в тех случаях, когда образ жизни пациента ограничен регулярными симптоматическими эпизодами гипогликемии, либо больному будет необходимо 2 раза в день принимать инъекции НПХ-инсулина в комбинации с пероральными сахароснижающими средствами, либо пациент не может использовать устройство для введения НПХ-инсулина.

Одноразовая шприц-ручка СолоСтар®, содержащая картридж с инсулином Лантус®, прочна и удобна в использовании. Максимальная доза для разового введения – 80 МЕ, шаг поршня – 1 МЕ, дозу легко установить и корректировать. Инсулин Лантус® может быть введен в любые стандартные области для инъекций, поскольку всасывание происходит примерно с одинаковой скоростью. Если имеются признаки липогипертрофии, воспаления, отека и инфекции, место инъекции необходимо сменить. Следует исключить вероятность внутримышечных инъекций ввиду опасности развития выраженной гипогликемии.

У пациентов с СД 2 типа с неудовлетворительным контролем заболевания (уровень HbA_{1c} >7,5%, гликемии натощак – 7,5-8 ммоль/л) рекомендуется начинать терапию с однократного введения 10 МЕ инсулина Лантус® в любое время суток. Титрация дозы проводится за счет добавления/снижения дозы на 2 МЕ каждые 3 дня до достижения целевых показателей гликемии натощак ≥5 и ≤6 ммоль/л.

При замене двухразового введения НПХ-инсулина на однократное введение препарата Лантус® рекомендуется уменьшить суточную дозу на 20-30%, что связано с улучшением усвоения глюкозы.

Следует помнить, что не существует маленькой или большой дозы инсулина. Доза подобрана правильно, если достигнуты нормальные значения уровня глюкозы крови при отсутствии эпизодов гипогликемии.

У **президента Международной диабетической ассоциации Украины Людмилы Петренко** мы уточнили, насколько украинские пациенты с СД нуждаются в подобных образовательных проектах.

– Продолжительность и качество жизни больного СД напрямую зависят от степени компенсации заболевания. Но, к сожалению, многие пациенты не знают об этом или не считают контроль диабета действительно важным. Ситуация усугубляется еще и тем, что инсулинотерапия и самоконтроль оказываются не по плечу многим больным. Нередко пожилые люди не могут самостоятельно разобраться с использованием глюкометра, а титрование инсулина и коррекция его дозы в зависимости от режима питания и образа жизни и вовсе требует от человека тщательного изучения данного вопроса.

Поэтому объяснения врача по нюансам лечения, возможность задать ему интересующие вопросы и озвучить опасения, а также психологическая поддержка чрезвычайно важны для пациентов с СД. Обучение больного тому, как жить с СД и как предупредить осложнения этого серьезного заболевания, признано неотъемлемой составляющей лечения и залогом его эффективности.

Очень похвально желание компании Санофи помочь пациентам использовать их современные и высокоэффективные препараты с максимальной пользой.

Подготовил ***Вячеслав Килимчук***

АНОНС

20-22 жовтня

VIII з'їзд Асоціації ендокринологів України

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
АСОЦІАЦІЯ ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

Асоціація ендокринологів України інформує Вас, що 20-22 жовтня 2014 року в м. Києві відбудеться VIII з'їзд Асоціації ендокринологів України.

На з'їзді планується розглянути такі питання:

1. Фундаментальні аспекти сучасної ендокринології.

2. Епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика і лікування цукрового діабету та його ускладнень.

3. Епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика і лікування захворювань щитоподібної залози, гіпофіза, надниркових залоз та інших залоз внутрішньої секреції, порушення репродуктивної системи.

4. Хірургічне лікування захворювань залоз внутрішньої секреції.

5. Актуальні питання дитячої та підліткової ендокринології.

Робота з'їзду включатиме пленарні засідання, секційні засідання і стендові доповіді.

Матеріали з'їзду у вигляді тез будуть опубліковані в журналі «Ендокринологія», що внесений до переліку ДАК МОН України.

Вимоги до публікації: тези до 2 сторінок тексту українською, російською або англійською мовою, що надруковані на папері формату А-4 через 1,5 інтервалу, 14 кегль, шрифт «Times New Roman». Електронна пошта: **endo.org@ukr.net**

Матеріали для участі в роботі з'їзду будуть прийматися до 1 травня 2014 року.

Конкретний розподіл місць учасників з'їзду буде надіслано додатково.

Адреса секретаріату: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна
Телефони: (044) 430-36-94 (приймальня директора), (044) 430-02-61, 430-02-04 (секретаріат з'їзду: О.І. Ковзун, Н.Д. Носенко, А.Д. Чернобров), (050) 311-92-61 (технічний організатор з'їзду: Д.С. Білоус)
Факс: (044) 430-36-94
E-mail: endo.org@ukr.net, head@b-bright.com.ua
Оргкомітет VIII з'їзду ендокринологів України

Профилактика и лечение диабетической ретинопатии: какие средства на сегодняшний день существуют в арсенале врачей

24-26 апреля в г. Киеве проходила V научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной диабетологии». На этом мероприятии традиционно собрались ведущие украинские и европейские эксперты в области диабетологии и смежных дисциплин, были всесторонне рассмотрены вопросы диагностики, лечения и профилактики сахарного диабета (СД) и его осложнений. Значительное внимание было уделено диабетической ретинопатии (ДР) как одному из наиболее частых и инвалидизирующих осложнений диабета.

Актуальности проблемы ДР и современным возможностям профилактики развития и прогрессирования этого осложнения СД было посвящено выступление **члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.**

– Микрососудистые осложнения являются основной причиной заболеваемости и потери трудоспособности у пациентов с СД. ДР – одно из наиболее частых микрососудистых осложнений СД и ведущая причина слепоты у взрослых людей трудоспособного возраста во многих странах мира. Уже в момент диагностирования СД 2 типа ДР выявляется у 20% пациентов, а при длительности анамнеза диабета более 15 лет – у 2/3 больных (R. Donnelly et al., 2000).

В основе развития ДР лежит поражение сосудов сетчатки с последующими изменениями на глазном дне в виде микроаневризм, кровоизлияний, твердых и мягких экссудативных очагов, появления новообразованных сосудов, отслойки сетчатки и развития вторичной глаукомы. Существует множество классификационных систем диабетических поражений сетчатки, которые могут значительно отличаться друг от друга, однако, независимо от применяемой классификации, морфологически патологический процесс ДР имеет две стадии: непролиферативную и пролиферативную. Макулярный отек может возникнуть на любой стадии, но более вероятен на поздних.

В классификации, приведенной в клиническом протоколе по СД 2 типа МЗ Украины, выделены три стадии: непролиферативная, препролиферативная и пролиферативная. Препролиферативная стадия ДР стала появляться в различных классификациях в начале 1990-х гг., после того как было доказано, что именно лазерная коагуляция сетчатки является основным (на тот момент единственным) способом лечения поражений глазного дна диабетического генеза. Эта стадия была выделена для того, чтобы показать, когда нужно начинать лечение для предотвращения развития пролиферации.

К сожалению, обнаруженная ДР впоследствии постоянно прогрессирует, приводя к снижению зрения и нередко даже к полной его утрате. Установлено, что риск слепоты у пациентов с СД в 29 раз выше по сравнению с таковым у лиц без диабета аналогичного возраста. Поскольку зрение является важнейшим условием для нормальной социальной активности человека, наличие ДР оказывает значительное негативное влияние на жизнь больного. Кроме того, пациенты с ДР находятся в группе повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нефропатии и смерти.

Ранняя диагностика ДР и своевременное лечение снижают темпы прогрессирования заболевания и риск потери зрения. Однако следует учитывать, что на ранних стадиях ДР симптомы не наблюдаются, поэтому своевременная диагностика заболевания затруднительна. Выходом из ситуации является активный скрининг на ДР среди пациентов с СД, но в случае СД 2 типа проблема усугубляется тем, что данное заболевание обычно протекает бессимптомно и часто остается незамеченным в течение нескольких лет. В результате у 1 из 5 пациентов в момент постановки диагноза СД 2 типа уже имеет место ДР. Поэтому, согласно современным рекомендациям (IDF 2012 г., ADA 2014 г., МЗ Украины 2012 г. и др.), все пациенты с СД 2 типа должны быть направлены на офтальмологическое обследование сразу при постановке диагноза СД 2 типа.

В дальнейшем следует проводить регулярный скрининг для выявления ДР, что позволит своевременно начать лечение до того, как появятся симптомы и произойдет потеря зрения. Так, в Швеции в 1989-1990 гг. была проведена программа скрининга на ДР для всех пациентов с СД, которая обеспечила 47% снижение частоты случаев слепоты, связанной с диабетом, за 5-летний период наблюдения (L.B. Backlund et al., 1997).

Частота осмотра офтальмологом зависит от стадии ДР и наличия макулопатии (табл.).

Таблица. Частота осмотра больных СД офтальмологом в зависимости от стадии ДР и наличия макулопатии

Стадия ДР и наличие макулопатии	Частота осмотра офтальмологом
ДР отсутствует	1 раз в год
Непролиферативная ДР без макулопатии	2 раза в год
Непролиферативная ДР с макулопатией	3 раза в год
Препролиферативная ДР	3-4 раза в год
Пролиферативная ДР	4 раза в год
ДР любой стадии во время беременности	1 раз в 3 мес

Обязательными офтальмологическими методами диагностики ДР являются следующие:

– определение остроты зрения (визиометрия) и полей зрения (периметрия);

– измерение внутриглазного давления (тонометрия);

– биомикроскопия хрусталика и стекловидного тела с помощью щелевой лампы;

– офтальмоскопия с расширением зрачка;

– ультразвуковое исследование в случае выявления значительного помутнения стекловидного тела и хрусталика.

Предпочтительные офтальмологические методы диагностики ДР:

– фотографирование сосудов глазного дна с помощью фундускамеры;

– флуоресцентная ангиография сосудов сетчатки;

– электрофизиологические методы исследования для определения функционального состояния зрительного нерва и сетчатки;

– гониоскопия (осмотр угла передней камеры глаза).

Эти методы позволяют точнее определить состояние сетчатки, стадию патологического процесса и проводить мониторинг эффективности лечения, но, к сожалению, они не всегда доступны.

Поскольку ДР рано или поздно развивается у большинства пациентов с СД, а затем неуклонно прогрессирует, максимальные усилия должны быть сосредоточены на ее профилактике. В основе профилактики ДР лежит контроль факторов риска, которые бывают как модифицируемыми, так и немодифицируемыми. Практическое значение имеют модифицируемые факторы риска развития и прогрессирования ДР, из которых основными являются уровни гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и артериального давления (АД). Высокие уровни холестерина также ассоциируются с более высокой частотой развития ДР и макулярного отека.

Надлежащий гликемический контроль является одним из основных условий успешной профилактики ДР. В ключевых диабетологических исследованиях показано, что интенсивный контроль HbA_{1c} достоверно снижал риск развития и прогрессирования ДР. Так, в UKPDS интенсивный контроль уровня глюкозы в крови уменьшил потребность в лазерной терапии на 29%; количество случаев прогрессирования ДР – на 21%, витреального кровоизлияния – на 23%, слепоты – на 16%. В исследовании ACCORD жесткий контроль гликемии снизил темпы прогрессирования ДР на 33%, но при этом повысил риск серьезных нежелательных явлений, включая сердечно-сосудистую смерть.

Интенсивный контроль АД также уменьшает вероятность прогрессирования ДР, однако достоверная польза от снижения систолического АД ниже 120 мм рт. ст. не установлена. Более того, в исследовании ACCORD жесткий контроль АД был связан с увеличением риска прогрессирования ДР.

В то время как существуют доказательства взаимосвязи между уровнем липидов и риском развития ДР, не доказано, что модификация уровней липидов предупреждает развитие или прогрессирование заболевания.

Проведение ряда исследований статинов, конечной точкой которых была оценка ДР, не показало достоверных результатов, в частности, в крупных исследованиях HPS (n=5963; средний период наблюдения 5 лет; симвастатин) и CARDS (n=2838; средний период наблюдения 3,9 года; аторвастатин) установлено, что статины не оказывают статистически значимого влияния на риск развития и прогрессирования данного заболевания.

В исследовании Steno-2 комплексное влияние на основные факторы риска ДР обеспечивало лучший результат, чем отсутствие вмешательств или влияние только на отдельные предикторы. Но следует признать, что, несмотря на интенсивное многофакторное лечение, ДР развилась или прогрессировала у значительного количества больных: у каждого четвертого пациента через 4 года и у каждого второго спустя 8 лет.

Таким образом, комплексный подход к контролю основных модифицируемых факторов риска (гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии) улучшает исходы ДР, однако этого не достаточно, так как заболевание развивается и прогрессирует у многих пациентов даже при оптимальном метаболическом контроле. Кроме того, на практике достижение целевых значений гликемии, АД и липидного профиля, необходимых для предотвращения развития и прогрессирования ДР, оказывается нелегкой задачей. И наконец, в большинстве стран уровень информированности о ДР и важности системного контроля гликемии и АД остается низким. Поэтому существует настоятельная необходимость в специальном лечении ДР, особенно на ранних стадиях заболевания.

О том, какое специальное лечение ДР может предложить медицина на современном этапе, рассказал **сотрудник Центра микрохирургии глаза (г. Киев), кандидат медицинских наук Любомир Михайлович Литвинчук.**

– ДР не угрожает непосредственно жизни пациента, но оказывает выраженное негативное влияние на ее качество. Из-за слепоты или утраты центрального зрения, что часто наблюдается при ДР, больной выпадает из социальной жизни, теряет способность распознавать людей, читать, обслуживать себя и т.д. Поэтому проблема ДР требует пристального внимания со стороны эндокринологов, врачей общей практики, терапевтов и других специалистов, которые должны своевременно заподозрить у пациента наличие ДР и направить его к офтальмологу. Несвоевременное обращение к офтальмологу – один из важных модифицируемых факторов риска прогрессирования ДР.

Первый осмотр офтальмолога проводится в зависимости от возраста больного, типа и длительности диабета:

- взрослые пациенты с СД 1 типа – в течение 3 лет после выявления;
- взрослые больные СД 2 типа – сразу после выявления;
- беременные с наличием СД до беременности – на этапе планирования;
- женщины с гестационным СД, выявленном в I триместре беременности – на момент выявления;
- дети с СД 1 типа – в возрасте 9 лет при наличии диабета в анамнезе в течение 5 лет; в возрасте 11 лет при наличии диабета в анамнезе в течение 2 лет;
- дети с СД 2 типа – на момент выявления.

Направлять пациента в специализированный центр (к офтальмологу, специализирующемуся на ДР, для осмотра с расширением зрачка) необходимо в такой последовательности:

- ургентно (в день выявления):

– в случае внезапной потери зрения;

– при обнаружении симптомов или признаков отслоения сетчатки;

- на протяжении 1 нед:

– при наличии неоваскуляризаций;

– в случае периретинального кровоизлияния;

– при гемофтальме;

– в случае рубеоза радужной оболочки;

- на протяжении 4 нед:

– при беспричинном снижении зрения;

– в случае макулопатии;

– при тяжелой непролиферативной ДР,

– если имеет место усугубление течения ДР.

В некоторых странах эндокринологи самостоятельно проводят осмотр глазного дна пациентов с СД с целью выявления ранних стадий ДР.

Своевременное определение ДР важно потому, что в современной медицине уже появился ряд возможностей для эффективного лечения этого диабетического осложнения и предупреждения развития слепоты.

На более поздних стадиях эффективным методом лечения ДР является лазерная фотокоагуляция, которая многие годы была основным и едва ли не единственным методом терапии этого диабетического осложнения. Эффективность лазерной фотокоагуляции была продемонстрирована еще четверть века назад в исследованиях

DRS (Diabetic Retinopathy Study) и ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study), являющихся одними из самых крупных в офтальмологии.

В исследовании DRS с участием более 1700 пациентов было показано, что панретинальная лазерная фотокоагуляция эффективна на пролиферативной стадии ДР и позволяет на 60% сократить риск потери зрения. Результаты этого и последующих испытаний позволили рекомендовать панретинальную фотокоагуляцию при непролиферативной ДР тяжелой степени и пролиферативной ДР.

Исследование ETDRS было организовано Национальным институтом глаза (National Eye Institue) США и проводилось в 22 центрах с участием 3711 пациентов. Целью исследования была оценка эффективности лазерной коагуляции и приема аспирина у пациентов с умеренной и тяжелой непролиферативной ДР и легкой пролиферативной ДР в профилактике прогрессирования заболевания. Было показано, что фокальная коагуляция у больных с клинически значимым отеком макулы сокращает риск снижения зрения более на чем 50%, а применение аспирина не препятствует прогрессированию ДР. Именно этой категории больных при наличии клинически значимого отека макулы показана сегодня фокальная лазерная коагуляция.

Нередким осложнением ДР является кровоизлияние в стекловидное тело, которое приводит к значительному снижению зрения. Исследование DRVS (Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study) было посвящено оценке эффективности ранней витрэктомии при гемофтальме у пациентов с пролиферативной ДР. Было показано, что такое вмешательство повышает шансы на улучшение зрения на 15%.

Согласно протоколу лечения ДР, утвержденному МЗ Украины, показаниями к витрэктомии являются:

– плотное кровоизлияние в стекловидное тело, приводящее к снижению зрения, особенно в случае его существования в течение нескольких месяцев;

– тракционное отслоение сетчатки, которое распространяется на макулу;

– эпиретинальные мембраны макулы либо недавнее смещение макулы;

– значительная неоваскуляризация сетчатки и фиброзная пролиферация, не поддающиеся лечению с помощью лазерной фотокоагуляции;

– вторичная неоваскулярная глаукома.

Одним из относительно новых методов лечения ДР, появившимся несколько лет назад, является применение препаратов, блокирующих фактор роста сосудистого эндотелия (анти-VEGF терапия). Эти лекарственные средства вводятся интраретинально и показаны сегодня при макулярном отеке, сопровождающем ДР. Наиболее целесообразно применение данного метода в комбинации с лазерной коагуляцией сетчатки.

Все описанные выше методы показаны и эффективны преимущественно на более поздних стадиях заболевания – при тяжелой препролиферативной и пролиферативной ДР, макулярном отеке. С учетом деструктивного характера лазерной коагуляции и витрэктомии эти методы можно назвать «хирургией отчаяния». В то же время специальных методов лечения ДР на ранних стадиях с целью предупреждения ее дальнейшего прогрессирования до недавнего времени практически не было. Ситуация изменилась после получения результатов исследований FIELD и ACCORD-EYE, показавших способность фенофибрата замедлять прогрессирование ДР.

В международном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) приняли участие 9795 пациентов с СД 2 типа в возрасте от 50 до 75 лет. Участников исследования рандомизировали для получения фенофибрата 200 мг/сут или плацебо. Применение фенофибрата по сравнению с приемом плацебо обеспечило снижение потребности в лазерной коагуляции на 31% при макулопатии и на 30% при пролиферативной ДР. Количество сеансов лазерной коагуляции в группе фенофибрата сократилось на 37%. Кроме того, в группе фенофибрата отмечено сокращение на 79% прогрессирования ДР у больных с наличием этого диабетического осложнения на момент включения в исследование.

В другом масштабном международном многоцентровом исследовании ACCORD-EYE с участием 1593 пациентов с СД 2 типа была подтверждена эффективность фенофибрата в снижении риска прогрессирования ДР. В основной группе участники получали комбинированную терапию фенофибратом 160 мг и симвастатином, в контрольной – симвастатином и плацебо. В группе фенофибрата было отмечено снижение риска прогрессирования ДР на 57%.

Сегодня ДР у пациентов с СД 2 типа является официально зарегистрированным показанием для назначения оригинального фенофибрата.

Изучение механизмов ретинопротекторного действия фенофибрата продолжается, однако тот факт, что его эффективность не зависит от динамики показателей липидного профиля, сегодня позволяет говорить о липидассоциированных и не связанных с липидами механизмах (рис.).

Основным липидассоциированным механизмом является повышение активности аполипопротеина А1. Это обеспечивает усиление интраретинального обратного транспорта холестерина, снижает его накопление в сетчатке и предотвращает обусловленные им токсические эффекты. Например, за счет этого механизма действия фенофибрат подавляет формирование так называемых «пенистых» клеток, которые продуцируют атерогенные цитокины и факторы роста. Также фенофибрат приводит к снижению экспрессии липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 и других провоспалительных цитокинов, что обеспечивает противовоспалительные свойства препарата.

Не связанные с липидами механизмы действия фенофибрата при ДР обусловлены преимущественно активацией PPAR-рецепторов. С помощью этого механизма снижается экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), подавляется опосредованная им пролиферация эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток ретинальных сосудов и в итоге замедляется неоангиогенез. Кроме того, фенофибрат угнетает апоптоз пигментного эпителия сетчатки и эндотелиоцитов. Такие механизмы действия, как снижение продукции фибрина и тромбообразования, а также уменьшение вазоспазма и проницаемости сосудов посредством угнетения выработки эндотелина-1, способствуют улучшению микроциркуляции в ретинальных сосудах и уменьшению отека сетчатки. Снижение экспрессии редуцированной формы никотинамид-динуклеотид-фосфат-оксидазы, генерирующей супероксид, и повышение активности супероксид-дисмутазы на фоне применения фенофибрата обеспечивают его антиоксидантный эффект.

Таким образом, сегодня можно говорить о многофакторном механизме ретинопротекторного действия фенофибрата, который оказывает влияние на все основные звенья патогенеза ДР, включая оксидантный стресс, воспаление, апоптоз, дегенерацию сосудов, нарушение проницаемости сосудистой стенки, неоангиогенез.

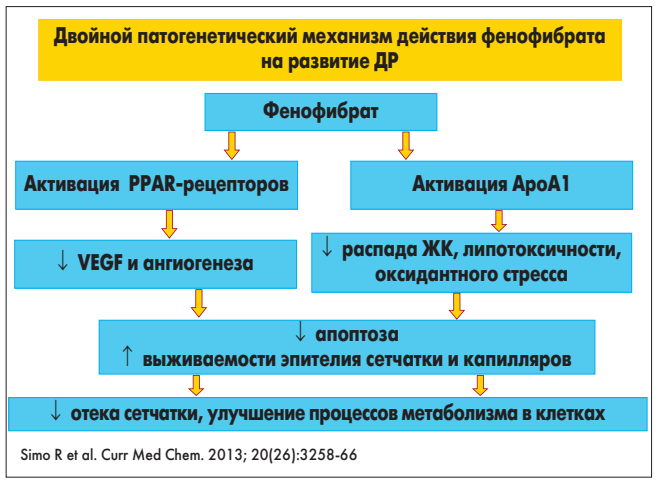
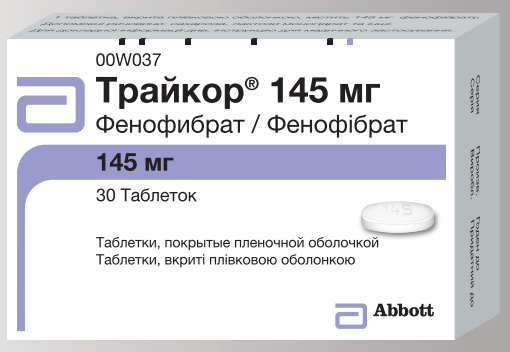


Рис. Механизм ретинопротекторного действия фенофибрата

Выступления ведущих специалистов убедили участников конференции в высокой актуальности проблемы ДР. Было показано, что контроль гликемии, АД и липидного профиля крови являются важными условиями профилактики ДР, однако не позволяют предотвратить развитие этого заболевания. Эффективными методами предупреждения слепоты у пациентов с ДР на более поздних стадиях являются лазерная фотокоагуляция (панретинальная и фокальная) и витрэктомия в случае гемофтальма. Длительное время потребность в эффективных методах лечения ДР на ранних стадиях оставалась нереализованной. Ситуация изменилась с получением результатов масштабных контролируемых клинических исследований FIELD и ACCORD-EYE, показавших способность оригинального фенофибрата замедлять прогрессирование ДР и снижать потребность в лазерной коагуляции.

Current Medicinal Chemistry, 2013, Vol. 20, No. 1

Подготовила ***Наталья Мищенко***

Трайкор®
Фенофибрат
ДОКАЗАННО УМЕНЬШАЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ПРИ СД 2 ТИПА[1, 2, 3]
1 таблетка 1 раз в сутки[1]


Краткая информация о препарате ТРАЙКОР®

Регистрационное удостоверение: UA/7921/01/01. **Состав.** 1 таблетка содержит 145 мг фенофибрата. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа. Гиполипидемические средства. Препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. **Код АТС.** С10А В05. **Показания.** Трайкор® показан как дополнение к диете и другим немедикаментозным методам лечения (напр., физическим упражнениям, снижению массы тела) при таких состояниях: тяжелая гипертриглицеридемия, в том числе с низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП); смешанная гиперлипидемия в случаях, когда применение статинов противопоказано или есть непереносимость статинов; смешанная гиперлипидемия у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в дополнение к терапии статинами, когда уровень триглицеридов и ХС ЛПВП адекватно не контролируется. Диабетическая ретинопатия: Трайкор® показан для уменьшения прогрессирования диабетической ретинопатии у пациентов с СД 2 типа и существующей диабетической ретинопатией. **Противопоказания.** Печеночная недостаточность (включая билиарный цирроз печени и невыясненные персистирующие нарушения функции печени); установленное заболевание желчного пузыря; тяжелые хронические заболевания почек; хронический или острый панкреатит, кроме случаев острого панкреатита, вызванного тяжелой гипертриглицеридемией; установленная фотоаллергия или фототоксические реакции во время лечения фибратами или кетопрофеном; гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу; аллергия на арахис, арахисовое масло или соевый лецитин, или подобные продукты в связи с возможным риском развития реакций гиперчувствительности. **Способ применения и дозы.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, можно принимать в любое время в течение суток независимо от приема еды; таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды. Эффективность лечения гиперлипидемии необходимо контролировать путем определения уровня липидов в сыворотке крови (напр., через 3 мес.). Рекомендованная доза для взрослых – 1 таблетка 1 раз в сутки. Если пациенту необходимо применять фенофибрат по двум показаниям (гиперлипидемия и диабетическая ретинопатия), следует принимать только одну таблетку в сутки. Пациентам пожилого возраста рекомендуется обычная доза для взрослых. Пациентам с почечной недостаточностью необходимо снизить дозу. Фенофибрат не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями почек, с нарушениями функции печени. **Побочные реакции.** Наиболее часто определялись нежелательные реакции во время терапии фенофибратом – это нарушения пищеварения, нарушения со стороны желудка или кишечника. Часто: признаки и симптомы со стороны органов пищеварения (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм), повышение уровня трансаминаз. Полный перечень побочных реакций см. в инструкции по медицинскому применению препарата. **Особенности применения.** Перед началом терапии фенофибратом необходимо провести необходимое лечение соответствующих состояний, которые могут быть причиной вторичной гиперхолестеринемии. Рекомендуется проверять уровни трансаминаз каждые 3 мес. в течение первых 12 мес. терапии и периодически в дальнейшем. Если уровни АЛТ и АСТ более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы (ВГН), лечение прекратить. Пациентам с факторами риска развития миопатии и/или рабдомиолиза может угрожать повышенный риск развития рабдомиолиза. У таких пациентов следует тщательно оценить пользу и риск лечения фенофибратом. Токсическое влияние на мышцы следует заподозрить у пациентов с диффузной миалгией, миозитом, мышечными судорогами и слабостью и/или повышением уровня КФК (в 5 раз выше ВГН). В таких случаях применение фенофибрата следует прекратить. Одновременное применение фенофибрата с ингибитором ГМК-КоА редуктазы может быть резервной терапией у пациентов с тяжелой комбинированной дислипидемией и высоким сердечно-сосудистым риском без любого анамнеза заболеваний мышц и при условии тщательного мониторирования токсического влияния на мышцы. Если уровень креатинина повышается более чем на 50% от ВГН, лечение фенофибратом следует прекратить. Рекомендуется проверять уровень креатинина в течение 3 месяцев после начала лечения и периодически в дальнейшем. Пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями как непереносимость галактозы, фруктозы, недостаточность лактазы, сахарозы-изомальтазы, или мальабсорбция глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.** Фенофибрат усиливает действие пероральных антикоагулянтов и может повышать риск кровотечения. Рекомендуется уменьшить дозу антикоагулянтов приблизительно на 1/3 в начале лечения и в дальнейшем постепенно ее корректировать относительно МНО (международного нормализованного отношения). Необходимо контролировать функцию почек у пациентов, принимающих одновременно фенофибрат и циклоспорин, и прекратить прием фенофибрата в случае серьезного изменения лабораторных показателей. Фенофибрат следует с осторожностью применять в комбинированной терапии с ингибиторами ГМК-КоА редуктазы и тщательно наблюдать за пациентом на предмет признаков токсического влияния на мышцы. Фенофибрат и фенофиброевая кислота не являются ингибиторами изоформ цитохрома Р450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 или CYP1A2), в терапевтических концентрациях являются слабыми ингибиторами CYP2C19 и CYP2A6, слабыми или умеренными ингибиторами CYP2C9. См. полную инструкцию по медицинскому применению. **Категория отпуска.** По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация предназначена для специалистов и распространения на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике, размещения в специализированных медицинских изданиях. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в Представительство «Эббот Лабораториз ГмбХ» в Украине по телефону + 380 44 496 60 80 круглосуточно.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Трайкор®.
2. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group et al. N Engl J Med. 2010;363(3):233-44.
3. Keech AC et al. Lancet. 2007;370(9600):1687-97.

СД – сахарный диабет

За дополнительной информацией обращайтесь
в Представительство «Эббот Лабораториз ГмбХ» в Украине:
01032, г. Киев, ул. Жилянская, 110.
Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +38 044 498 60 81.

Abbott
A Promise for Life

PR-UA-TRI-02(03/14)

УСПОКОЙТЕ КАСКАД КОРТИЗОЛОВОЙ ДЕСТРУКЦИИ

Сигнифор (пасиреотид) -
одобрен для терапии болезни Кушинга[1-2]

Сигнифор
пасиреотид

- **СИГНИФОР ОБЕСПЕЧИВАЕТ ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА*[1-2];**
- **ДОКАЗАННАЯ НОРМАЛИЗАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ВЕСА И ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ, СВЯЗАННЫЕ СО СНИЖЕНИЕМ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА[1-2];**
- **ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ СИГНИФОРА СООТВЕТСТВУЕТ АНАЛОГАМ СОМАТОСТАТИНА, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ СТЕПЕНИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ[1-2].**

* Свободный кортизол в моче

263913/SOM/A3/06.14/20000

NOVARTIS
ONCOLOGY

Информация для специалистов сферы здравоохранения. Данная информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющими доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной информацией по назначению препарата. **Сигнифор. Форма выпуска:** Раствор для инъекций в ампулах по 1 мл по 0.3.0,6 и 0,9 мг пасиреотида. **Показания к применению:** Лечение взрослых пациентов с болезнью Кушинга, у которых хирургическое вмешательство не является оптимальным или было неудачным. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу, к лактозе или к любому из вспомогательных веществ. Тяжелые нарушения функции печени (класс С поЧайлд-Пью). **Побочные реакции:** Очень часто: диарея, тошнота, боль в животе, холелитиаз, реакции в месте инъекции, гипергликемия, сахарный диабет, утомляемость, повышение уровня гликозилировэнного гемоглобина. **Регистрация:** РС UA/12937/01/01 -03 от 24.05.2013. Отпускается по рецепту врача Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата.

Представительство «НовартисФармаСервисез АГ» в Украине: 02098, г. Киев, ул. Березняковская, 29, тел.: + 380 (44) 490-53-38, факс: + 380 (44) 490-53-39.

Литература: 1. Інструкція для медичного эастосування препарату Сигнифор. 2. Colao A, PetersennS. Newell-Рисе J, etal. A 12-month phase 3 study ol pasireoude in Cushing's disease. N Engl J Med. 2012:366(10):914-924.

А.Н. Кваченюк, д.м.н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Современные подходы к лечению болезни Иценко-Кушинга

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) до недавнего времени считалась практически неизлечимой, обусловливая тяжелую инвалидность и даже смерть. Основную опасность представляет гиперпродукция гормонов, которая в короткие сроки приводит к значительным нарушениям гомеостаза. Продолжительность жизни при БИК без лечения составляет 3-10 лет. До 50% больных умирают в первые 5 лет. Следует подчеркнуть, что болезнь чаще развивается в возрасте 20-40 лет.

А.Н. Кваченюк

Для лечения БИК, учитывая многоступенчатый характер ее патогенеза, применяются различные варианты дистанционной лучевой терапии (ЛТ) на гипоталамо-гипофизарную область, оперативные вмешательства на гипофизе и надпочечниках, ингибиторы гипофизарной и адренокортикальной функции, а также их различные комбинации. В настоящее время нет единого метода лечения БИК, который приводил бы к практически полному выздоровлению или к длительной ремиссии у всех больных и при этом не сопровождался бы значительным риском для здоровья, а иногда и жизни. В связи с этим оправданным является поиск безопасного и эффективного метода лечения с минимальным риском осложнений и высоким уровнем реабилитации.

Дистанционная ЛТ

Одним из самых старых методов воздействия на гипоталамо-гипофизарную область является ЛТ. В 1932 году H. Cushing описал серию больных с гипофизарным базедофилизмом, один из которых был пролечен с использованием ЛТ. Со времени применения ЛТ для лечения БИК претерпела значительную эволюцию от обычной дистанционной рентгенотерапии до использования протонного пучка. Однако все методы ЛТ в определенной степени имеют сходные результаты, осложнения, показания. Метод в суммарном исчислении эффективен у 80% детей и у 15-31% взрослых. Несколько повышается эффективность ЛТ при сочетании ее с медикаментозной стероидолитической терапией – до 40%.

Исчерпывающий анализ сравнительной оценки эффективности лечения БИК ЛТ в зависимости от тяжести и длительности заболевания представлен Е.И. Маровой с соавт., которые на большом количестве наблюдений (270 больных) показали, что рентгенотерапия может быть эффективной при легкой и средней тяжести заболевания с длительностью до 5 лет. По их данным, выздоровление или длительная ремиссия зарегистрированы у 1-85,2% больных. Наибольшее число выздоровлений и ремиссий (72,7%) отмечено у лиц с продолжительностью заболевания до 5 лет. В зависимости от тяжести заболевания установлено, что при легкой форме выздоровление отмечено у 30,8%, длительные ремиссии – у 69,2% больных. При средней степени тяжести заболевания выздоровление и ремиссия наблюдаются у 18,9 и 35,2% пациентов соответственно. При тяжелой форме заболевания ремиссии и выздоровление отмечены суммарно только у 14,3% больных. Е.И. Марова с соавт. указывают на более благоприятный эффект комбинированного метода лечения БИК в виде односторонней адреналэктомии с последующей ЛТ межуточно-гипофизарной области.

Относительно показаний к ЛТ при БИК некоторые авторы высказывают мнение о нецелесообразности применения этого метода лечения у больных с тяжелой формой БИК. Показаниями для ЛТ при БИК могут быть начальные или стертые медленно текущие формы заболевания, легкие и средние формы давностью до 2-3 лет, рецидивы болезни после вмешательств на надпочечниках. Безусловно, показана ЛТ при наличии аденомы гипофиза (АГ) с клиникой БИК.

Таким образом, ЛТ как монотерапия оказывает постоянный или временный эффект практически у половины больных БИК и значительно более эффективна при комбинации с методами периферического угнетения функции надпочечников.

ЛТ сопровождается риском развития гипофизарной дисфункции даже через 10 и более лет после лучевого воздействия, что особенно отрицательно сказывается у детей и подростков. Отмечаются также такие осложнения, как лучевое повреждение зрительных нервов и chiasma opticus, парезы глазодвигательных нервов, повреждение сосудистой системы и возникновение опухолей головного мозга (остеосаркома, фибросаркома, менингиома), ранние и поздние некрозы мозговой ткани, миелиты. Примерно у 20% больных развивается гипокортицизм, гипотиреоз, гипогонадизм. Aron et al. обнаружили гипопитуитаризм у 10% облученных больных. J.F. Bonneville фиксировал утрату репродуктивной функции и пангипопитуитаризм в 15% случаев. В связи с высоким риском осложнений ЛТ считается противопоказанной при больших размерах и экстраселлярном распространении АГ.

Однако при одномесячном применении ЛТ в дозах, не превышающих 4000-5000 рад, осложнения относительно редки. ЛТ рекомендуется больным после тотальной адреналэктомии (ТА) во избежание риска развития синдрома Нельсона, при быстром росте АГ после ТА, при неоперабельных АГ.

В настоящее время в клинической практике для лечения БИК применяются различные виды ЛТ – дистанционная телегаммaтерапия, внедрение в гипофиз радионуклидов. В последние годы появилась возможность использования пучков тяжелых заряженных частиц высоких энергий, в частности протонов, для лечения БИК. Это наиболее щадящий и вместе с тем эффективный метод дистанционного лучевого воздействия на гипофиз. Основными преимуществами этого вида ЛТ является благоприятное дозовое распределение, позволяющее достичь максимального терапевтического эффекта при значительном снижении лучевой нагрузки на окружающие ткани, избежать общих лучевых реакций, сократить время лучевого лечения до однократного облучения.

Согласно исследованиям Л.Е. Кирпатовской протонотерапия является эффективным методом лечения БИК. Клиническая ремиссия наблюдалась у 15 из 16 больных (92%) с легкой формой и у 21 из 24 (89%) – со средней формой тяжести течения БИК. В остальных случаях отмечалось клиническое улучшение течения заболевания. Для определения показаний к облучению гипофиза протонным пучком большое значение имеют величина и структура турецкого седла, толщина, двуконтурность и распространенность изменений его стенок.

Оптимальными дозами одномоментного протонного облучения гипофиза при лечении БИК являются 8000-9000 рад (80-90 Гр). Действие протонного пучка на гипофиз проявляется постепенно. Через 6-8 месяцев у большинства больных отмечалось развитие клинического улучшения или полной ремиссии заболевания. Крайний срок наступления ремиссии – 1,5-2 года. У больных со средней степенью БИК протонотерапия гипофиза в комбинации с односторонней адреналэктомией сокращала сроки наступления ремиссии и приводила к выздоровлению во всех наблюдаемых случаях. Одномоментное стереотаксическое облучение гипофиза узким протонным пучком в дозах 4000-11 000 рад (40-110 Гр) при сроках наблюдения до 3 лет не сопровождалось местными и общими лучевыми реакциями, явлениями гипопитуитаризма.

Таким образом, ЛТ остается одним из распространенных современных методов лечения БИК. К недостаткам ее следует отнести сравнительно ограниченные показания (легкую и среднюю степени тяжести болезни), необходимость применения больших доз облучения, приводящих нередко к побочным эффектам. Следует отметить, что лучевое воздействие направлено на пусковое звено болезни – гипоталамо-гипофизарную область, в то время как при развернутой картине болезни пусковые механизмы могут отступить на второй план, уступив место выраженной автономной гиперфункции гиперплазированных надпочечников. Отсюда обосновано стремление к поискам методов комбинированного лечения, направленных на несколько ведущих патогенетических звеньев.

Оперативные вмешательства на гипофизе и надпочечных железах

Достаточно широкое распространение получил метод лечения БИК путем селективного удаления микро- или макроаденом гипофиза, которые обнаруживаются у 60-76% подобных больных. У больных с точно установленными микроаденомами гипофиза после транссфеноидальной аденомэктомии (ТСА) ожидаемый лечебный эффект составляет приблизительно 80%. Однако эти данные высокой эффективности ТСА относятся к ранним срокам реабилитации, до 2-3 лет после операции. Наблюдений продолжительностью более 5 лет в литературе описано немного. По данным T.J. Mampalam et al., послеоперационная ремиссия достигается у 86% больных с микроаденомами, 62% – с макроаденомами и 59% – без АГ. В случае экстраселлярного роста АГ эффективность составляет 46%. Средняя суммарная эффективность метода равняется 75%.

Если опухоль невидима после тщательных исследований, многие авторы выполняют тотальную гипофизэктомию или гемигипофизэктомию. Перед гемигипофизэктомией предварительно изучают уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови из пещеристых синусов для выбора стороны резекции. Однако успех подобных операций составляет 25%. При этом возможно развитие надпочечниковой недостаточности, расстройства гипоталамо-гипофизарной координации, психические нарушения, временный парез черепно-мозговых нервов.

Минимальный срок реабилитации после ТСА – до 18 месяцев. По самым оптимистичным данным, осложнения после удалений АГ отмечаются не реже чем в 8% случаев: 2% – несахарный диабет, 3% – лимфорея или менингиты (в том числе пневмококковые) и 3% – синуситы, которые особенно часто отмечаются при удалении АКТГ-продуцирующих АГ. По данным M.A. Magiakou, один или несколько видов эндокринной

Продолжение на стр. 18.

А.Н. Кваченюк, д.м.н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Современные подходы к лечению болезни Иценко-Кушинга

Продолжение. Начало на стр. 17.

недостаточности наступают в 19% случаев. Периоперационная смертность составляет 1-2%. Уровень смертности в 2% и серьезных осложнений в 14,5% S.W.J. Lamberts et al. считают совсем не низкими. Частые кровотечения (8%) из твердомозговых синусов, имбибиция кровью ткани гипофиза турецкого седла являются наиболее существенными причинами неадекватной визуализации АГ и нерадикальности операций.

В случае нерадикальной операции ремиссия наступает лишь в 31% случаев. Z. Ram et al. изучали результаты повторных операций на гипофизе при рецидивах БИК. Несмотря на достижение ремиссии у 71% больных, результаты их нельзя было назвать удовлетворительными, поскольку послеоперационный гипопитуитаризм, требующий заместительной терапии тиреоидными, гонадальными гормонами, вазопрессином, достигал 41%. В связи с этим многие хирурги в последнее время стараются не предпринимать попыток реопераций на гипофизе.

У опытных нейрохирургов, специализирующихся на лечении БИК, эффективность операций на гипофизе достигает 80-90% при наличии микроаденом до 10 мм, и до 50% – при макроаденомах. Худшими оказываются результаты при распространении макроаденомы за пределы турецкого седла, особенно в сторону кавернозных синусов. В менее квалифицированных руках уровень эффективности падает до нуля. Макроаденомы гипофиза с инвазией в кавернозный синус представляют в настоящее время большую проблему оперативной хирургии в связи с низкой эффективностью операций и высоким уровнем осложнений. Однако, по мнению K.J. Momose, бесспорные АГ обнаруживаются в 13% случаев при первом клиническом обследовании больного и еще у 34% – при 1-2-летних наблюдениях, тогда как остальные 53% лиц имеют нормальные размеры гипофиза при диагностике. При этом среди всех выявленных АГ макроаденомы составляют 16%. Согласно данным E.M. Gold при тщательном гистологическом исследовании гипофиза на аутопсиях АГ возможно найти у 76% больных.

Другими причинами неудач ТСА может быть трудность визуализации АГ при операции. До 61% повторных операций на гипофизе связаны с тем, что при первичном вмешательстве АГ не была идентифицирована и удалена. Причинами безуспешных операций могут быть также эктопическая локализация АГ или диффузная гиперплазия адренокортикотрофов при отсутствии АГ.

M.C. Leinung показал, что эффективность ТСА у детей значительно ниже, чем у взрослых, и составляет приблизительно 50%. При комбинации с другими методами она возрастает до 84%. У детей в два раза чаще развивается также синдром Нельсона – в 40% случаев. Это может быть следствием большей агрессивности БИК у детей, чем у взрослых.

S.W.J. Lamberts et al. в качестве причин неудач ТСА, помимо эктопических локализаций АГ, выделяют первичную резистентность глюкокортикоидных рецепторов, вторичную автономность надпочечников, недостатки оперативной техники ТСА. Авторы отмечают, что не существует идеального лечения для профилактики рецидивов после ТСА. Реоперации на гипофизе считаются неоправданными из-за высокого риска осложнений. Van Heerden основными причинами неудачи ТСА считает дефекты хирургической техники: неполное удаление микроаденомы (46%), невозможность локализации маленькой микроаденомы (33%), неполное удаление инвазивной макроаденомы (21%). В последнем случае возможно развитие синдрома Нельсона-Саласса.

Оперативным вмешательствам на надпочечниках принадлежит довольно значительная роль в лечении БИК. Этот метод применяется с середины 40-х годов и претерпел эволюцию от односторонней адреналэктомии через субтотальную двустороннюю адреналэктомию до наиболее радикальной – ТА.

Сложившаяся в настоящее время тактика лечения БИК подразумевает использование ТА, когда остальные методы лечения, а также их комбинации оказываются неэффективными. ТА считается единственным выходом в случае АКТГ-независимой двусторонней микро- или макронодулярной гиперплазии надпочечников.

Односторонняя или субтотальная адреналэктомия, как показали многие авторы, в большинстве случаев не является успешной процедурой, если не подкреплена предшествующей или последующей ЛТ.

Обычно после односторонней адреналэктомии наступает временная и частичная ремиссия. Однако спустя разные сроки, обычно через несколько месяцев, заболевание рецидивирует. В настоящее время все авторы против проведения односторонней адреналэктомии как самостоятельного метода. Однако во многих случаях односторонняя адреналэктомия может быть успешно использована в комбинированном лечении: с ЛТ на гипоталамо-гипофизарную область, в комплексе с терапией митотаном и центральными блокаторами.

Двусторонняя субтотальная адреналэктомия была предложена в 40-х годах для радикального лечения БИК. Walters, Wilder et Kepler в 1934 г. первыми произвели двустороннюю субтотальную адреналэктомию с оставлением менее 10% паренхимы надпочечников. Однако вскоре после этого они разочаровались в подобных операциях, так как после них часто развивались послеоперационные рецидивы, а проведение реопераций оказалось более тяжелой и технически сложной процедурой. Sprague et al. подчеркивают, что стойкого излечения больных можно достичь лишь тогда, когда проведением двусторонней субтотальной адреналэктомии будет вызвана недостаточность надпочечников. После двусторонней субтотальной адреналэктомии Sprague et al. отмечали рецидивы в 25% случаев.

В качестве причин, обусловливающих рецидивы при БИК после субтотальной адреналэктомии, можно указать следующие: интенсивность стимуляции надпочечников гипофизом, повышенная чувствительность коры надпочечников к АКТГ, недостаточность объема резекции надпочечников.

Некоторые авторы считают частоту рецидивов после субтотальной двусторонней адреналэктомии аргументом в пользу проведения тотальной двусторонней адреналэктомии. По мнению сторонников ТА, вызывающий гиперплазию коры надпочечников процесс продолжает действовать и после субтотальной адреналэктомии, являясь стимулом выделения в избытке кортикостероидов остатком надпочечниковой ткани. В результате наступает гиперплазия с чрезмерной функцией остатка ткани, что и приводит к развитию рецидива. J. Decourt, R. Sprague (1961) оспаривают успехи двусторонней субтотальной адреналэктомии, которые, по их мнению, могут быть вызваны вероятным наступлением вторичного некроза оставшегося очень небольшого фрагмента надпочечника вследствие плохой васкуляризации. Хорошие результаты они объясняют наступлением эффекта ТА после некроза остатка железы.

В середине 60-70-х гг. методом выбора в лечении БИК окончательно утвердилась тотальная двусторонняя адреналэктомия. Несмотря на главный эффект ТА – быструю ликвидацию гиперкортицизма – уровни осложнений, ближайшей и отдаленной послеоперационной летальности вызывают настороженность и удерживают клиницистов от более широкого использования ТА при лечении БИК. Одними из основных причин послеоперационной летальности являются развитие острой надпочечниковой недостаточности и синдрома Нельсона. Необходимость постоянной коррекции заместительной терапии, сохранение остаточных синдромов (сахарный диабет, гипотония, остеопороз, сердечно-сосудистые нарушения, психические расстройства) вызывают стойкую инвалидизацию больного.

Само оперативное вмешательство (адреналэктомия) относится к технически сложным для хирурга и тяжелым для больных. Трансабдоминальная адреналэктомия, равно как и другие виды традиционных адреналэктомий, сопровождается значительной операционной травмой. Железа должна быть удалена en bloc, и хирург должен быть уверен, что хрупкая капсула надпочечника не повреждена и клетки надпочечника не распространены локально, что может вызвать рецидив гиперкортицизма.

По данным D.R. McCance, у 20% взрослых и 50% детей после ТА без проведения ЛТ наблюдали развитие синдрома Нельсона. M. Weinstein отмечает частоту развития синдрома Нельсона в 78% случаев. Интересны данные L. Kemink et al., которые отметили появление синдрома Нельсона у 48% больных БИК после ТА. Причем все случаи синдрома Нельсона были в группе больных до 35 лет. Из них у 30% в период 1,5-13 лет после операции резко прогрессировала АГ. Кроме того, исследованиями L. Kemink установлено, что после ТА в возрасте до 20 лет развитие синдрома Нельсона имеет место в 100% случаев; 20-39 лет – у 34,7%. У больных старше 40 лет не наблюдалось развитие синдрома Нельсона. Таким образом, возраст на момент ТА является очень важным фактором риска развития синдрома Нельсона, и клиницист должен стараться достичь ремиссии БИК у больного в возрасте до 35 лет всеми средствами без проведения ТА.

Ликвидация гиперкортицизма после тотальной билатеральной адреналэктомии наблюдается у 89% больных. Периоперационная летальность достигает 5%. Персистирующий гиперкортицизм имеет место у 6% больных. Периоперационная летальность была вызвана такими осложнениями, как геморрагия, инфекция, тромбоэмболия и мультиорганная недостаточность. Пятилетняя послеоперационная выживаемость составляла 76-79%. В отличие от результатов лечения аденом надпочечников, выживаемость после ТА при БИК значительно ниже. Послеоперационная смертность вызвана в 55% кардиоваскулярными осложнениями, в 20% – синдромом Нельсона, в 4% – развитием острой надпочечниковой недостаточности. В детском возрасте синдром Нельсона, как причина летальности в отдаленном периоде, наблюдался в 40% случаев.

Уровни периоперационных осложнений и летальности зависят от предоперационной подготовки, оперативной техники, послеоперационного ведения и составляют от 54% осложнений и 12% летальности у Sprague et al. и Barnnett et al., до 6% осложнений и 0% летальности у Jenkins et al. и Prinz et al. Большинство современных авторов отмечают летальность на уровне 2,6-3,6% ТА с показателями осложнений и летальности в 6-12% считается в настоящее время мало приемлемым методом и может выполняться лишь по жизненным показаниям. Однако по мере улучшения анестезиологического и хирургического обеспечения с адекватным периоперационным кортикостероидным прикрытием летальность уменьшилась. В последние годы, по данным ряда авторов, не отмечаются случаи смерти, непосредственно связанные с операцией ТА.

Несмотря на улучшение техники адреналэктомий, последние продолжают оставаться инвалидизирующими операциями и должны быть использованы при неэффективности более щадящих методик. Вынужденное проведение данной операции должно обязательно сочетаться с методами, уменьшающими риск развития тяжелых осложнений в послеоперационном периоде. Jenkins et al. на больших группах больных показали, что при комбинации ТА и профилактической ЛТ синдром Нельсона возникает в 5% случаев, тогда как без ЛТ – в 28%. Авторы считают, что риск гипофункции гипофиза после профилактической ЛТ незначительный. Кроме того, в некоторых тяжелых случаях БИК оправдано как можно более раннее проведение ТА, а комбинация с ЛТ делает отдаленные результаты более оптимистичными. D. O'Riordain et al. отмечают, что даже при самых удачных ТА пациенты имеют множество субъективных жалоб и требуют чрезвычайно длительной физической и психологической реабилитации.

ТСА – высокоэффективный метод лечения БИК в случаях микроаденом гипофиза. При макроаденомах или без выявленной АГ (диффузная гиперплазия) операции на гипофизе не оправданы как монотерапия и опасны в отношении развития осложнений. В то же

время ТА приводит к быстрой ликвидации гиперкортицизма, однако вследствие развития ряда послеоперационных патологических состояний, которые могут быть причиной смерти и глубокой инвалидизации, не может считаться методом выбора при лечении БИК. Сочетание тотальной передней гипофизэктомии с ТА – чрезвычайно эффективный метод лечения БИК, но неоправданный в связи с крайне высоким уровнем пери- и постоперационной летальности. Поэтому последнее сочетание может использоваться лишь в исключительных случаях по жизненным показаниям, когда применение комбинаций других менее травматичных методов абсолютно неэффективно.

Медикаментозная терапия и комбинированные методы лечения

В настоящее время для лечения БИК широко используют разнообразные лекарственные средства. Все они могут быть разделены на три группы в зависимости от точки приложения к механизму патогенеза БИК: 1) средства, воздействующие на центральные звенья; 2) средства периферического действия, вызывающие статическое и литическое влияние на кору надпочечных желез; 3) средства, блокирующие периферические рецепторы кортизола.

Медикаментозные средства, такие как ципрогептадин, бромкриптин, хинаголид, каберголин (агонисты дофамина), уменьшают гипофизарную секрецию АКТГ. Эффективность подобной терапии наблюдалась лишь у незначительной части больных. В исследованиях Tomita et al. при лечении бромкриптином 74 пациентов уровень АКТГ снизился у 35 (52%), но лишь у 13 (18%) более чем на 50% или до нормального уровня. Даже при длительном применении бромкриптина, последний способен понижать уровень АКТГ лишь у «случайных» больных БИК. Аналогичная картина наблюдалась и при синдроме Нельсона. Типичные побочные эффекты бромкриптина – тошнота, сухость во рту, заложенность носа, ортостатическая гипотензия. Таким образом, лишь у небольшого процента больных есть ответ на лечение центральными блокаторами. C. Invitti на основании 3-месячного инъекционного назначения бромкриптина доказал, что этот препарат не эффективен как монотерапия для коррекции гиперкортицизма. Однако он восстанавливает менструацию у пациенток с БИК со вторичной аменореей. M. Murayama считает полезным дополнительное назначение резерпина для смягчения гипофизарных нарушений у больных БИК. O. Casper et al. отмечают пользу применения ципрогептадина в комплексном лечении БИК, у которых не была выявлена АГ. У больных с АГ терапия ципрогептадином оказалась полностью неэффективной. Из побочных эффектов ципрогептадина известны сонливость, гиперфагия, увеличение веса. Отмечены случаи развития острой надпочечниковой недостаточности. Таким образом, медикаментозная терапия БИК агонистами дофамина как монотерапия мало оправданна вследствие низкой эффективности и нередких побочных эффектов. Подобная терапия многими авторами рекомендуется лишь как дополнительная в комбинации с хирургическими и лучевыми методами лечения.

Митотан – адренокортиколитический препарат, который многие авторы рекомендуют использовать для «медикаментозной адреналэктомии» как самостоятельное средство или в сочетании с ТСА, ЛТ, односторонней адреналэктомией. По данным J.W. Miller et al., 85% больных, леченных комбинацией ЛТ и метирапона, достигли клинической и гормональной ремиссии. Misbin et al. отмечают полный клинический ответ на прием аминоглютетимида у 46% больных. Комбинация аминоглютетимида и ЛТ приводила к длительной ремиссии в 80% случаев. И.В. Комиссаренко и соавт. (1977) был разработан метод комбинированного лечения БИК с использованием комбинации односторонней адреналэктомии и митотантерапии.

При использовании митотана необходимо всегда определять как эффективную, так и толерантную дозы. Наиболее частые осложнения – это тошнота (72%), рвота, анорексия, сыпь, диарея, атаксия (45%), гинекомастия, артралгия, лейкопения, уменьшение времени свертываемости. Известно, что эффективность терапии митотаном в определенной степени зависит от индивидуальной реактивности больного, исходного морфологического и функционального состояния коры надпочечников. Медикаментозное лечение приводит к медленной ликвидации признаков гиперкортицизма. Для достижения стойкого клинического эффекта митотан применяется длительно, курсовое лечение повторяют многократно. При развитии резистентности к препарату показано хирургическое лечение.

S.W.J. Lamberts et al. отмечают, что как пред-, так и послеоперационная терапия кетоконазолом при ТСА значительно улучшают исход. Эффективность ограничена частыми дозозависимыми побочными эффектами препарата. Кетоконазол нормализует уровень кортикостероидов у 84% больных, но он способен вызвать существенное длительное улучшение лишь в 11% случаев. Наиболее часто встречающиеся осложнения – это увеличение печеночных трансаминаз, гастроинтестинальные расстройства, гинекомастия.

Ингибиторы функции коры надпочечников являются ограниченно эффективными средствами лечения БИК. Комбинация их с ЛТ ведет к длительной ремиссии после прекращения приема митотана в 47-73%. Разработанные схемы комбинации митотана с односторонней адреналэктомией помогают достигать длительной ремиссии у 74% больных БИК.

При лечении БИК медикаментозная терапия не противопоставляется хирургическим и лучевым методам лечения. Она абсолютно показана тем больным (более 20%), у которых после транссфеноидальной эксплорации не была выявлена АГ или при неудовлетворительных результатах ТСА. В этих случаях увеличивается возможность ремиссии при сохраненной функции аденогипофиза. Длительный прием ингибиторов стероидогенеза в сочетании с ЛТ для таких больных рекомендуется большинством авторов. Наряду с доказанной эффективностью применения стероидолитических препаратов, необходимость при монотерапии длительных и многокурсовых назначений для поддержания ремиссии наряду с нередкими побочными эффектами вынуждает ограничить сферу применения ингибиторов стероидогенеза. Комбинация их с хирургическими или лучевыми методами лечения позволяет значительно уменьшить общую и курсовую дозы препаратов, а также значительно повысить эффективность лечения по сравнению с немедикаментозными методами подавления эндогенного гиперкортицизма.

Реальная революция в медикаментозном лечении БИК началась с открытия аналогов соматостатина (октреотид, лантреотид, пасиреотид). Соматостатин ингибирует секрецию СТГ, ТТГ, АКТГ, ПРЛ, ФСГ, ТРГ, КРГ; уменьшает секрецию гормонов поджелудочной железы (инсулин, глюкагон); снижает секрецию клеток APUD-системы, такие как гастрин, секретин, ВИП и другие; замедляет экзокринную секрецию ЖКТ, моторику кишечника, абсорбцию некоторых питательных веществ, снижает уровень висцерального кровотока; имеет антипролиферативное действие на некоторые типы клеток.

Соматостатин был открыт в 1972 году как гипоталамический фактор, ингибирующий секрецию СТГ. В 1979 был осуществлен синтез 8-аминокислотного аналога, названного октреотидом. В 1984 произведено внедрение в клиническую практику октреотида. В 1991 г. была присуждена премия Галена (аналог Нобелевской премии в области фармакологии). А в 1994 году создан препарат октреотид-депо (Сандостатин LAR).

Для патогенетического медикаментозного лечения БИК в настоящее время наиболее оправданным является назначение аналога соматостатина – пасиреотид. Пасиреотид как аналог соматостатина воздействует на различные рецепторы, но аффинность по отношению к sst1, sst3 и sst5 в 30,5 и 39 раз выше, чем у октреотида. Аффинность пасиреотида в отношении sst2 такая же, как у октреотида. В АКТГ-продуцирующих АГ преимущественно преобладает экспрессия sst5. Также имеет место экспрессия sst1, sst2 и sst3. Именно поэтому широкий профиль связывания означает возможность применения пасиреотида в качестве эффективного метода лечения БИК.

Пасиреотид (Сигнифор) – первый и единственный патогенетический препарат, зарегистрированный в Украине, для лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга при невозможности проведения или неэффективности хирургического лечения.

По данным Colao A. et al. (2013), пасиреотид достоверно снижал уровень проявлений гиперкортицизма у больных с умеренной или тяжелой степенью. Так пасиреотид нормализовал показатели свободного кортизола в моче (СКМ). У 41% пациентов, получавших препарат в дозе 0,9 мг, и у 34% пациентов, получавших препарат в дозе 0,6 мг, достигнут полный или частичный контроль уровня кортизола к 6-му месяцу терапии. Пасиреотид вызывал быстрое и стойкое снижение уровня свободного кортизола в моче: медиана снижения уровня СКМ к 12-му месяцу составила 67,6% в дозе 0,6 мг и 62,4% в дозе 0,9 мг (Colao A. et al. 2013).

Результаты исследования показали значительное уменьшение клинических проявлений БИК, характеризующееся снижением систолического и диастолического артериального давления, уровня триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, массы тела и улучшением показателей качества жизни пациентов.

Установлено, что так же как и другие аналоги соматостатина, пасиреотид уменьшает объем опухоли, в группе лечения дозой 0,6 мг 2 раза в сутки объем опухоли уменьшился на 9,1%, в группе лечения дозой 0,9 мг 2 раза в сутки – на 43,8%.

Профиль безопасности пасиреотида аналогичен профилю безопасности других препаратов аналогов соматостатина, за исключением выраженности гипергликемии. Наиболее частыми нежелательными явлениями были симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, боль в животе, желчнокаменная болезнь) и сосудистые нарушения (приливы крови к лицу, гипотензия). Большинство этих явлений проходили самопроизвольно без изменения дозы или временного прерывания лечения. Выраженность гипергликемии была выше при наличии сахарного диабета либо факторов, предрасполагающих к его развитию.

У каких пациентов следует рассматривать возможность лекарственной терапии и какое место пасиреотид занимает в комплексном лечении БИК?

Пасиреотид является препаратом выбора:

- в случае неэффективности оперативного вмешательства;
- если аденому не удается визуализировать;
- в случае аденомы, локализация которой неблагоприятна для выполнения оперативного вмешательства;
- при макроаденомах, распространяющихся латерально за пределы турецкого седла;
- при тяжелых сопутствующих заболеваниях, которые делают крайне рискованным проведение нейрохирургической операции.

Однако необходимо всегда помнить, что БИК является в большинстве случаев длительной и инвалидизирующей болезнью и даже в случае успешных результатов лечения у половины больных могут оставаться сниженное качество жизни, избыточный вес, персистирующая гиперлипидемия и нарушенная толерантности к углеводам. Риск остеопоротических переломов сохраняется практически всю жизнь. У ряда больных может сохраняться артериальная гипертензия.

При этом факторами, способствующими сохранению осложнений БИК являются:

- возраст пациента;
- длительность временного периода, в течение которого уровень кортизола был повышенным;
- выраженность и тяжесть проявлений гиперкортицизма;
- сохраняющееся остаточное абдоминальное ожирение;
- резистентность к инсулину;
- проявления атеросклероза.

В настоящее время, ранняя диагностика БИК остается еще проблемой в Украине (задержка диагностики может способствовать увеличению частоты осложнений и росту смертности, по сравнению с общей популяцией). Трансфеноидальная аденомэктомия является методом выбора только при четкой визуализации аденомы.

Применение новых фармакологических средств, тропных к аденомам гипофиза, таких как пасиреотид, является революционным шагом в лечении БИК, так как в отличие от существовавших медикаментозных средств, применявшихся ранее, пасиреотид обладает селективным действием на патогенетические механизмы гиперкортицизма. Пасиреотид в настоящее время является единственным лекарственным препаратом, действующим на причину БИК, позволяющим быстро добиться стойкого контроля уровня кортизола и снизить клинические проявления заболевания.

Здоров'я України

Современные возможности терапии диабетической нейропатии

По итогам XIII Данилевских чтений

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) считается сегодня самым частым и в то же время одним из наиболее серьезных осложнений сахарного диабета (СД). Она может приводить к развитию синдрома диабетической стопы, являющегося в настоящее время основной причиной нетравматической ампутации нижних конечностей, а также существенно снижать качество жизни пациентов из-за болевого синдрома. Поэтому проблеме ДПН традиционно уделяют немало внимания на эндокринологических и междисциплинарных конференциях и конгрессах. Не стала исключением и научно-практическая конференция «XIII Данилевские чтения», которую проводил 13-14 марта ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины».

О механизмах развития, основных методах диагностики и лечения ДПН участникам этой конференции напомнил **член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Борис Никитич Маньковский**.

– Одной из ключевых целей лечения СД является предупреждение развития его хронических осложнений, за счет чего достигается продление жизни больных и повышение ее качества. Наиболее частым осложнением СД является диабетическая нейропатия – обусловленное диабетом поражение нервной системы. Распространенность нейропатии в популяции больных СД варьирует по разным данным от 20 до 60% и во многом зависит от применяемых методов диагностики: при применении современных инструментальных методов частота выявления этого диабетического осложнения значительно возрастает. В целом можно утверждать, что у каждого второго человека с СД имеется нейропатия, причем у половины из них – болевая форма.

Диабетическая нейропатия может поражать все отделы нервной системы (центральная, периферическая и вегетативная нейропатия). В свою очередь, диабетическая периферическая нейропатия может быть генерализованной симметричной, дистальной симметричной или фокальной/мультифокальной (асимметричная нейропатия нижних конечностей, мононейропатия туловища, мононейропатия конечностей и др.).

Наиболее распространенной формой ДПН является дистальная симметричная полинейропатия, на долю которой приходится более половины случаев поражения периферической нервной системы при СД. Клинически она проявляется типичным симптомокомплексом, включающим постепенно нарастающий болевой синдром, онемение, чувство жжения, парестезии, судороги нижних и реже верхних конечностей (преимущественно в дистальных отделах по типу «носков и перчаток»).

В развитии ДПН выделяют ряд стадий: отсутствие симптомов, клинически явная нейропатия (хроническая болевая, острая болевая, безболевая форма с полным/частичным снижением чувствительности), поздние осложнения. Наиболее тяжело пациентом переносится болевая форма нейропатии, однако с точки зрения прогноза самой неблагоприятной считается безболевая форма с полным/частичным снижением чувствительности. В данном случае в связи с отсутствием жалоб со стороны пациента нейропатию длительное время не диагностируют, а утрата защитной функции боли приводит к частому травмированию кожи стоп, быстрому развитию синдрома диабетической стопы и в конечном итоге – к ампутации. Следует отметить, что именно ДПН является ключевой причиной развития синдрома диабетической стопы.

Основанием для установления диагноза ДПН является наличие субъективных симптомов поражения периферических нервов (боль, жжение, онемение, парестезии), неврологический дефицит (нарушения вибрационной, температурной, тактильной чувствительности, рефлексов, мышечная слабость) и нарушение электрофизиологических параметров функции нерва (снижение скорости нервной проводимости). Но при этом важно понимать, то ДПН является диагнозом исключения. Наличие соответствующей клинической картины нейропатии у больного СД еще не дает права поставить диагноз ДПН, если не исключены другие причины поражения нервной системы (например, злоупотребление алкоголем).

Для выбора схемы лечения ДПН важно определить степень ее тяжести, что в рутинной клинической практике осуществляется на основании результатов опроса и осмотра пациента. Так, для ДПН легкой степени характерны жалобы на периодическую боль в ночное время, чувство онемения, парестезии; наблюдается некоторое снижение вибрационной, температурной, тактильной чувствительности, ослабление рефлексов; сон обычно не нарушен. При ДПН средней тяжести отмечаются жалобы на боль в ночное время, чувство онемения, парестезии, повторяющиеся ежедневно; наблюдается выраженное снижение вибрационной, температурной, тактильной чувствительности или выпадение рефлексов; возможно указание на наличие нейропатической язвы в анамнезе. Тяжелая форма характеризуется жалобами на выраженную боль в ногах, чувство онемения, парестезии; имеет место нарушение сна в результате болевого синдрома; отмечается значительное снижение вибрационной, температурной, тактильной чувствительности, снижение рефлексов вплоть до их полного выпадения; могут иметь место язвенно-некротическое поражение стоп, синдром Шарко, неустойчивость при походке вследствие атаксии.

Алгоритм лечения ДПН должен включать следующие пункты:

– контроль уровня гликемии: диета, инсулинотерапия, пероральные сахароснижающие препараты;

– патогенетическое лечение: α-липоевая кислота, препараты тиамина;

– симптоматическая терапия при наличии болевого синдрома: НПВП, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, блокаторы ионных каналов (антиконвульсанты), слабые опиаты, местная терапия (капсаицин); при выраженной болевой форме, резистентной к терапии – сильные опиаты;

– физиотерапия.

Контроль гликемии играет большую роль в профилактике развития хронических осложнений диабета, включая ДПН, в то время как при лечении уже развившейся нейропатии на первый план выходит патогенетическая терапия.

Напомню, что в патогенезе диабетической нейропатии принимают участие многие факторы, однако ключевым считается длительная гипергликемия, которая как раз и запускает каскад патофизиологических биохимических реакций. Как известно, в норме метаболизм глюкозы в клетке осуществляется путем гликолиза через ряд промежуточных продуктов (глюкозо-6-фосфат, фруктозо-6-фосфат, глицеральдегид-3-фосфат). Катализаторами этих реакций служат соответствующие ферменты (альдолаза и глицеральдегидфосфатдегидрогеназа). В условиях гипергликемии вследствие оксидантного стресса и образования большого количества свободных радикалов происходит ингибирование ферментов гликолиза в митохондриях. В таком случае активируются альтернативные пути метаболизма глюкозы: полиоловый, гексозаминовый, протеинкиназы С и неферментных процессов гликозилирования, что приводит к увеличению количества таких веществ, как сорбитол, диацилглицерол и конечных продуктов гликозилирования, нарушающих проведение импульса по нервному волокну. Резервный пентозофосфатный путь утилизации глюкозы у больных СД малоэффективен из-за функциональной недостаточности фермента транскетолазы, обусловленной прежде всего низким содержанием в цитозоле клетки его кофермента – тиамина.

Восстановить активность транскетолазы и повысить эффективность пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы позволяет назначение препаратов тиамина. Еще одним путем повышения эффективности метаболизма глюкозы является уменьшение выраженности оксидантного стресса за счет приема препаратов с антиоксидантными свойствами (препараты α-липоевой кислоты).

Следует подчеркнуть, что назначение тиамина необходимо не только лицам с ДПН, но и всем пациентам с диабетом, поскольку практически у каждого из них выявляют выраженный дефицит этого витамина. Основной причиной данного явления считают снижение реабсорбции тиамина в почечных канальцах. Так, согласно данным P. Thornalley и соавт. (2007) у 76% больных СД наблюдаются исходно низкие уровни тиамина в плазме и от 16 до 24 раз его более высокая почечная экскреция. Дефицит тиамина негативно сказывается на функционировании нервной и сердечно-сосудистой системы, почек и других органов и может приводить к клинически значимым нарушениям.

Нормализация уровня тиамина дает возможность не только предотвратить развитие диабетических осложнений, но и способствует их регрессу. Например, в исследовании N. Rabbani и соавт. (2008) было показано, что применение 300 мг тиамина в течение трех месяцев у пациентов с СД 2 типа снижает экскрецию альбумина с мочой на 41% от исходного, при этом 35% пациентов с микроальбуминурией даже вернулись к нормальным показателям. Таким образом, было показано, что терапия высокими дозами тиамина способствует регрессу диабетической нефропатии у больных СД 2 типа, то есть даже по одной этой причине назначение препаратов тиамина больным СД можно считать абсолютно оправданным.

Но поскольку тиамин является водорастворимым соединением, его всасывание в желудочно-кишечном тракте ограничивается возможностями активного транспорта. Установлено, что при пероральном приеме примерно 90% тиамина разрушаются под действием тиаминаз, а всасывается только 10% от принятой внутрь дозы. Поэтому из-за низкой биодоступности пероральное применение тиамина даже в больших дозах является недостаточно эффективным. Кроме того, водорастворимый тиамин плохо проникает через липофильную мембрану нейронов.

Перечисленных недостатков лишены жирорастворимые производные тиамина, к которым относится бенфотиамин. Среди имеющихся на сегодняшний день производных тиамина только бенфотиамин имеет солидную доказательную базу эффективности, включающую результаты шести двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. В них было показано, что на фоне применения бенфотиамина в дозе 600 мг/сут отмечается положительная динамика симптомов, оцениваемых по шкале неврологической симптоматики, и непосредственное уменьшение выраженности боли.

Раньше бенфотиамин применялся в дозировке 100 мг в комбинации с другими витаминами группы В (препарат Мильгамма®), однако во многих клинических случаях эта доза является недостаточной. На сегодняшний день выпускают также препарат, содержащий 300 мг бенфотиамина, Бенфогамма®. Пациентам с ДПН в зависимости от тяжести процесса мы можем назначать Мильгамму либо Бенфогамму. Так, Мильгамма® показана при впервые выявленном СД с целью профилактики развития осложнений и при легкой степени ДПН (1-2 табл. в сутки). Бенфогамму назначают при средней и тяжелой степени ДПН, при наличии сопутствующих осложнений (синдром диабетической стопы, кардиоваскулярные осложнения) и сердечно-сосудистых событий в анамнезе.

Мильгамма® и Бенфогамма® обеспечивают этиотропное и патогенетическое лечение ДПН, приводя к восстановлению функции периферических нервов, уменьшению вегетативных и трофических расстройств, а также купированию болевого синдрома. Однако уменьшение боли вследствие патогенетической терапии ДПН – процесс не быстрый, поэтому многие пациенты с ДПН нуждаются в быстром купировании болевого синдрома.

На сегодняшний день основными препаратами, назначаемыми с этой целью, являются препараты центрального действия – трициклические антидепрессанты, противосудорожные препараты (габапентин, прегабалин), ингибиторы обратного захвата серотонина.

Применение препарата габапентина (Габагамма®) позволяет быстро купировать болевой синдром у пациентов с ДПН, что препятствует формированию хронического болевого синдрома и улучшает качество жизни пациентов. Габапентин представляет собой жирорастворимую аминокислоту, сходную по своей структуре с одним из основных тормозных медиаторов ЦНС – гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК). Проникая через гематоэнцефалический барьер, габапентин способствует увеличению уровня ГАМК в нейронах ЦНС, блокируя проведение болевых импульсов на уровне спинного мозга. Взаимодействие габапентина с $\alpha_2\delta_2$-кальциевыми каналами приводит к снижению потенциала действия мембран нейронов и блокированию проведения болевых импульсов. Габапентин угнетает синтез глутамата, что снижает глутамат-индуцированную нейротоксичность и предотвращает гибель нейронов.

Однако в ряде случаев назначения любого из перечисленных выше препаратов в монотерапии оказывается недостаточно. Согласно данным контролируемых исследований, каждое из перечисленных лекарственных средств снижает выраженность боли приблизительно на 50% от исходного уровня у 30-40% больных. Таким образом, необходимо своевременно менять препараты при их недостаточной эффективности либо назначать их комбинации.

Также необходимо помнить о том, что нейропатическая боль развивается в результате поражения различных отделов нервной системы, в том числе спинного и головного мозга. Поэтому для эффективного купирования болевого синдрома параллельно с воздействием на патофизиологические механизмы развития боли (Габагамма®) обязательно следует проводить этиотропную/патогенетическую терапию ДПН (Мильгамма®, Бенфогамма®, Тиогамма®).

Конкретная схема лечения ДПН зависит от ее тяжести и наличия болевого синдрома (рис.).

Так, терапия **легкой формы ДПН** включает:

– альфа-липоевую кислоту (Тиогамма®) внутрь по 600 мг 1 раз в сутки натощак на протяжении 2 мес;

– Мильгамму по 1 табл. 1-3 раза в сутки в течение 4-8 нед.

При **ДПН средней степени тяжести** назначают:

– альфа-липоевую кислоту (Тиогамма®) по 600 мг/сут внутривенно капельно в течение 10-15 дней; затем переходят на прием таблетированной формы Тиогаммы по 600-1200 мг 1 раз в сутки натощак 2-4 мес;

– Мильгамму для инъекций по 2 мл внутримышечно 10 дней, затем Бенфогамму по 1 табл. 1 раз в сутки в течение 2-4 мес.

– Габагамму по 900-1200 мг/сут в индивидуально подобранной дозировке, разделенной на 3 приема с постепенным достижением терапевтической дозы.

При **тяжелой форме ДПН** используют:

– альфа-липоевую кислоту (Тиогамма®) парентерально по 600 мг/сут внутривенно капельно в течение 15 дней, затем пероральный прием препарата по 600-1800 мг 1 раз в сутки натощак 2-4 мес;

– Мильгамму для инъекций по 2 мл внутримышечно 10-15 дней, затем Бенфогамму по 1 табл. 1 раз в сутки в течение 2-4 мес.

– Габагамму по 900-1800 мг/сут в индивидуально подобранной дозировке, разделенной на 3 приема, с постепенным достижением терапевтической дозы.

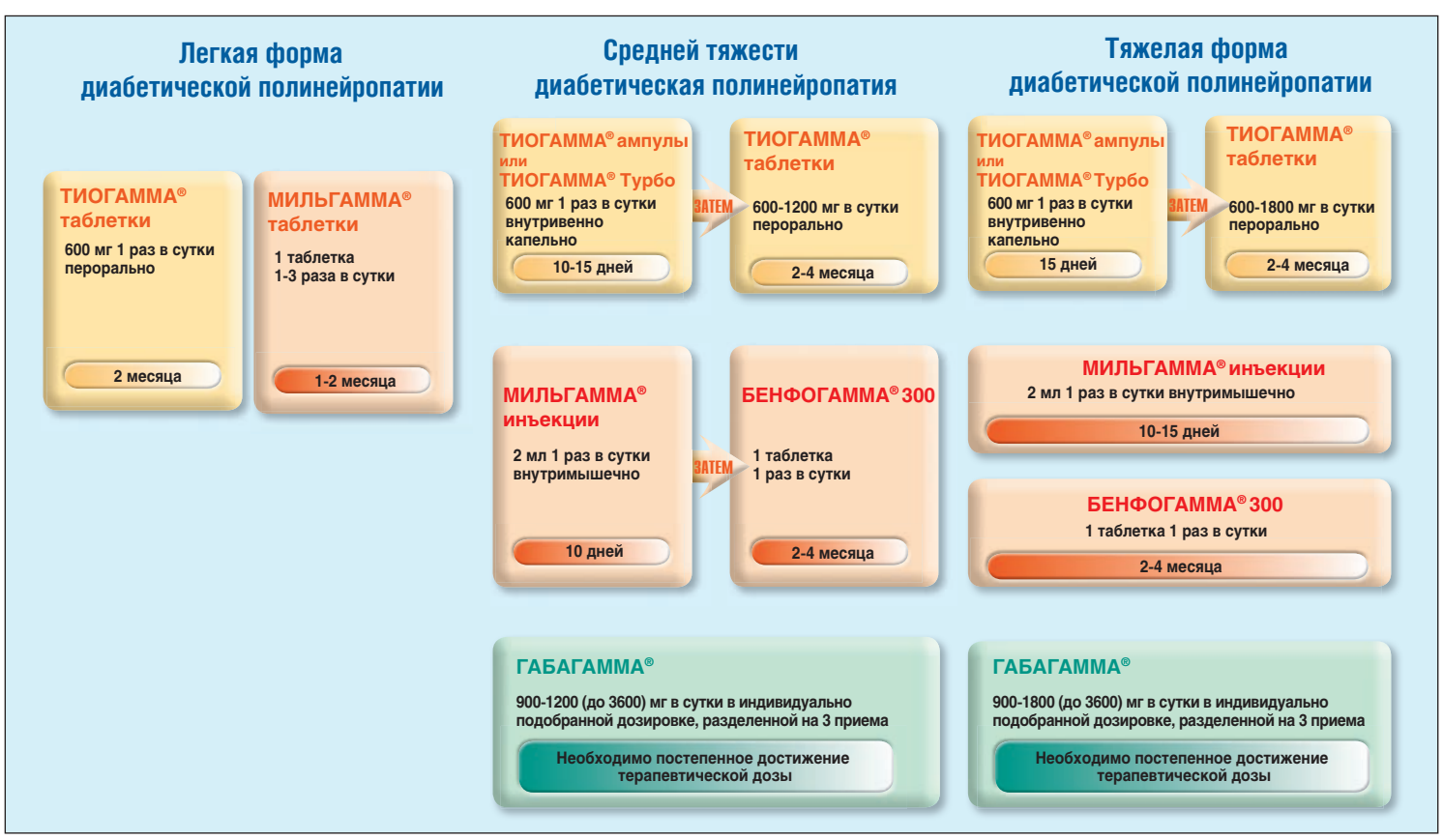


Рис. Схема лечения ДПН (по проф. Б.Н. Маньковскому, 2013)

Подготовил ***Вячеслав Килимчук***

Критерии выбора сахароснижающих препаратов: в фокусе влияние на сердечно-сосудистые исходы

Одной из основных задач управления сахарным диабетом (СД) 2 типа является контроль гипергликемии, которая ассоциируется с повышенным риском развития микро- и макрососудистых осложнений и смертности. Согласно современным рекомендациям, препаратом первой линии для сахароснижающей терапии СД 2 типа считается метформин. Но поскольку СД 2 типа является прогрессирующим заболеванием, рано или поздно монотерапия оказывается недостаточно эффективной и возникает необходимость в добавлении других гипогликемических средств. Клинические руководства дают врачу достаточно широкий выбор препаратов второй линии для лечения СД 2 типа. С одной стороны, это позволяет максимально индивидуализировать терапию, а с другой – требует от клинициста хорошей осведомленности о преимуществах, недостатках и особенностях применения всех основных классов сахароснижающих средств. Критериев выбора таких препаратов немало, но одной из наиболее важных характеристик в настоящее время считается влияние на сердечно-сосудистые исходы.

Сердечно-сосудистые исходы в центре внимания клиницистов

Влияние сахароснижающих препаратов на частоту кардиоваскулярных осложнений оказалось в центре внимания диабетологов сразу по двум причинам. Во-первых, сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти больных СД 2 типа. По данным эпидемиологических исследований, на долю кардиоваскулярных осложнений приходится до 80% случаев смерти пациентов с СД 2 типа. Было показано, что наличие диабета в такой же степени повышает риск сердечно-сосудистых катастроф, как и перенесенный ранее инфаркт миокарда. Поэтому в настоящее время все без исключения лица с СД относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска, а пациенты с СД и наличием в анамнезе кардиоваскулярной патологии – к группе очень высокого риска. Закономерно, что эксперты Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета в 2012 г. в консенсусе по лечению СД 2 типа определили главным фокусом терапии этого заболевания снижение кардиоваскулярного риска.

Во-вторых, повышенный риск сердечно-сосудистых событий, обнаруженный при применении некоторых сахароснижающих средств, в частности розиглитазона и препаратов сульфонилмочевины. После того, как было показано повышение частоты инфаркта миокарда на 43% на фоне терапии розиглитазоном, Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) США в 2008 г. выдвинуло более жесткие требования к регистрации новых противодиабетических средств с акцентом на их кардиоваскулярную безопасность.

Очевидным является вывод, что предпочтение следует отдавать гипогликемическим препаратам, снижающим риск сердечно-сосудистых осложнений или, по крайней мере, не повышающим его.

Препараты сульфонилмочевины

До недавнего времени одним из наиболее часто назначаемых классов сахароснижающих средств как в качестве второй линии терапии в добавление к метформину, так и в виде стартовой монотерапии были препараты сульфонилмочевины. В США в 2008 г. монотерапию этими гипогликемическими средствами получали примерно 18% пациентов (N.R. Desai et al., 2012). Однако результаты ряда рандомизированных контролируемых и обсервационных исследований вызвали опасения относительно кардиоваскулярной безопасности препаратов сульфонилмочевины (K.N. Garratt et al., 1999; S.H. Simpson et al., 2006; C.J. Currie et al., 2009; I. Tzoulaki et al., 2009; S. Wheeler et al., 2013; C.L. Roumie et al., 2012).

В этом году были опубликованы результаты еще одного нового исследования, показавшего повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности на фоне терапии производными сульфонилмочевины.

Целью работы C.L. Morgan и соавт. (2014) была оценка общей смертности (первичная конечная точка) и частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (вторичная конечная точка) у пациентов с СД 2 типа, получавших метформин или препараты сульфонилмочевины в качестве стартовой монотерапии. Для анализа использовали базу данных CPRD (Clinical Practice Research Datalink).

В основной анализ были включены 76 811 больных, получавших монотерапию метформином (средний период наблюдения 2,9 года), и 15 687 пациентов, принимавших препараты сульфонилмочевины (средний период наблюдения 3,1 года). Дополнительный анализ был проведен в когортах попарно подобранных участников – по основным характеристикам (по 2604 пациента в каждой группе) и по предрасположенности (по 8836 больных).

Относительный риск смерти от любой причины оказался достоверно выше при терапии препаратами сульфонилмочевины по сравнению с метформином при применении всех трех аналитических подходов, соответственно, 1,58 (95% ДИ 1,483-1,684), 1,272 (1,021-1,584) и 1,902 (1,733-2,088). Относительный риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составил, соответственно, 1,196 (1,090-1,313), 0,814 (0,578-1,148) и 1,202 (1,001-1,442).

Таким образом, в этом исследовании было показано, что общая смертность пациентов, получающих препараты сульфонилмочевины, существенно выше по сравнению с таковой больных, принимавших метформин.

Предполагается, что увеличение кардиоваскулярного риска при применении производных сульфонилмочевины может быть обусловлено высокой частотой гипогликемических состояний на фоне их приема. Существуют доказательства того, что гипогликемия ассоциируется с повышенным риском смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых событий в частности (C.J. Currie et al., 2010; S. Zoungas et al., 2010). Кроме того, известно, что препараты сульфонилмочевины способствуют увеличению массы тела (C.L. Morgan et al., 2012; J.W. Anderson et al., 2001; O.J. Phung et al., 2010), могут препятствовать ишемическому прекондиционированию (J.C. Cleveland et al., 1997; C.E. Murry et al., 1986; F.M. Gribble et al., 2003; J.J. Meier et al., 2004) и даже повышать риск онкологических заболеваний (C.J. Currie et al., 2009; E.M. Gallagher et al., 2010).

Практически все описанные нежелательные явления на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины обусловлены гиперинсулинемией, которая, к сожалению, является не побочным эффектом той или иной молекулы сульфонилмочевины, а особенностью механизма действия всего класса препаратов – они стимулируют секрецию инсулина независимо от уровня глюкозы крови.

Еще одним объяснением повышения риска кардиоваскулярных осложнений и смертности на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины является сродство некоторых лекарственных средств этого класса к рецепторам миокарда, а не только к β-клеткам поджелудочной железы. Связывание неселективного препарата сульфонилмочевины с рецепторами в сердечной мышце препятствует ишемическому прекондиционированию. Это защитный механизм, посредством которого короткие эпизоды гипоксии, например при стенокардии или коронарной ангиопластике, уменьшают выраженность последующих поражений миокарда в условиях ишемии, в частности при развитии инфаркта миокарда.

Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) в своих новых рекомендациях 2013 г. подчеркивает, что применение этого класса сахароснижающих средств требует осторожности и предлагает целый ряд более безопасных вариантов

Ингибиторы ДПП-4

В последние годы все большую популярность у врачей и пациентов набирают такие относительно новые сахароснижающие препараты, как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Предварительные данные, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях с метаболическими конечными точками, показали, что применение ингибиторов ДПП-4 может быть связано с уменьшением частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Целью метаанализа M. Monami и соавт. (2012) была проверка гипотезы о кардиопротекторном эффекте этого класса сахароснижающих средств.

В метаанализ включали опубликованные и неопубликованные исследования длительностью ≥24 нед, в которых ингибиторы ДПП-4 сравнивали с плацебо или другими гипогликемическими препаратами, а также в которых сообщалось о частоте серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин.

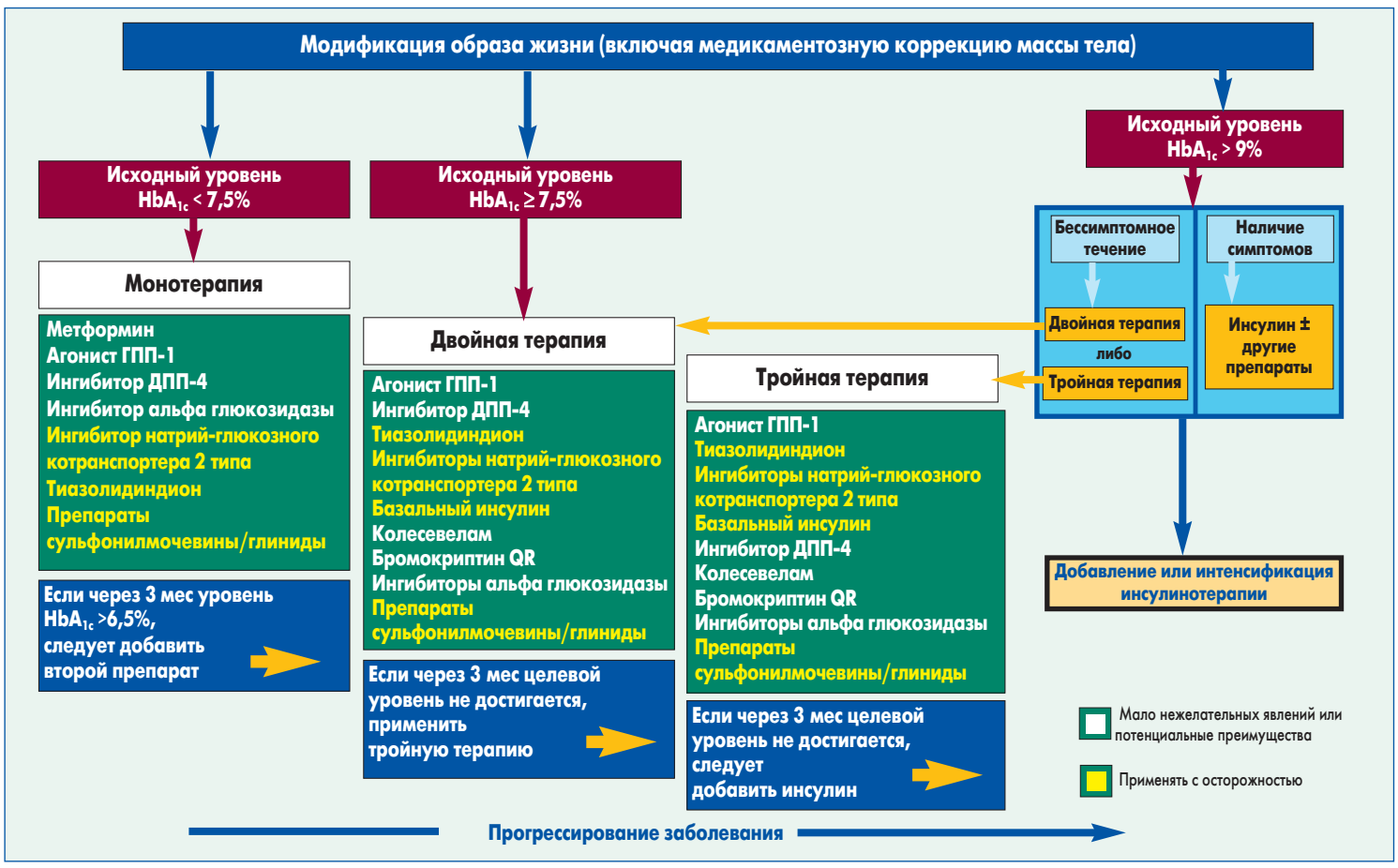


Рис. Рекомендации AACE по лечению СД 2 типа, включая терапию ожирения

Найдено 70 клинических испытаний с участием в общей сложности 41 959 больных (41 307 пациенто-лет) и средним периодом наблюдения 44,1 нед. Из 70 исследований 45 были плацебо-контролируемыми, 18 посвящены сравнению с другими сахароснижающими средствами, в 7 одновременно использовали плацебо-контроль и препараты сравнения. В 7 исследованиях не сообщалось о каких-либо событиях, поэтому они были исключены из анализа. Таким образом, в основной анализ были включены 63 исследования (23 451 пациенто-лет для ингибиторов ДПП-4 и 16 962 для препаратов сравнения/плацебо). Было зарегистрировано 263 и 232 события соответственно.

Анализ показал, что применение ингибиторов ДПП-4 ассоциируется со значительно более низким риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Относительный риск всех серьезных неблагоприятных кардиоваскулярных событий, инфаркта миокарда, инсульта и смерти от любой причины составил 0,71 (95% ДИ 0,59-0,86), 0,64 (0,44-0,94), 0,77 (0,48- 1,24) и 0,6 (0,41-0,88) соответственно.

Снижение частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в результате относительно краткосрочного лечения ингибиторами ДПП-4 оказалось неожиданной находкой, поскольку обычно для обнаружения подобного эффекта у препаратов, влияющих на те или иные факторы кардиоваскулярного риска, требуется значительно более продолжительное время.

Это позволяет предположить, что ингибиторы ДПП-4, помимо снижения уровня глюкозы крови, а также небольшого благотворного влияния на липидный профиль (M. Monami et al., 2012) и артериальное давление (E.S. Horton et al., 2010), имеют дополнительные механизмы кардиопротекторного действия. К ним относятся ГПП-1-индуцированная защита миокарда (P.A. Read et al., 2010; G.G. Sokos et al., 2006), улучшение эндотелиальной функции (W. Takasawa et al., 2010), повышение доступности эндотелиальных клеток-предшественников (G.P. Fadini et al., 2010) и другие независящие от ГПП-1 эндотелиальные эффекты (G.P. Fadini, A. Avogaro, 2011). Некоторые из этих эффектов могут быть очевидными уже в краткосрочной перспективе. Есть сообщения о том, что агонисты рецепторов ГПП-1 способствуют снижению уровня С-реактивного белка, что свидетельствует о потенциальном противовоспалительном эффекте ГПП-1 (J.D. Wu et al., 2011).

При более благоприятном кардиоваскулярном профиле безопасности ингибиторы ДПП-4 не уступают по гипогликемической эффективности (снижению уровня HbA_{1c}) производным сульфонилмочевины, что убедительно показано в ряде клинических испытаний, посвященных прямому сравнению этих препаратов при их добавлении к метформину. Кроме того, ингибиторы ДПП-4 ассоциируются с гораздо меньшим риском гипогликемии и отсутствием прибавки массы тела (P. Gallwitx et al., 2012; T. Seck et al., 2010; D.R. Matthews et al., 2010; B. Goke et al., 2010). В отличие от препаратов сульфонилмочевины стимуляция секреции инсулина ингибиторами ДПП-4 является глюкозозависимой, т.е. чем выше исходный уровень гликемии, тем сильнее повышается секреция этого гормона.

В алгоритме лечения СД 2 типа, предложенном AACE (2013), ингибиторы ДПП-4 занимают одну из ключевых позиций, являясь препаратами выбора для стартовой монотерапии, комбинированной двойной и тройной терапии, в том числе с препаратами инсулина.

Выбор оптимального партнера для метформина с позиции доказательной медицины

Как уже было отмечено, СД 2 типа является прогрессирующим заболеванием, при котором функция β-клеток неуклонно снижается и возникает необходимость в усилении гипогликемической терапии. Приведенные выше данные убедительно показывают, что с точки зрения кардиоваскулярной безопасности ингибиторы ДПП-4 предпочтительнее препаратов сульфонилмочевины при добавлении к метформину. Чтобы окончательно убедиться в этом, C.L. Morgan и соавт. (2014) провели исследование для прямого сравнения препаратов сульфонилмочевины и ингибиторов ДПП-4 при их добавлении к метформину в отношении сердечно-сосудистых исходов и смертности.

Для анализа использовали базу данных CPRD (Clinical Practice Research Datalink), в которой собраны результаты наблюдения большого количества пациентов в условиях реальной клинической практики (на базе более 600 лечебных учреждений). Были отобраны пациенты с СД 2 типа, получавшие ингибиторы ДПП-4 (n=7864; 11 581 пациенто-лет наблюдения) или препараты сульфонилмочевины (n=33 983; 67 123 пациенто-лет наблюдения) в добавление к метформину. Дополнительный анализ был проведен в когортах попарно подобранных больных – по основным характеристикам (по 5447 в каждой группе) и по предрасположенности (по 6901).

Наиболее часто назначаемым препаратом сульфонилмочевины в добавление к метформину был гликлазид (89,2%). Глимепирид, глипизид, глибенкламид и толбутамид применяли значительно реже (6,9-7,1; 2,6; 0,8-1% и 0,4% соответственно). Из ингибиторов ДПП-4 чаще всего назначали ситаглиптин, на который приходилось 74,5-74,6% рецептов; другие препараты этого класса использовались реже: саксаглиптин 12,7-12,9%, вилдаглиптин 8,6-9,3%, линаглиптин 3,5-4%.

Было зарегистрировано 716 серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и 1217 случаев смерти. Средняя частота серьезных неблагоприятных кардиоваскулярных событий в группе препаратов сульфонилмочевины составила 11,3 случая на 1000 пациенто-лет по сравнению с 5,3 в группе ингибиторов ДПП-4. Общая смертность составила 16,9 и 7,3 на 1000 пациенто-лет соответственно. Скорректированный относительный риск смерти от любой причины составил 1,357 (95% ДИ 1,076-1,710); 1,85 (ДИ 1,245-2,749) и 1,497 (ДИ 1,092-2,052), серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – 1,71 (ДИ 1,280-2,285); 1,323 (ДИ 0,832-2,105) и 1,547 (ДИ 1,076-2,225). То есть при применении трех различных аналитических подходов комбинированная терапия метформином и препаратами сульфонилмочевины ассоциировалась со значительным увеличением риска смерти от всех причин (на 36-85%) по сравнению с лечением метформином и ингибитором ДПП-4.

Авторы отметили, что суточная доза метформина в группе ингибиторов ДПП-4 была на 8-15% выше по сравнению с группой препаратов сульфонилмочевины. Поэтому возможно, что метформин, который, как и ингибиторы ДПП-4, обладает негликемическими кардиопротекторными эффектами, сыграл некоторую роль в снижении риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти.

Таким образом, с точки зрения влияния на частоту сердечно-сосудистых осложнений ингибиторы ДПП-4 являются более предпочтительным выбором для комбинации с метформином, чем препараты сульфонилмочевины, а также альтернативой метформину при его непереносимости или наличии противопоказаний.

Подготовила ***Наталья Мищенко***

При возникновении вопросов
по препаратам Компании МСД
Вы можете обратиться к нам по адресу:
МСД Украина, БЦ «Горизонт Парк»,
ул. Н. Амосова, 12, 3 этаж, Киев, Украина, 03038,
www.msd.ua.
Позвонить: T: +38 (044) 393 74 80,
F: +38 (044) 393 74 81.
Написать: medinfo@merck.com.
Данный материал предназначен только
для специалистов сферы здравоохранения и только
для распространения на специализированных
медицинских мероприятиях или для публикации
в специализированных изданиях.
Авторские права компании© 2014 ТОВ «МСД
Украина». Все права защищены.
Материал утвержден к печати: июнь 2014 р.
Материал действителен до: июнь 2015 р.
DIAB-1123814-0000

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Диабетология, тиреоидология, метаболические расстройства»

Фамилия, имя, отчество .....

.....

.....

Специальность, место работы .....

.....

Индекс.....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом.....

раб. .....

моб. .....

E-mail: .....

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на влючение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись _____

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Диабетология, тиреоидология, метаболические расстройства»? .....

Назовите три лучших материала номера .....

1. .....

2. .....

3. .....

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах? .....

.....

.....

.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....

.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Диабетология, тиреоидология, метаболические расстройства»? .....

.....

На какую тему? .....

.....

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации? .....

.....

ЛИРИКА
ПРЕГАБАЛИН

БЫСТРЫЙ ЭФФЕКТ. СТОЙКИЙ РЕЗУЛЬТАТ.

✓ **Нейропатическая боль**

✓ **Генерализованное тревожное расстройство**

Вырваться из замкнутого круга боли и тревоги

- **Ощутимый эффект через 3 дня терапии[1]**
- **Значительное снижение боли – минимум на 60%[2] – и сохранение эффекта при длительном применении (более 1 года)[3]**
- **Удобное дозирование[4]**

Литература:
1. M. Rowbotham, J. Young, U. Sharma et al. Pregabalin shows reduction in pain by day three of treatment: Analysis of daily pain scores. Poster presented at APS, 2003, March 20–23.
2. M. Brasser, R. Mallison, C. Tilke at al. Efficacy and Tolerability of Pregabalin In Patients with Peripheral Neuropathic Pain in real–life Settings. Poster presented at EFNS–2006, September 2–5.
3. D'Urso De Cruz E., Dworkin R.H., Stacey B.et al. Long–term treatment of painful DPN and PHN with pregabalin in treatment–refractery patients. Poster presented at: American Diabetes Association; 2005, June 10–14; San Diego, Calif.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Лирика. РС №UA/3753/01/02, №UA/3753/01/04 от 25.05.2010

Лирика (прегабалин) капсулы, по 75 и 150 мг, по 14 и 56 капсул в упаковке.
Короткая инструкция для медицинского применения препарата.
Показания для применения: Невропатическая боль у взрослых; эпилепсия (как способ дополнительной терапии парциальных (частичных) приступов со вторичной генерализацией и без нее); генерализованные тревожные расстройства у взрослых; фибромиалгия. **Способ применения и дозы:** Препарат Лирика принимают перорально независимо от приема пищи. Рекомендованная начальная доза препарата составляет 75 мг дважды в сутки. Лирика эффективна при применении в дозах от 150 до 600 мг/сутки. Для большинства пациентов оптималь–ная доза препарата составляет 150 мг дважды в сутки. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к активной субстанции или какому–либо другому компоненту препарата. **Побочное действие:** Наиболее частыми проявлениями побочного действия были головокружение и сонливость. Побочные явления чаще были легко и умеренно выраженными. Наблю–дались также увеличение аппетита, эйфорическое настроение, спутанность сознания, уменьшение либидо, раздражительность, атаксия, нарушения внимания, координации, ухудшение памяти, тремор, дизартрия, парестезия, нечеткость зрения, диплопия, сухость во рту, запор, рвота, метеоризм, эректильная дисфункция, утомляемость, периферические отеки, ощущение опьянения, отек, нарушения походки. **Особенности применения:** Данные о применении препарата Лирика для лечения беременных женщин в достаточном объеме отсутствуют. Препарат может вызывать головокружение и сонливость, потому пациентам следует рекомендовать воздерживаться от управления автомобилем и работать с техникой до тех пор, пока не станет известно, как именно препарат влияет на способность к такой деятельности. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Поскольку Лирика в основном экскретируется в неизмененном виде с мочой, поддается незначительному метаболизму в организме человека, не ингибирует in vitro метаболизм других препаратов и не связывается с белками крови, то маловероятно, что прегабалин может вызывать фармакокинетическое медикаментозное взаимодействие или быть объектом подобного взаимодействия. **Фармаколо-гические свойства:** Прегабалин связывается с вспомогательной субъединицей (α2–δ–белок) потенциал–зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, вытесняя [3H]–габапентин во время эксперимента. **Условия отпуска:** По рецепту.
Регистрационные свидетельства №. UA/3753/01/02, UA/3753/01/04 от 25.05.2010 г.
Перед применением препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению

Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.

За дополнительной информацией обращаться в Представительство
«Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.
03680, г.Киев, ул.Амосова, 12. Бизнес –Центр «Horizon Park»12 этаж. Тел.(044) 291-60-50

И.А. Строков, к.м.н., **В.А. Головачева, А.С. Фокина,** Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Прегабалин в терапии болевой диабетической полиневропатии

При сахарном диабете (СД) 1 и 2 типов могут развиваться разнообразные формы поражения периферических нервов, как генерализованные, так и локальные. Практически при всех формах диабетических невропатий имеется болевой синдром, который варьирует по характеристикам и интенсивности в зависимости от формы диабетической невропатии. Наибольшая интенсивность болевого синдрома отмечается при различных вариантах диабетической полиневропатии тонких волокон, она составляет 8-10 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Интенсивная боль может отмечаться в начале развития диабетической амиотрофии и изредка при торакоабдоминальной диабетической радикулопатии, в то время как при компрессионных невропатиях, которые типичны для больных СД, невропатическая боль обычно невысокой интенсивности. При наиболее распространенной форме диабетических невропатий – дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии (ДПН) – интенсивность боли в большинстве случаев невысокой и средней степени, редко превышая 6 мм по ВАШ. Данные о распространенности болевого синдрома при СД достаточно противоречивы.

По результатам различных исследований, хронический болевой синдром при ДПН выявляется у 3-26% больных. Невропатическая боль снижает качество жизни больных СД, их социальную адаптацию, трудоспособность и во многих случаях плохо поддается лечению. Существует несколько проблем, связанных с болевым синдромом при ДПН. Во-первых, больные часто не рассказывают врачу о наличии болей, особенно если интенсивность боли составляет 1-3 мм, а во-вторых, даже если больные сообщают врачу о том, что их беспокоят боли низкой интенсивности, все равно лечение по этому поводу часто им не назначается. В основе периферической невропатической боли, к которой относится болевой синдром при ДПН, лежат патологическая активация путей проведения боли (эктопическая импульсация, феномен эфапса, снижение порога возбудимости ноцицепторов), повышение возбудимости (сенситизация) нейронов дорсального ганглия, заднего рога, таламуса и сенсорной коры.

Лечение невропатической боли базируется на современных представлениях о патофизиологических механизмах ее развития. Используют фармакологические воздействия, направленные на уменьшение периферической афферентации, снижающие возбудимость ноцицептивных нейронов ЦНС и усиливающие супраспинальные нисходящие тормозные антиноцицептивные влияния. Возможно применение электростимуляции периферических нервов, в первую очередь проприоцептивных волокон, для усиления тормозных влияний на возбудимость ноцицептивных нейронов спинного мозга, и иглорефлексотерапии. Хирургическое лечение в случаях, резистентных к фармакотерапии, может включать использование вживляемых электродов в головной или спинной мозг. Европейские рекомендации по лечению невропатической боли основаны на анализе Кокрановской базы данных контролируемых исследований за период с 1966 по 2006 г. Эти рекомендации были разработаны группой экспертов по невропатической боли и обсуждались на нескольких специализированных симпозиумах. При составлении отечественных рекомендаций по лечению невропатической боли особое внимание было уделено анализу европейских рекомендаций.

Препаратами первой линии для лечения невропатической боли являются антиконвульсанты, антидепрессанты и местные анестетики. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), действующие преимущественно на периферические альгогены воспаления, не используются для лечения невропатической боли в связи с их неэффективностью.

В исследовании EPIC показано, что никаких принципиальных отличий в практике зарубежных врачей в отношении использования лекарственных средств для лечения невропатической боли и российских неврологов нет. Наиболее часто применялись для лечения невропатической боли НПВП и аналгетики, в то время как препараты первой линии лечения невропатических болевых синдромов назначались врачами значительно реже. Обращает на себя внимание факт предшествующей терапии аналгетиками и НПВП у 80% больных с болевым синдромом, обратившихся к врачам-неврологам в рамках исследования EPIC. Тем не менее пациенты обращались к врачам в связи с наличием беспокоящего их болевого невропатического синдрома, что свидетельствует о неэффективности предшествующего лечения. Особо следует отметить, что средняя интенсивность невропатической боли в этой группе больных была достаточно высокой (6,3 балла по ВАШ), а средняя продолжительность болевого синдрома составляла 18,3 мес. Таким образом, нельзя говорить о том, что неоптимальная терапия невропатической боли была обусловлена невысокой интенсивностью болевого синдрома или его недостаточной продолжительностью, когда качество жизни еще не нарушается и пациент настойчиво не обращается к врачу с целью избавления от болей. После консультации больных врачами-неврологами, участвовавшими в исследовании EPIC, лечение по поводу невропатической боли было рекомендовано 95% пациентов, что свидетельствует о том, что до участия в исследовании 15% больных не получали лечения для уменьшения интенсивности боли, хотя нуждались в этом.

Применение местных анестетиков приводит к уменьшению периферической невропатической боли. Наиболее широко применяется лидокаин, обладающий ингибирующим действием на натриевые каналы. Лидокаин может использоваться системно (в виде медленных капельных инфузий), что требует обязательного постоянного контроля сердечной деятельности и ограничивает возможность этого метода введения препарата. В последние годы появилась возможность использования лидокаина с помощью накожного пластыря. Основным показанием для применения пластыря с лидокаином являются ДПН с наличием аллодинии.

Антидепрессанты широко используются при лечении невропатической боли различной этиологии. Трициклические антидепрессанты (ТЦА), которые начали использоваться с 50-х гг. прошлого века, высокоэффективны при невропатической боли. Основным механизмом действия ТЦА является блокирование обратного захвата норадреналина и серотонина в пресинаптическую терминаль за счет действия на натриевые и кальциевые каналы, что усиливает центральные антиноцицептивные влияния. Селективные блокаторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин) имеют меньше побочных эффектов, но их способность уменьшать невропатические боли существенно уступает ТЦА. Ограничения в использовании ТЦА при невропатической боли, особенно у пожилых пациентов, связаны с многочисленными и иногда тяжелыми побочными эффектами. Ортостатическая гипотония, задержка мочи, запоры, тахикардия, «сухой синдром» могут возникать не только у пожилых людей. Наличие глаукомы и аденомы предстательной железы являются противопоказанием для назначения ТЦА. Кроме того, показано, что длительное применение ТЦА увеличивает в 2,2 раза риск развития инфаркта миокарда. В последнее время активно разрабатываются так называемые сбалансированные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, имеющие меньше побочных эффектов. Препараты этой группы – дулоксетин и венлафаксин – используются для лечения невропатической боли при ДПН, однако они уступают амитриптилину в эффективности уменьшения невропатической боли.

Антиконвульсанты стали применять для лечения болевых синдромов с 40-х гг. прошлого века, когда была показана эффективность фенитоина при лечении тригеминальной невралгии. В 1962 г. для лечения невралгии тройничного нерва впервые был использован антиконвульсант карбамазепин – препарат, близкий по своей структуре к ТЦА, который до настоящего времени остается препаратом первой линии в лечении невралгии тройничного нерва. Основным механизмом действия фенитоина и карбамазепина является блокирование вольтаж-зависимых натриевых каналов.

В 1990-е гг. было проведено изучение механизмов действия и клинической эффективности при невропатической боли нового поколения антиконвульсантов – габапентиноидов (габапентин и прегабалин). Наиболее широко в последние годы используется габапентиноид последнего поколения – прегабалин (Лирика, фармацевтическая компания «Пфайзер»). Лирика близка по своей структуре к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), однако показано, что препарат не взаимодействует с рецепторами к ГАМК. Прегабалин уменьшает сенситизацию центральных ноцицепторов, в основном за счет связывания с α2-δ-субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов мембраны ноцицептивных нейронов, что приводит к блокированию проведения через каналы ионов кальция и уменьшению возбудимости нейронов. Побочных эффектов у препарата Лирика немного, к основным относятся сонливость и головокружение, реже наблюдаются периферические отеки и повышение веса. Тяжесть побочных эффектов незначительна, а их длительность не превышает 2-3 нед даже при продолжении приема препарата в прежней дозе. Препарат не метаболизируется в печени и выводится в виде целой молекулы через почки, поэтому он не взаимодействует с другими препаратами, но должен с осторожностью использоваться у больных с нарушением функции почек, так как может происходить накопление избыточного содержания вещества в крови. Препарат может назначаться больным с поражением почек, но при этом необходимо использовать меньшие дозы и по возможности контролировать его содержание в крови. Для уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов используют титрование дозы прегабалина. Прием начинают с дозы 75-150 мг/сут (на ночь), затем в течение 3 дней дозу увеличивают до 300 мг (один прием 150 мг днем и один прием вечером) и наконец дозу увеличивают в течение 3-5 дней до 300 мг 2 раза в сутки. При этом отмечают уменьшение болевого синдрома при различных вариантах невропатической боли в первые 3 дня лечения препаратом Лирика (рис.).

Прием пищи не влияет на биодоступность прегабалина.

Рекомендации по лечению пациентов с невропатической болью свидетельствуют о принципиальном изменении использования фармакологических препаратов врачами, принимавшими участие в исследовании EPIC. Значительно увеличилось число больных, которым было назначено лечение препаратами первой линии в соответствии с европейскими и отечественными рекомендациями, и уменьшилось количество пациентов, которым были рекомендованы аналгетики. Вместе с тем частота назначения НПВП уменьшилась незначительно.

Аналгетики и НПВП рекомендовались больным с ДПН, когда ноцицептивный компонент отсутствует, то есть в клинической ситуации, при которой их назначение совершенно не оправдано.

Можно предположить, что существует значительная инерция в мышлении врачей, когда традиционно назначаемые ранее фармакологические препараты остаются во

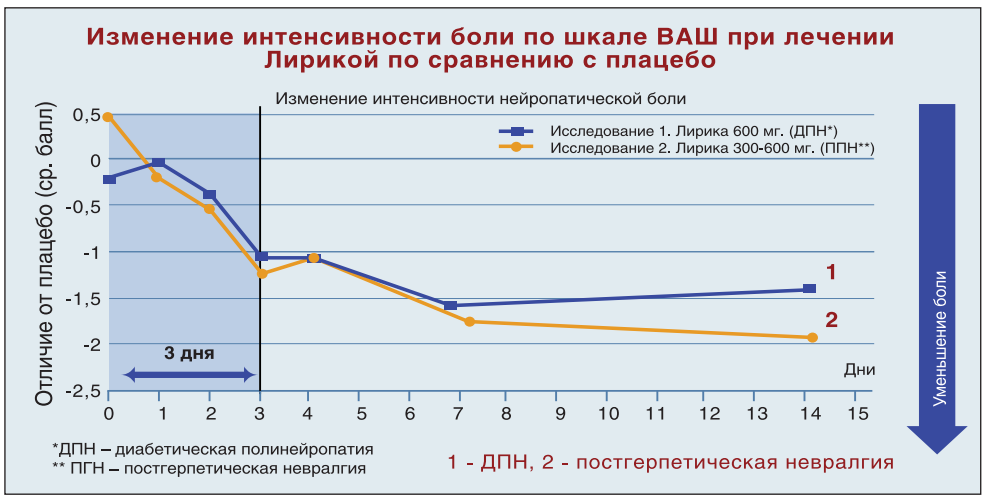


Рис. Эффективность Лирики

Продолжение на стр. 26.

И.А. Строков, к.м.н., **В.А. Головачева, А.С. Фокина,** Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Прегабалин в терапии болевой диабетической полиневропатии

Продолжение. Начало на стр. 25.

врачебном арсенале при лечении невропатической боли и требуются значительные усилия, в первую очередь направленные на повышение уровня знаний врачей, для преодоления этой ситуации. Результаты исследования EPIC позволяют сделать несколько выводов. Во-первых, врачи должны строго придерживаться европейских и отечественных рекомендаций по лечению невропатической боли, что позволит обеспечить современный уровень терапии болевых синдромов. Во-вторых, результаты исследования показывают, что повышение уровня знаний врачей о патофизиологических механизмах невропатической боли, принципах ее диагностики и лечения позволят значительно улучшить качество медицинской помощи больным с невропатическими болевыми синдромами.

Рассматривая различные предложенные схемы лечения болевого синдрома при ДПН, можно выделить три компонента терапевтических воздействий:

- оптимизация контроля СД с целью минимизировать воздействие гипергликемии на периферические нервы;
- улучшение сосудистого обеспечения и метаболизма периферических нервов (патогенетическая терапия);
- блокирование боли на периферическом уровне, уровне заднего рога и в ЦНС (симптоматическое лечение).

Роль компенсации углеводного обмена не следует переоценивать. Убедительных данных, что кратковременные колебания уровня глюкозы могут оказывать быстрое влияние на клиническую картину ДПН, в настоящее время нет. Не отмечено взаимосвязи позитивной невропатической симптоматики и уровня HbA_{1c} в момент обследования больных. Не отмечено зависимости между состоянием компенсации СД (по величине HbA_{1c}) в момент обследования пациентов и неврологическим дефицитом (показатель тяжести ДПН). В исследовании, проведенном в 2142 городах США (GOAL A_{1c} Study), не обнаружено взаимосвязи между уровнем HbA_{1c} и стадиями ДПН у 7892 больных с СД 2 типа. Применение патогенетического лечения с помощью лекарственных средств, уменьшающих оксидантный стресс (α-липоевая кислота, актовегин), достоверно снижает выраженность боли при хронических болевых ДПН, но только на 3-й неделе терапии. Применение α-липоевой кислоты или актовегина при болевой форме ДПН целесообразно из-за необходимости улучшить функциональное состояние периферических нервов, но не быстрого уменьшения боли. При назначении патогенетической терапии может увеличиться эффективность симптоматической терапии боли (антидепрессанты, антиконвульсанты), кроме того, создаются предпосылки для более быстрой отмены симптоматического лечения без возобновления болевого синдрома.

Наиболее перспективным направлением в лечении болевых ДПН является применение антиконвульсантов, в первую очередь прегабалина, которые входят в первую линию терапии по экспертным оценкам. Уже в первых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях эффективности прегабалина при болевой ДПН, проведенных в начале века, было отмечено, что по сравнению с плацебо препарат достоверно уменьшает болевой синдром.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании японские специалисты в 2011 г. изучили эффективность доз 300 и 600 мг прегабалина по сравнению с плацебо у 317 пациентов с болевой ДПН. Длительность курса лечения составила 14 нед, достоверное уменьшение болевого синдрома ($p<0,05$) при обеих дозах препарата отмечено уже с первой недели лечения. К окончанию исследования снижение боли на 50% и более отмечено при приеме 300 мг прегабалина у 29,1% больных, при приеме 600 мг препарата – у 35,6% участников, а при использовании плацебо – у 21,5% пациентов. Кроме уменьшения болевого синдрома в группах, получавших прегабалин, отмечены также улучшение сна, уменьшение онемения и парестезий.

В исследовании, результаты которого были опубликованы в 2013 г., проведен анализ результатов 11 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности прегабалина при болевой ДПН и постгерпетической невралгии. Используя оригинальные статистические методики анализа, авторы пришли к выводу, что улучшение качества жизни больных при лечении прегабалином связано не только с уменьшением болевого синдрома, но имеется и прямой эффект прегабалина на качество жизни, возможно, связанный с анксиолитическим действием препарата.

Исследований, в которых сравнивается эффективность различных препаратов для лечения болевой ДПН, крайне мало. В рандомизированном исследовании сопоставление эффективности в отношении уменьшения болевого синдрома габапентином, дулоксетином и препаратом Лирика проведено у 152 пациентов с болевой ДПН (по 50 больных получали габапентин и дулоксетин и 52 участника – прегабалин). Прегабалин более выраженно, чем габапентин и дулоксетин, уменьшал боль и улучшал сон, при этом мягкие побочные эффекты отмечены у 9,2% больных. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании не найдено различий в эффективности снижения интенсивности боли при сравнении амитриптилина, дулоксетина и прегабалина. Дизайн исследования с первоначальным приемом низких, а затем высоких доз препаратов не позволяет полностью доверять такому заключению.

Известно, что прием прегабалина можно сочетать с назначением антидепрессантов, например дулоксетина, для уменьшения боли при ДПН. В открытом исследовании 2012 г. предпринята попытка использовать для уменьшения болевого синдрома при ДПН у 1327 больных СД 1 и 2 типов комбинации витамина B_{12} (метилкобаламина 750 мкг) и прегабалина (75 мг). Результаты исследования позволили авторам рекомендовать использование такой лекарственной комбинации для лечения болевой ДПН.

Европейские и мировые рекомендации по лечению невропатической боли подчеркивают факт высокой эффективности прегабалина (препарата Лирика) при лечении невропатических болевых синдромов, в том числе при ДПН, и относят его к лекарственным средствам первой линии терапии с доказанностью эффективности А.

Список литературы находится в редакции.
Статья напечатана в сокращении.
РМЖ, № 9, 2013 г.

Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине
WUKLYR0314014

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com
повна версія всіх номерів Медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

Архів з 2003 року

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

Діабетичний кетоацидоз у дітей

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) – це цукровий діабет (ЦД) з глікемічним контролем високого ризику, абсолютною недостатністю інсуліну та підвищеним рівнем контрінсулярних гормонів (глюкагону, катехоламінів, кортизолу та гормона росту). Найчастішою причиною смерті у хворих на ДКА є набряк мозку.

Епідеміологія

У різних країнах Європи та Північної Америки ДКА на момент встановлення діагнозу ЦД спостерігається у 15-70% дітей, найчастіше – віком <5 років. Крім того, ДКА щороку реєструють у 1-10% дітей, у яких уже діагностовано ЦД. За даними національних популяційних досліджень, смертність дітей від ДКА становить 0,15-0,30%. У дітей ризик смерті вищий у разі низької доступності медичної допомоги і пізно розпочатого лікування. Серед усіх причин смерті від ДКА на набряк мозку припадає 60-90%. У 10-25% осіб, які вижили після набряку мозку, виникають серйозні ускладнення стану здоров'я. В Україні смертність від ДКА протягом останніх 5 років становила від 0,14 до 0,2%. Основною причиною смерті був набряк мозку внаслідок пізнього звернення за медичною допомогою – у разі відмови батьків від проведення інсулінотерапії з лікуванням нетрадиційними засобами дітей із вперше діагностованим діабетом, а також за відсутності адекватної інсулінотерапії у дітей із проблемних сімей.

Етіологія

Основними факторами високого ризику виникнення ДКА у дітей унаслідок абсолютного дефіциту інсуліну є:

- маніфестація ЦД;
- поганий метаболічний контроль або епізоди ДКА в минулому;
- у дівчаток – перипубертатний вік;
- психічні порушення, у тому числі з розладами режиму харчування;
- складні або нестабільні відносини в сім'ї (наприклад, жорстоке поводження батьків);
- ненавмисні або свідомі пропуски ін'єкцій інсуліну. У випадках, коли введення інсуліну відповідально виконується дорослою людиною, частота виникнення рецидивів ДКА значно менша. Психологічними причинами пропусків ін'єкцій інсуліну є: спроби дівчаток-підлітків досягти зменшення маси тіла шляхом зміни харчування; бажання позбутися нестерпного або негуманного домашнього оточення; стан депресії чи інші причини, які заважають хворому впоратися з лікуванням діабету без сторонньої допомоги;
- обмежений доступ до медичної допомоги.
- введення неякісного інсуліну (із закінченим терміном придатності, у разі неправильного його зберігання) або препарату інсуліну, до якого у хворого виявлено нечутливість;
- приєднання інтеркурентних захворювань. Інфекційне захворювання, за якого відсутні блювання або діарея, рідко буває причиною ДКА, якщо пацієнт та/або члени його сім'ї навчені лікуванню діабету і здатні виконувати поради лікаря;
- використання інсулінових помп, якщо з будь-якої причини припиняється надходження інсуліну, що швидко призводить до його дефіциту, а також якщо у разі виникнення гіперкетонемії або кетонурії пацієнти не вводять собі додатково інсулін (за допомогою шприц-ручки або звичайного шприца). Це – найбільш поширена причина ДКА серед користувачів інсулінових помп;
- також причиною розвитку ДКА може бути відносний дефіцит інсуліну, який виникає у випадках підвищеної концентрації контрінсулярних гормонів у відповідь на стрес. Причинами такого стресу можуть бути сепсис, фізичні та психічні травми, шлунково-кишкові захворювання, що супроводжуються діареєю і блюванням, а також під час вагітності, застосування препаратів, які впливають на вуглеводний обмін (тіазидні діуретики, глюкокортикоїди, симпатоміметики тощо).

Потенційними факторами ризику набряку головного мозку у хворого з ДКА є молодий вік, маніфестація діабету, значна тривалість симптомів ДКА, виражена гіпокапнія з поправкою на ступінь ацидозу, підвищення рівня азоту сечовини, тяжкий ацидоз. Під час лікування ДКА ризик розвитку набряку мозку зумовлений використанням бікарбонатів для корекції ацидозу; повільним підвищенням концентрації натрію в сироватці крові; надмірним об'ємом рідини під час регідратації упродовж перших 4 год лікування; введенням інсуліну протягом першої години інфузії рідини.

Патогенез

Схему патогенезу ДКА у дітей наведено на рисунку 1. Поєднання низького рівня інсуліну в крові та високої концентрації контрінсулярних гормонів призводить до активації процесів катаболізму з наступним підвищеним утворенням глюкози в печінці й нирках (шляхом глікогенолізу і глюконеогенезу); погіршується утилізація глюкози на периферії, що спричиняє гіперглікемію й гіперосмолярність, підвищення ліполізу й кетогенезу з наступною кетонемією та метаболічним ацидозом. Гіперглікемія, яка перевищує ниркový поріг (близько 9-10 ммоль/л), викликає глюкозурію, що одночасно з гіперкетонемією зумовлює осмотичний діурез із наступною дегідратацією та втратою електролітів (із внутрішньоклітинного та позаклітинного простору), що підсилюється внаслідок блювання. Вищеописані зміни стимулюють подальшу продукцію гормонів стресу з посиленням резистентності до інсуліну і, відповідно, збільшенням гіперглікемії й гіперкетонемії. Це хибне коло призводить до прогресуючої дегідратації й метаболічного ацидозу, небезпечних для життя, особливо якщо вони підсилюються лактацидозом. Зниження артеріального тиску відбувається у разі значного падіння ниркового кровообігу та клубочкової фільтрації.

Клініка і діагностика

Клінічні ознаки ДКА залежать від ступеня його тяжкості. На початкових етапах його розвитку ДКА проявляється симптомами, характерними для діабету з поганим глікемічним контролем, такими як спрага, поліурія, втрата маси тіла, сухість шкіри та слизових оболонок, слабкість, головний біль, сонливість, запах ацетону у видихуваному повітрі, зниження апетиту, нудота. Характерною є помірна дегідратація – не вище 5%. Лабораторна діагностика виявляє незначне зниження pH венозної крові до 7,3, концентрації бікарбонату – до 15 ммоль/л.

Надалі розвиваються більш тяжкі прояви: нудота, блювання, біль у животі, обкладення язика коричневим нальотом, запаморочення, тахікардія, артеріальна гіпотонія, зниження м'язового тонусу, сухожильних рефлексів, тонусу очних яблук, гіпотермія, олігурія, що переходить в анурію, сопорозний стан і втрата свідомості, дихання Куссмауля, різкий запах ацетону у видихуваному повітрі. Ступінь дегідратації перевищує 5%. Також визначають лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, неспецифічне підвищення активності амілази сироватки крові, pH венозної крові знижується до 7,2, концентрація бікарбонату – до 10 ммоль/л, із прогресуванням ДКА pH досягає показника <7,1, концентрація бікарбонату – <5 ммоль/л.

Частим проявом ДКА є абдомінальний синдром з клінікою «гострого живота»: болем у животі, нудотою, невпинним блюванням кавовою гущею, лейкоцитозом. Його причинами є подразнювальна дія кетонових тіл на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту з розвитком геморагічного гастриту і численних малих крововиливів в очеревину, порушення електролітного обміну в ній, парез кишечнику, дегідратація.

Клінічно виражений набряк головного мозку зазвичай розвивається через 6-12 год від початку лікування, однак він може виникати і до лікування або в окремих випадках – через 24-48 год. Клінічні ознаки й симптоми набряку головного мозку внаслідок ДКА різноманітні. Першими проявами можуть бути головний біль, безпричинна брадикардія, підвищення артеріального тиску, зміни неврологічного статусу (занепокоєння, збудливість, підвищена сонливість, нетримання сечі), специфічні неврологічні ознаки (наприклад, параліч/парез черепних нервів, порушення реакції зіниць).

Основними діагностичними критеріями набряку головного мозку є:

- патологічні рухові і вербальні реакції на больове подразнення;
- стан декортикації або децеребрації;
- параліч черепно-мозкових нервів (найчастіше III, IV і VI пар);
- розлади дихання нейрогенного походження (наприклад, тахіпное, дихання Чейна-Стокса, апное).

Н.Б. Зелінська

Великими критеріями набряку головного мозку є: порушення процесів мислення/мінливий рівень свідомості; стала брадикардія (уповільнення пульсу більше ніж на 20 уд/хв), що не зумовлена покращенням внутрішньосудинного об'єму або станом сну; нетримання сечі, що не відповідає віку.

Малими критеріями набряку мозку вважають: блювання; головний біль; безпідставно тривалий сон і утруднення пробудження; рівень діастолічного артеріального тиску >90 мм рт. ст.; ДКА, який розвинувся у дитини віком менше 5 років.

Точність діагностики набряку мозку становить 92%, а хибнопозитивний результат спостерігається тільки в 4% випадків – за наявності у хворого одного діагностичного критерію і двох великих критеріїв або ж одного великого і двох малих критеріїв.

Лабораторна діагностика. Для ДКА характерні гіперглікемія >11 ммоль/л (проте у дітей, які отримували недостатнє лікування, або у тих, хто не вживав вуглеводи або споживав їх у невеликій кількості, іноді концентрація глюкози в крові (ГК) може бути підвищеною незначно – так званий еуглікемічний кетоацидоз); глюкозурія (>55 ммоль/л), кетонурія (кетонові тіла слід визначати лише за допомогою

Продовження на стор. 28.

Таблиця 1. Шкала Глазго для оцінки тяжкості коматозного стану

Реакція очей	Словесна відповідь	Словесна відповідь (для дітей, які не вміють говорити)	Рухова реакція
1. Не відкриває очей 2. Відкриває очі на больове подразнення 3. Відкриває очі на словесну команду 4. Спонтанно відкриває і закриває очі	1. Не відповідає 2. Немає слів, видає тільки нечленороздільні звуки, стогне 3. Безладна мова* 4. Сплутані дезорієнтовані відповіді† 5. Орієнтований, підтримує нормальну розмову	1. Не реагує 2. Дратівливий, невпинний плач 3. Періодично затихає, стогне, видає звуки 4. Затихає, коли плаче, реагує неадекватно 5. Посміхається, орієнтується на звук, стежить за об'єктом і взаємодіє	1. Немає рухової реакції 2. Розгинається у відповідь на больове подразнення (стан децеребрації) 3. Згинається у відповідь на больове подразнення (стан декортикації) 4. Відсмикує кінцівки у відповідь на больовий подразник 5. Локалізує біль 6. Підкоряється командам

*Вживає недоречні слова, не здатен підтримувати розмову.
†Не утримує увагу; балакучий, але дещо дезорієнтований.

Таблиця 2. Втрата рідини та електролітів при ДКА і потреба для заповнення їх нормального рівня у дітей (ISPAD Clinical Practical Consensus Guidelines, 2009)

Показник	Середній діапазон втрати на 1 кг маси тіла	Добова потреба для заповнення
Вода	70 мл (30-100)	≤10 кг – 100 мл/кг/добу* 11-20 кг – 1000 мл + 50 мл/кг/добу на кожен 1 кг від 11 до 20 кг >20 кг – 1500 мл + 20 мл/кг/добу на кожен 1 кг >20 кг
Натрій	6 ммоль (5-13)	2-4 ммоль†
Калій	5 ммоль (3-6)	2-3 ммоль
Хлориди	4 ммоль (3-9)	2-3 ммоль
Фосфати	(0,5-2,5) ммоль	1-2 ммоль

Примітка: у кожного хворого фактичні втрати можуть бути меншими або більшими, ніж наведені в таблиці діапазони. Для розрахунку обсягу рідини, необхідної для підтримки нормального рівня у дітей, зазвичай використовують три методи: формулу Холлідея-Сегара* (наведено в цій таблиці), спрощену формулу Холлідея-Сегара (див. нижче) і формулу, засновану на площі поверхні тіла дітей понад 10 кг (1500 мл/м^2/добу).
†Кількість електролітів, необхідна для підтримки їх нормального рівня у дітей, дано на 100 мл в/в введеного розчину.
Спрощений метод розрахунку, заснований на формулі Холлідея-Сегара: <10 кг = 4 мл/кг/год; 11-20 кг = 40 + 2 мл/кг/год на кожен 1 кг від 11 до 20 кг; >20 кг = 60 + 1 мл/кг/год на кожен 1 кг >20 кг.

Н.Б. Зелінська, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Діабетичний кетоацидоз у дітей

Продовження. Початок на стор. 27.

тест-смужок, а не нітропрусиду) і кетонемія; у загальному аналізі крові – лейкоцитоз зі зсувом уліво (за тяжкої гіперглікемії він пропорційний концентрації кетонів), прискорення ШОЕ; pH крові <7,33, або концентрація бікарбонату <15 ммоль/л (метаболічний ацидоз); збільшений рівень залишкового азоту, сечовини, креатиніну в крові; зниження рівня K^+, Na^+, Cl^-, HCO_3^- (важливо контролювати внутрішньоклітинний вміст K^+, оскільки за умови дефіциту інсуліну, ацидозу та гіпертонічності можливі хибні його показники в сироватці крові за рахунок нормального або навіть збільшеного вмісту позаклітинного K^+); атерогенна дисліпідемія. Додатково досліджують коагулограму, рівень у крові бікарбонатів, газів крові (pCO_2), лактату.

У разі підозри на інфекцію проводять посів сечі, крові, мазка з глотки з визначенням чутливості до антибіотиків.

Інструментальні методи. Виконують ЕКГ-дослідження, у тому числі з метою оцінки рівня внутрішньоклітинного калію, за необхідності – рентгенівське дослідження органів грудної клітки.

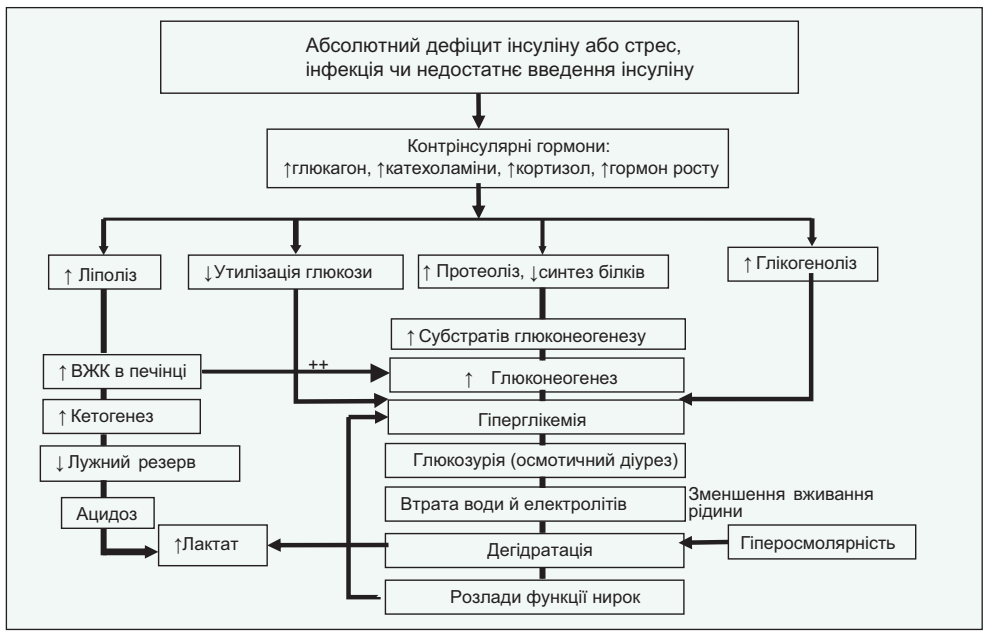


Рис. 1. Патогенез ДКА (American Diabetes Association, 2006)

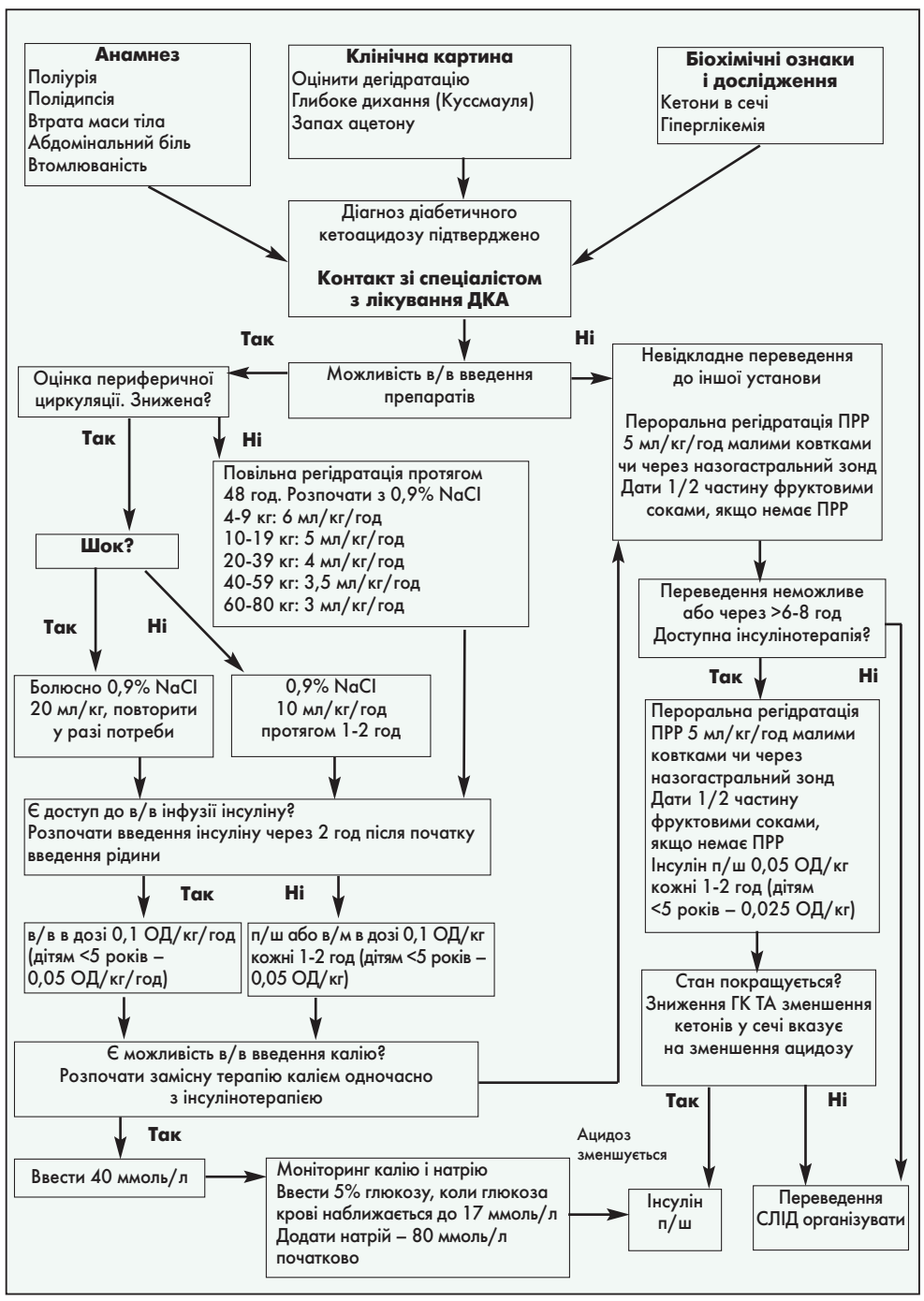


Рис. 2. Алгоритм ургентної діагностики і тактики ведення ДКА у лікувальних закладах другого рівня (Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence, 2011)

Диференційна діагностика

Диференційну діагностику ДКА проводять з гіперосмолярним гіперглікемічним некетотичним станом/комою, алкогольним кетоацидозом, лактоацидозом, іншими станами, що супроводжуються метаболічним ацидозом (передозування аспірином, застосування метанолу/етиленгліколю), гострим панкреатитом, сепсисом без кетоацидозу, гострим животом, кетоацидозом унаслідок голодування.

Лікування

Алгоритм ургентної діагностики та лікування ДКА в лікувальних установах вторинного і третинного рівня надання медичної допомоги наведено на рисунках 2 і 3.

Цілі лікування:

- корекція дегідратації;
- корекція ацидозу і рецидивуючого кетозу;
- відновлення рівня ГК, близького до норми;
- попередження ускладнень лікування;
- профілактика і лікування набряку мозку;
- діагностика і лікування будь-яких явищ, що погіршують стан здоров'я хворого.

Першочергові заходи

1. З'ясувати причину виникнення ДКА, у тому числі можливість наявності інфекції.

2. Зважити хворого (якщо для розрахунку обсягів введеної рідини використовують площу поверхні тіла – визначити зріст хворого). Для розрахунків необхідно використовувати щойно визначену масу тіла, а не останню відому.

3. Провести клінічну оцінку тяжкості дегідратації. Клінічна оцінка ступеня дегідратації є орієнтовною і ґрунтується на поєднанні об'єктивних ознак:

– ступінь дегідратації, яка відповідає щонайменше 5%, характеризується трьома основними ознаками: подовженням часу заповнення капілярів кров'ю після їх перетискання (у нормі 1,5-2 с), порушенням тургору шкіри (суха або нееластична шкіра), розладами дихання (гіперпное, дихання Куссмауля);

– дегідратацію 10% визначають за наявності слабкого або такого, що не визначається, пульсу, гіпотензії та олігурії;

– до інших інформативних ознак ступеня дегідратації належать сухість слизових оболонок, запалі очі, відсутність сліз, слабкий пульс і холодні кінцівки. Чим більше ознак, тим тяжчим є ступінь дегідратації;

– проте, оскільки клінічна оцінка дефіциту об'єму суб'єктивна й неточна, вважають, що за помірного ДКА дегідратація становить 5-7%, а за тяжкого ДКА – 7-10%.

4. Оцінити рівень свідомості за шкалою Глазго для визначення тяжкості коматозного стану і виявлення небезпечних ознак набряку головного мозку. Шкала складається з трьох параметрів, які оцінюють у балах від 3 до 15; найнижча кількість балів – 3, а найвища – 15 (табл. 1). Рівень свідомості необхідно оцінювати як до початку лікування, так і протягом курсу терапії.

5. Провести лабораторне обстеження: загальний аналіз крові, визначення в сироватці або плазмі крові рівня глюкози, електролітів (у тому числі бікарбонатів або загального CO_2), азоту сечовини, креатиніну, осмолярності, pH венозної (у хворих у критичному стані – артеріальної) крові, pCO_2, гемоглобіну й гематокриту або формених елементів (лейкоцитоз, який виникає у відповідь на стрес, характерний для ДКА і не є показником наявності інфекції). Кількість лейкоцитів визначають тільки у разі підозри на наявність супутньої інфекції.

6. Визначити наявність кетонів у сечі.

7. У разі підозри на наявність інфекції взяти проби (кров, сеча, мазок з горла) для мікробіологічного дослідження.

8. Якщо лабораторне визначення калію в сироватці крові затримується, необхідно виконати ЕКГ-дослідження для оцінки вихідного стану обміну калію.

Необхідні заходи під час проведення лікування

1. Стежити за прохідністю дихальних шляхів, а хворим у несвідомому чи дуже загальмованому стані – постійно промивати шлунок через назогастральний зонд для запобігання аспірації в легені.

2. Встановити внутрішньовенний катетер для зручності безболісного повторного забору проб крові. У деяких хворих, які перебувають у критичному стані й госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії, виникає необхідність встановлення артеріального катетера.

3. Для постійної реєстрації ЕКГ для отримання інформації про гіпер- або гіпокаліємію (за оцінкою значень зубця Т) пацієнта слід підключити до кардіомонітора.

4. Хворим з тяжкими циркуляторними розладами, які перебувають у шоковому стані, дають дихати зволоженим киснем.

5. Пацієнтам з лихоманкою після отримання результатів бактеріологічного дослідження призначають антибіотики.

6. У проведенні катетеризації сечового міхура зазвичай немає потреби, однак якщо дитина перебуває в несвідомому стані або не здатна спорожняти його на вимогу (наприклад, немовлята або маленькі діти в дуже тяжкому стані), катетер слід встановити.

7. Протягом лікування для своєчасної корекції терапії відповідно до ситуації, яка швидко змінюється, необхідно проводити клінічний і біохімічний моніторинг (вести листок/карту спостереження):

– щогодини (у разі необхідності – частіше) оцінювати стан життєвих функцій (частоту серцевих скорочень, частоту дихання, рівень артеріального тиску);

– щогодини (за необхідності – частіше) аналізувати дані неврологічного обстеження (бали за шкалою Глазго) з виявлення небезпечних ознак і симптомів набряку мозку (див. вище);

– оцінювати кількість введеного інсуліну;

– щогодини (за необхідності – частіше) досліджувати баланс рідини: визначати точні об'єми рідини, що надійшла (була введена й випита) та була виділена;

– щогодини оцінювати концентрацію глюкози в капілярній крові (ці дані слід зіставляти з даними аналізу венозної крові, оскільки при порушенні периферичного кровообігу й ацидозі результати аналізу капілярної крові можуть бути помилковими);

– проводити лабораторні аналізи: кожні 2-4 год, а в тяжких випадках – частіше: електроліти сироватки крові, глюкоза, азот сечовини, кальцій, магній, фосфор, гематокрит, гази крові;

– кожні 2 год і аж до їх зникнення – визначати рівень кетонів у сечі або концентрацію β-гідроксибутирату (якщо можливо);

– якщо лабораторія не в змозі своєчасно надавати необхідні результати аналізів, доцільно використовувати портативний біохімічний аналізатор, за допомогою якого біля ліжка хворого в крові, взятої з пальця, можна визначити концентрацію глюкози в плазмі крові, рівень електролітів у сироватці крові і кетонів у крові;

– під час лікування ДКА може бути інформативним розрахунок аніонної різниці: $Na^+ – [Cl^- + HCO_3^-]$, мекв/л (у нормі = 12 2 мекв/л), яка залежить від ступеня тяжкості ДКА і зазвичай досягає 20-30 мекв/л; показник >35 мекв/л може вказувати на наявність супутнього лактацидозу.

Корекція рідини та солі

Для ДКА характерна надмірна втрата води з внутрішньо- і позаклітинних депо (діапазон втрат наведено в таблиці 2) та електролітів. У дітей з ДКА рідко розвивається шок з гемодинамічними порушеннями. Незважаючи на дегідратацію, у пацієнтів зберігаються нормальний артеріальний тиск і сечовипускання доти, доки надмірна втрата об'єму рідини не призведе до критичного зниження ниркового кровообігу і гломерулярної фільтрації. Ступінь вираження проявів цих втрат варіює у різних хворих і залежить від тривалості й тяжкості захворювання, а також від того, якою мірою пацієнт здатний засвоювати необхідний обсяг рідини й електролітів, і від кількості вжитої ним їжі й рідини до звернення за медичною допомогою. Споживання напоїв з високим вмістом вуглеводів (соків, напоїв, що містять цукор) посилює ступінь гіперглікемії.

Корисними показниками зменшення об'єму позаклітинної рідини можуть бути підвищений рівень азоту сечовини крові й гематокрит. Натрій у сироватці крові є ненадійним показником ступеня зменшення об'єму позаклітинної рідини, тому важливо розрахувати кориговані значення концентрації натрію і контролювати його рівень протягом усього періоду лікування. Оскільки після введення рідини та інсуліну концентрація ГК знижується, то рівень натрію в сироватці крові підвищується, однак при цьому слід пам'ятати, що це не вказує на наростання гіпертонічного стану. Відсутність підвищення рівня натрію в сироватці крові або подальше його зниження під час лікування може бути загрозливим передвісником розвитку набряку мозку.

Метою замісної терапії рідинами й електролітами є:

- відновлення об'єму циркулюючої крові;
- відновлення рівня натрію;
- відновлення об'єму поза- і внутрішньоклітинної рідини;
- покращення гломерулярної фільтрації, що збільшує виведення глюкози та кетонів з крові;
- зменшення ризику виникнення набряку мозку.

Під час здійснення розрахунків дефіциту й поповнення обсягу рідини слід враховувати і ту кількість, яку було раніше введено внутрішньовенно й per os.

Сьогодні немає переконливих даних щодо зв'язку між інтенсивністю введення води або натрію і розвитком набряку мозку. При цьому відсутня будь-яка певна стратегія лікування, яку можна було б рекомендувати як більш досконалу порівняно із симптоматичною терапією.

Першочерговим для відновлення периферичного кровообігу є негайне введення 0,9% розчину натрію хлориду. Пацієнтам з ДКА, у яких розвинувся шок, для швидкого відновлення циркулюючого об'єму слід якомога швидше почати вводити у вену струминно ізотонічний розчин (або Рінгера лактат) 20 мл/кг з оцінкою стану після кожного введення.

Обсяг і швидкість введення рідини залежать від стану кровообігу і залежно від клінічних показників зазвичай становлять 10 мл/кг/год протягом 1-2 год, за необхідності введення повторюють. Подальше заміщення дефіциту рідини проводять 0,9% розчином натрію хлориду чи Рінгера лактату впродовж щонайменше 4-6 год.

Іноді рекомендують використовувати розчини кристалоїдів, а не колоїдів, хоча відсутні переконливі дані щодо переваг такого підходу в лікуванні ДКА.

Надалі заміщення дефіциту рідини проводять розчинами, що дорівнюють 0,45% розчину NaCl або перевищують його, з додаванням калію хлориду, калію фосфату або калію ацетату.

Оскільки тяжкість дегідратації визначити досить складно і часто спостерігається її недооцінювання або переоцінювання, вводять рідину в обсягах, що рідко перевищують у 1,5-2 рази її добову потребу з урахуванням віку, маси тіла або площі поверхні тіла (зразок розрахунків – у таблицях 2 і 3).

Після проведення початкових реанімаційних заходів і беручи до уваги, що ступінь дегідратації становить 10%, загальний об'єм рідини (внутрішньовенно й перорально) слід ввести протягом 48 год, іноді – довше. Розчини бажано вводити підігрітими до 37°С.

У таблиці 3 наведено об'єми рідин для підтримки і регідратації за 1 добу і за 1 год. Введений у період початкових реанімаційних заходів об'єм рідини НЕ СЛІД віднімати від об'єму, наведеного в таблиці. Об'єм рідини, випитої хворим (після того, як його стан покращиться), СЛІД відняти від об'єму, наведеного в таблиці.

На додаток до клінічної оцінки дегідратації у процесі терапії, спрямованої на відновлення рідини й електролітів, доцільно розраховувати ефективну осмоляльність. Під час розрахунків обсягів відновлюючих розчинів слід також враховувати втрати рідини у вигляді сечі.

Може знадобитися підвищення вмісту натрію в рідинах, що вводяться, якщо його рівень у крові низький і не підвищується адекватно зниженню рівня ГК. Проте використання великих обсягів 0,9% розчину NaCl може призвести до розвитку гіперхлоремічного метаболічного ацидозу.

Якщо під час проведення регідратації глікемія знижується швидше, ніж на 5 ммоль/л за годину, незважаючи на зменшення швидкості інфузії інсуліну, слід сповільнити швидкість регідратації. Якщо хворий добре переносить пероральну регідратацію, обсяг внутрішньовенної рідини необхідно зменшити. Припиняють інфузію за можливості самостійного прийому рідини. Пероральна регідратація у разі тяжкої дегідратації та ацидозу проводиться лише маленькими частими ковтками води; за умови клінічного покращення, відсутності блювання рекомендують фруктові соки, оральні регідратуючі розчини тощо. Об'єм рідини має відповідати розрахованому для внутрішньовенної регідратації.

Інсулінотерапія

У хворих з ДКА ефективність циркулюючого інсуліну знижена. Хоча під час проведення регідратації відбувається деяке зниження концентрації ГК, для нормалізації глікемії і пригнічення ліполізу й кетогенезу інсулінотерапія вкрай необхідна.

Стандартом інсулінотерапії у хворих з ДКА є введення «малих доз» інсуліну внутрішньовенно. На початку лікування інсулін не слід вводити внутрішньовенно болюсно, тому що це може підвищити ризик розвитку набряку мозку.

- Починати введення інсуліну слід через 1-2 год після початку регідратації, тобто після того, як хворий отримав початковий обсяг рідини.
- Інсулін слід вводити внутрішньовенно крапельно.
- Вводять дозу інсуліну з розрахунку 0,1 ОД/кг/год (наприклад, розвести 50 ОД інсуліну короткої дії у 50 мл фізіологічного розчину, 1 ОД = 1 мл). Таку дозу зберігають щонайменше до виходу хворого з ДКА (pH >7,3, бікарбонати >15 ммоль/л і/або нормалізація аніонної

Продовження на стор. 30.

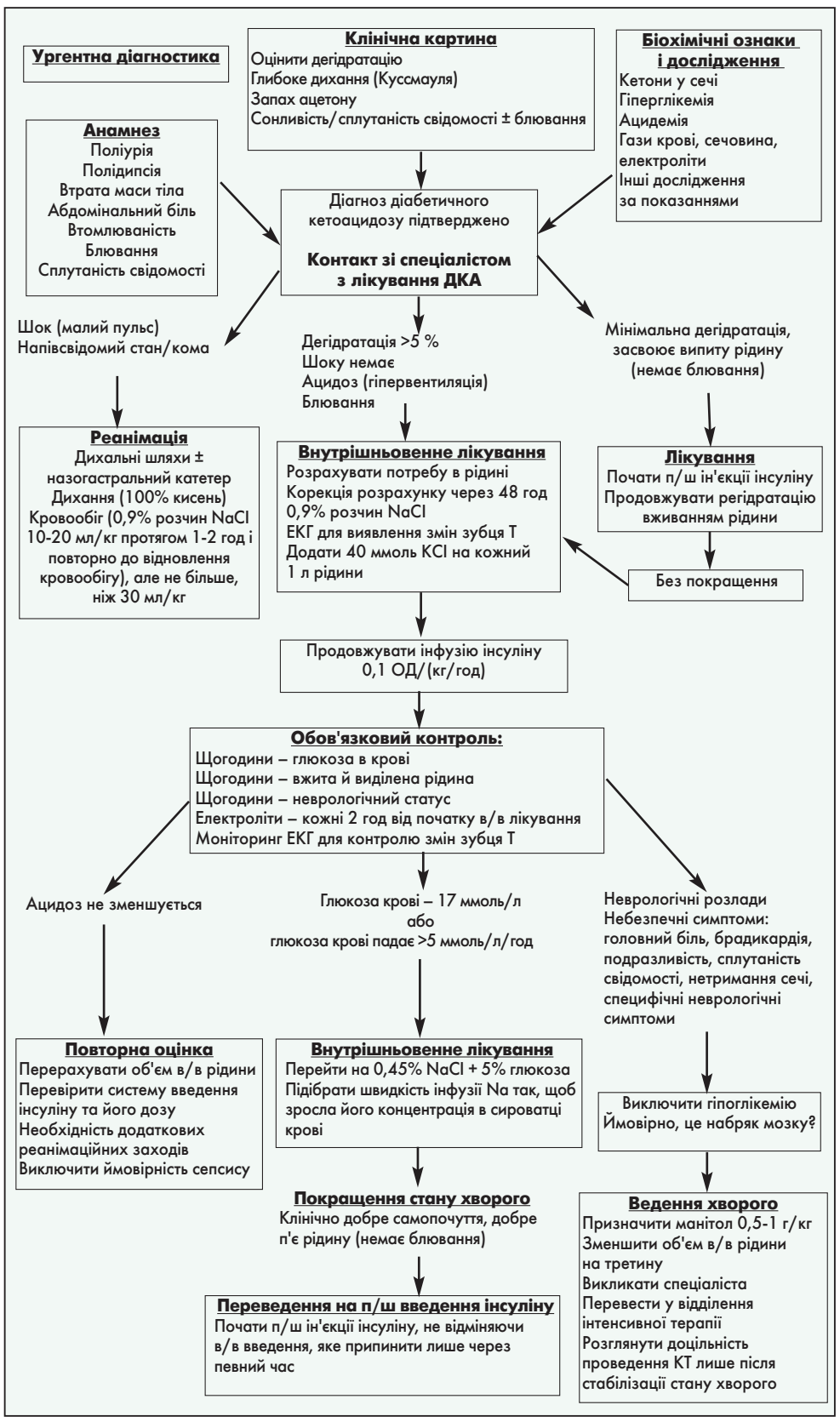


Рис. 3. Алгоритм ургентної діагностики і тактики ведення ДКА у лікувальних закладах третього рівня (Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence, 2011)

Таблиця 3. Альтернативний приклад об'ємів рідин для проведення наступної фази регідратації (ISPAD Clinical Practical Consensus Guidelines, 2009)

Маса тіла, кг	Підтримуючий об'єм, мл/24 год	ДКА: підтримуючий об'єм + 5% маси тіла/24 год	
		мл/24 год	мл/год
4	325	530	22
5	405	650	27
6	485	790	33
7	570	920	38
8	640	1040	43
9	710	1160	48
10	780	1280	53
11	840	1390	58
12	890	1490	62
13	940	1590	66
14	990	1690	70
15	1030	1780	74
16	1070	1870	78
17	1120	1970	82
18	1150	2050	85
19	1190	2140	89
20	1230	2230	93
22	1300	2400	100
24	1360	2560	107
26	1430	2730	114
28	1490	2890	120
30	1560	3060	128
32	1620	3220	134
34	1680	3360	140
36	1730	3460	144
38	1790	3580	149
40	1850	3700	154
45	1980	3960	165
50	2100	4200	175
55	2210	4420	184
60	2320	4640	193
65	2410	4820	201
70	2500	5000	208
75	2590	5180	216
78	2690	5380	224

Примітка: дані таблиці засновані на значеннях підтримуючих об'ємів згідно з D.C. Darrow (1959). Для маси тіла >32 кг об'єми підібрано так, щоб не перевищувати у 2 рази підтримуючі об'єми.

Н.Б. Зелінська, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Діабетичний кетоацидоз у дітей

Продовження. Початок на стор. 27.

різниці), що завжди потребує значно більше часу, ніж нормалізація лише концентрації ГК.

• У разі підвищеної чутливості хворого до інсуліну (наприклад, деякі маленькі діти з ДКА, хворі з гіперосмолярним гіперглікемічним станом і деякі старші діти з діабетом) дозу може бути зменшено до ≤0,05 ОД/кг/год за умови, що метаболічний ацидоз при цьому продовжує знижуватися.

• Під час початкового відновлення об'єму рідини концентрація ГК різко зменшується, надалі, після початку інсулінотерапії, рівень ГК зазвичай знижується зі швидкістю 2-5 ммоль/л/год, залежно від графіка ін'єкцій і кількості введеної глюкози.

• Для попередження надмірно швидкого зниження рівня ГК і розвитку гіпоглікемії, коли концентрація ГК зменшиться приблизно до 14-17 ммоль/л, або раніше, якщо її зниження відбувається занадто швидко, до рідин, які вводяться внутрішньовенно, слід додавати 5% розчин глюкози (наприклад, 5% розчин глюкози в 0,45% NaCl).

• Може виникнути необхідність у введенні 10% або навіть 12,5% розчину декстрози (глюкози) для попередження розвитку гіпоглікемії, коли є необхідність продовжувати інфузію інсуліну для корекції метаболічного ацидозу.

• Якщо рівень ГК зменшується дуже швидко (>5 ммоль/л/год), доцільно додавати глюкозу до інфузійних розчинів навіть до того, як її концентрація знизиться до 17 ммоль/л.

• Якщо біохімічні показники ДКА (pH, аніонна різниця) не покращуються, слід провести повторне обстеження хворого, переглянути режим інсулінотерапії і розглянути інші можливі причини порушень реакції організму хворого на інсулін (наприклад, інфекції, помилки в приготуванні ін'єкційних розчинів інсуліну).

• У випадках, коли проведення безперервного внутрішньовенного вливання інсуліну є неможливим, так само ефективним і цілком безпечним, як і внутрішньовенне введення інсулінів короткої дії, є введення аналогів інсуліну ультракороткої дії підшкірно або внутрішньом'язово щогодини або кожні 2 год (однак таке введення протипоказане у разі порушення периферичної циркуляції):

– початкова доза аналога інсуліну ультракороткої дії – підшкірно 0,3 ОД/кг, через 1 год і надалі щогодини – із розрахунку 0,1 ОД/кг або 0,15-0,20 ОД/кг кожні 2 год;

– якщо концентрація ГК знизилася до показника <14 ммоль/л, а ДКА зберігається (pH залишається <7,3), необхідно додати 5% глюкозу і продовжувати інсулінотерапію, як зазначено вище;

– якщо прояви ДКА зменшуються і концентрація ГК становить <14 ммоль/л – зменшити дозу аналога інсуліну до 0,05 ОД/кг/год для того, щоб утримувати показники ГК на рівні 11 ммоль/л до повного усунення ДКА.

• Під час лікування можливе зниження глікемії за рахунок покращення ниркової перфузії і втрати глюкози із сечею, а також поліпшення перфузії тканин з покращенням чутливості до інуліну.

• Переходять на підшкірне введення інсуліну лише за умови усунення ДКА (pH >7,3, бікарбонати >15 ммоль/л та/або нормалізація аніонної різниці). Терапію інсуліном не слід припиняти або вводити його в дозі <0,05 ОД/кг/год, оскільки він необхідний для пригнічення кетогенезу й усунення ацидозу. Тому перша підшкірна ін'єкція вводиться за 1-2 год до припинення внутрішньовенного введення інсуліну (аналога інсуліну ультракороткої дії – за 15-30 хв), щоб він встиг потрапити в кров. При використанні інсулінів середньої тривалості або тривалої дії інтервал має бути збільшений, а внутрішньовенне введення інсуліну слід зменшувати поступово. Наприклад, для хворих, які перебувають на базально-болюсному режимі, першу дозу базального інсуліну вводять увечері, а внутрішньовенну інфузію інсуліну припиняють на наступний ранок.

• Після переведення пацієнта на підшкірне введення інсуліну слід частіше визначати рівень ГК, щоб попередити розвиток гіпер- або гіпоглікемії.

Усунення дефіциту калію

ДКА завжди супроводжується загальним дефіцитом калію, незважаючи на те, що під час обстеження рівень калію в сироватці крові може бути нормальним, підвищеним або зниженим. Головним чином відбувається втрата внутрішньоклітинного калію за рахунок його трансмембранного переміщення, зумовленого гіпертонічністю позаклітинного середовища, а підвищення глюконеогенезу та протеолізу, викликане недостатністю інсуліну, також стимулює вихід іонів калію з клітини. Організм втрачає калій при блюванні і внаслідок осмотичного діурезу. Значне зменшення об'єму рідини викликає вторинний гіперальдостеронізм, який призводить до збільшення екскреції калію із сечею і ще більшого посилення його дефіциту в крові. При порушенні функції нирок, з підвищенням концентрації ГК та зменшенням екскреції калію, створюються умови для розвитку гіперкаліємії. Введення інсуліну й корекція ацидозу сприяють переміщенню калію назад у клітину і зниженню його рівня в крові. Різке падіння рівня калію в крові створює загрозу розвитку серцевих аритмій.

У разі відсутності можливості швидкого лабораторного визначення концентрації калію наявність гіпер- або гіпокаліємії у дитини можна встановити за допомогою ЕКГ. Сплощення зубця Т, збільшення інтервалу QT і поява зубців U характерні для гіпокаліємії. Високі, симетричні пікоподібні зубці Т, укорочені інтервали QT є ознаками гіперкаліємії.

Відновлювальну терапію препаратами калію слід проводити незалежно від рівня цього електроліту в сироватці крові.

• Якщо у хворого рівень калію в сироватці крові знижений, введення калію слід починати одночасно з початком поповнення обсягу рідини і до початку інсулінотерапії. В інших випадках можна починати введення калію після початку поповнення рідини й одночасно з початком інсулінотерапії. При гіперкаліємії замісну терапію калієм відкладають до отримання даних про стан діурезу.

• Наявність гіпер- або гіпокаліємії у дитини можна виявити за допомогою ЕКГ (плоский зубець Т, подовження інтервалу QT, зубці U – ознаки гіпокаліємії).

• На початку лікування вводять розчини, у яких концентрація калію становить 40 ммоль/л. Далі замісна терапія калієм ґрунтується на даних його визначення в сироватці крові. Якщо калій вводиться з першим розчином для швидкого відновлення об'єму, його концентрація має становити 20 ммоль/л.

• Калію фосфат можна використовувати поряд з калію хлоридом або ацетатом, наприклад 20 ммоль/л калію хлориду і 20 ммоль/л калію фосфату або 20 ммоль/л калію фосфату і 20 ммоль/л калію ацетату.

• Введення калію слід продовжувати протягом усього періоду внутрішньовенного введення рідини.

• Максимальна рекомендована швидкість внутрішньовенного введення розчинів калію зазвичай становить 0,5 ммоль/кг/год.

• Якщо, незважаючи на введення розчинів калію з максимально допустимою швидкістю, гіпокаліємія зберігається, можна зменшити швидкість інфузії інсуліну.

Відновлення кислотно-лужної рівноваги

Першопричиною виникнення метаболічного ацидозу є дефіцит інсуліну. Тому кислотно-лужна рівновага зазвичай відновлюється у разі проведення адекватної інсулінотерапії та регідратації. Інсулін зупиняє подальше утворення кетонів і сприяє їх перетворенню на бікарбонат. Лікування гіповолемії покращує тканинну перфузію і функцію нирок, що збільшує екскрецію органічних кислот.

У контрольованих дослідженнях не було виявлено клінічної ефективності усунення ДКА за допомогою введення бікарбонатів (соди). Більше того, лікування бікарбонатами може спричинити парадоксальний ацидоз мозку, а швидка корекція ацидозу бікарбонатами призводить до гіпокаліємії або посилює її, при цьому не можна розрахувати, яку кількість натрію необхідно ввести, а відповідне зменшення концентрації NaCl у введених рідинах може тільки підвищити осмолярність крові.

Таким чином, застосування бікарбонатів не рекомендується, за винятком хворих з тяжким ацидозом (pH артеріальної крові <6,9), у яких знижена скоротливість серця і периферична вазодилатація погіршують тканинну перфузію, а також пацієнтів із загрозливою для життя гіперкаліємією.

Якщо під час первинного дослідження встановлюють рівень pH <6,9, бікарбонат не вводять, а розпочинають відповідну регідратацію та інсулінотерапію. Повторно досліджують pH через годину, і якщо зберігається шок і pH залишається <6,9, бікарбонат вводиться з розрахунку 1-2 ммоль/кг маси тіла: 50% дози вводять протягом 30 хв, інші 50% дози – упродовж 1-2 год. Обов'язковим є додаткове введення розчину калію. Після досягнення pH ≥6,9 уведення бікарбонату припиняють.

Інші заходи

Корекція фосфатів. Виснаження внутрішньоклітинного пулу фосфатів при ДКА відбувається внаслідок осмотичного діурезу. Після початку лікування спостерігається істотне зниження рівня фосфатів у плазмі крові, яке посилюється введенням інсуліну, що сприяє входу фосфору у клітини. Загальне зниження в організмі вмісту фосфатів зумовлене різними метаболічними порушеннями. Клінічно виражена гіпофосфатемія може виникнути у разі внутрішньовенного введення рідин без вживання їжі понад 24 год. Разом з тим проведене проспективне дослідження не продемонструвало клінічних переваг заходів щодо відновлення рівня фосфатів у крові, а введення фосфатів може провокувати гіпокальцемію. Лікування призначається лише у разі тяжкої гіпофосфатемії, що поєднується із слабкістю нез'ясованого походження. Як безпечну альтернативу можна використовувати введення або калію фосфату, або його поєднання з калію хлоридом чи калію ацетатом, за умови моніторингу рівня кальцію в крові, щоб уникнути розвитку гіпокальцемії.

Для профілактики синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) двічі протягом першої доби вводять гепарин по 2500-5000 ОД (з подальшим контролем часу згортання крові).

Для лікування і профілактики інфекційних захворювань призначають антибіотики широкого спектра дії.

Лікування набряку мозку слід розпочати при першій підозрі на його розвиток, тому біля ліжка хворого мають бути доступні розчин манітолу і гіпертонічний розчин натрію хлориду:

– перш за все головний кінець ліжка хворого необхідно підняти;

– ввести манітол внутрішньовенно з розрахунку 0,5-1,0 г/кг маси тіла протягом 20 хв і за відсутності реакції упродовж від 30 хв до 2 год повторити інфузію;

– зменшити на одну третину об'єм рідини, що вводиться;

– альтернативою манітолу або другою лінією терапії, якщо відсутня реакція на введення манітолу, може бути гіпертонічний (3%) розчин натрію хлориду з розрахунку 5-10 мл/кг маси тіла, який вводять протягом 30 хв;

– пацієнтам із загрозою легеневої недостатності може знадобитись інтубація, разом з тим не рекомендується інтенсивна гіпервентиляція (до pCO_2 <2,9 кПа [22 мм рт. ст.]), яка асоціюється з поганими результатами;

– після того, як буде розпочато лікування набряку мозку, бажано провести комп'ютерну томографію головного мозку для виявлення можливих органічних причин розладів функціонального стану мозку (спостерігають приблизно у 10% випадків), зокрема тромбозів або крововиливів, які вимагають специфічної терапії.

Прогноз

Під час лікування ДКА можливі такі ускладнення, як неадекватна регідратація, гіпоглікемія (внаслідок швидкого зниження глікемії), гіпокаліємія (інсулінотерапія, введення бікарбонату), набряк мозку, гіперхлоремічний ацидоз (надмірне введення солей під час регідратації), повторна гіперглікемія (припинення внутрішньовенного введення інсуліну без продовження його підшкірного введення), некардіогенний набряк легень.

Іншими несприятливими наслідками ДКА, у тому числі такими, які можуть спричинити смерть хворих, є: гіпокаліємія, гіперкаліємія, тяжка гіпофосфатемія, гіпоглікемія, інші ускладнення з боку ЦНС (ДВЗ, тромбоз синусів твердої мозкової оболонки, тромбоз базилярної артерії); тромбоз периферичних вен; сепсис; риноцеребральний або легеневий мукормікоз; аспіраційна пневмонія; набряк легенів; респіраторний дистрес-синдром; пневмоторакс, пневмомедіастинум і підшкірна емфізема; рабдоміоліз; гостра ниркова недостатність; гострий панкреатит.

Профілактика ДКА та його рецидивів полягає в усуненні причин, що призводять до розвитку ДКА.

Лікування ДКА будь-якої тяжкості не може вважатися завершеним, доки не будуть з'ясовані його причини і проведені відповідні заходи, спрямовані на те, щоб уникнути його повторення.

Доцільною є практика визначення в домашніх умовах концентрації β-гідроксибутирату в крові одночасно з визначенням рівня кетонів у сечі, що сприяє ранній діагностиці ДКА і зменшує кількість звернень до лікувальних установ (відділень швидкої допомоги, а також госпіталізацій до профільного стаціонару). Така рекомендація обґрунтована тим, що концентрація β-гідроксибутирату в крові є більш чутливим показником кетозу, і якщо тест на визначення рівня кетонів у сечі буде або негативним, або слабо позитивним, або виявлятиме лише сліди кетонів, концентрація β-гідроксибутирату в крові може підвищитися до рівня, характерного для ДКА. Визначення концентрації β-гідроксибутирату в крові особливо важливе для профілактики ДКА у хворих, що користуються інсуліновими помпами, оскільки припинення подачі інсуліну у них швидко призводить до кетозу.

Диабет и беременность: бремя двойной ответственности

Ведение беременных пациенток с той или иной патологией часто ставит в затруднительное положение врачей разных специальностей. Причиной является как незнание особенностей лечения этой категории больных, так и двойная ответственность за здоровье беременной и будущего ребенка. Снимать груз ответственности с плеч врача мы, безусловно, не станем, но напомним основные принципы ведения беременных с сахарным диабетом (СД). Раскрыть эту тему мы попросили главного эндокринолога МЗ Украины, члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

Б.Н. Маньковский

Актуальность проблемы

В многочисленных исследованиях было показано, что наличие СД у беременных, особенно плохо контролируемого, ассоциируется с более тяжелым течением беременности и более высокой частотой неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов по сравнению с такими показателями у женщин без нарушений углеводного обмена. В исследовании D.M. Jensen и соавт. (2004) показано, что у этой категории пациенток в 7 раз выше частота преэклампсии и преждевременных родов, в 5 раз – мертворождения, в 2 раза – врожденных пороков и макросомии у новорожденных. Макросомия может на первый взгляд показаться неопасным осложнением, однако она часто утяжеляет течение родов, существенно повышая риск кесарева сечения в когорте женщин с СД. Важно подчеркнуть, что в этом проспективном исследовании были отмечены более высокие показатели гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) до и во время беременности у женщин с неблагоприятными перинатальными исходами (перинатальная смерть и/или врожденные пороки развития).

Сегодня строгий контроль показателей гликемии признан важнейшим условием благополучного течения и разрешения беременности у женщин с СД. При этом целевой уровень HbA_{1c} у беременных с СД должен быть ниже, чем у небеременных с СД.

Чтобы обеспечить нормальное течение беременности у пациенток с СД, следует стремиться к достижению таких же показателей гликемии, как у здоровых беременных, у которых уровень HbA_{1c} достоверно ниже, чем у здоровых небеременных. На ранних сроках беременности верхней границей нормы HbA_{1c} является 5,7%, на более поздних сроках – 5,6%, в то время как у небеременных – 6,3%.

Проблемы и подходы к лечению СД у беременных с ранее диагностированным СД (прегестационным) отличаются от таковых при выявлении СД непосредственно во время беременности (гестационного). Поэтому их диагностику, лечение и акушерские аспекты следует рассмотреть отдельно.

Гестационный диабет

Определение. Гестационным диабетом называют нарушение толерантности к глюкозе различной степени выраженности, которое начинается или впервые выявляется во время беременности.

Причины и механизмы развития. Известно, что во время беременности у здоровой женщины за счет повышения уровня контринсулярных гормонов снижается чувствительность периферических тканей к инсулину, т.е. развивается физиологическая инсулинорезистентность. Если β-клетки поджелудочной железы не скомпрометированы, они временно повышают секрецию инсулина, поддерживая тем самым нормальный уровень глюкозы крови. Однако у некоторых женщин к началу беременности функция β-клеток может быть уже несколько нарушена. Вне беременности секретируемого ими инсулина пока еще достаточно для поддержания нормального уровня гликемии, но полностью компенсировать физиологическую гестационную инсулинорезистентность они не могут, поэтому уровень глюкозы крови повышается. В большинстве случаев после рождения ребенка и снижения уровня контринсулярных гормонов равновесие восстанавливается, что приводит к нормализации уровня глюкозы крови. Однако не стоит забывать, что гестационный СД указывает на наличие дефекта секреции инсулина и является одним из важнейших предикторов развития гестационного СД при следующей беременности и СД 2 типа в будущем. Такие пациентки требуют повышенной настороженности со стороны врачей.

Распространенность. Еще недавно эпидемиологические исследования указывали на то, что гестационный СД развивается примерно у 2-6% беременных. Однако влияние таких факторов, как малоподвижный образ жизни современных людей, эпидемия ожирения, увеличение количества беременных старшего возраста, а также ужесточение критериев диагностики гестационного диабета, о которых пойдет речь ниже, сегодня ассоциируется с наличием этой патологии практически у каждой пятой беременной женщины (T. Cundy, 2014).

Влияние на акушерские и неонатальные исходы. Гестационный СД имеет как ближайшие, так и отдаленные негативные последствия.

У беременных с гестационным диабетом повышен риск развития артериальной гипертензии, преэклампсии и преждевременных родов.

Роды могут осложниться дистоцией плечиков и повреждением родовых путей из-за макросомии. Существенно повышается при неконтролируемом гестационном диабете риск кесарева сечения.

У новорожденных от матерей с гестационным СД чаще, чем в общей популяции, отмечаются макросомия, гипогликемия, недоношенность, желтуха, респираторный дистресс-синдром. Неонатальная смертность при гестационном СД относительно невысока, однако выше, чем в когорте здоровых женщин.

Среди отдаленных неблагоприятных последствий гестационного СД следует отметить повышенный риск развития СД 2 типа и других метаболических нарушений как у матери, так и у ребенка.

Скрининг и диагностика. У некоторых пациенток с гестационным СД могут наблюдаться такие симптомы: повышенная утомляемость, полидипсия, учащенное мочеиспускание, тошнота и рвота, снижение массы тела; также может иметь место инфицирование мочеполовой системы и кожи. Как правило, эти симптомы незначительно выражены и не угрожают жизни беременной, часто они ею игнорируются либо не распознаются врачом как признаки диабета. Еще чаще гестационный СД протекает бессимптомно, что существенно затрудняет диагностику этой патологии. При этом, как было отмечено выше, гестационный диабет ассоциируется со значимыми неблагоприятными последствиями и поэтому требует своевременного выявления.

Для этого в разных странах мира применяются различные подходы. В некоторых проводится массовый скрининг беременных с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ), в других его выполняют только у беременных из групп риска (селективный скрининг). Безусловно, эффективнее обследовать всех беременных, однако такой подход сложнее организационно и требует больших затрат.

Алгоритм скрининга в нашей стране, утвержденный приказом МЗ Украины, предусматривает массовый скрининг с проведением часового ПТТГ с 50 г глюкозы всем беременным на сроке 24-28 нед (за исключением женщин с прегестационным диабетом). Это исследование проводят в любое время дня, необязательно натощак. Беременной дают выпить раствор 50 глюкозы в 200 мл воды и через 1 ч определяют уровень гликемии в плазме венозной крови.

Однако наличие подозрительных симптомов, факторов риска, а также обнаружение гипергликемии натощак (≥5,83 ммоль/л в венозной крови и ≥5 ммоль/л в цельной капиллярной) являются показаниями для немедленного проведения ПТТГ. Если его показатели у данной категории женщин повышенного риска в норме (<7,8 ммоль/л), ПТТГ повторяют на сроке 24-28 нед.

Если уровень глюкозы крови при проведении одночасового ПТТГ ≥7,8 ммоль/л, следует провести 3-часовой ПТТГ со 100 г глюкозы. Он проводится натощак утром (последний прием пищи не менее чем за 12 ч). В периферическую вену вставляется катетер, женщине дают выпить раствор 100 г глюкозы в 250 мл воды с добавлением лимонного сока, кровь для определения гликемии забирают натощак и через 1; 2 и 3 ч. Во время исследования женщина должна находиться в состоянии покоя и не принимать пищу (воду пить можно). Нормальные показатели глюкозы в плазме венозной крови у беременных при проведении 3-часового теста составляют: натощак <5,83 ммоль/л; через 1 ч <10,55 ммоль/л; через 2 ч <9,16 ммоль/л; через 3 ч <8,05 ммоль/л.

Факторами риска развития гестационного СД, указывающими на необходимость проведения ПТТГ после первого же обращения беременной женщины, являются:

- возраст беременной старше 25 лет;
- ожирение;
- семейный анамнез диабета;
- гестационный диабет в анамнезе;
- невынашивание беременности или мертворождение в анамнезе;
- рождение ребенка с массой тела более 4 кг и/или пороками развития;
- наличие артериальной гипертензии;
- многоводие.

Связь гипергликемии с повышением частоты неблагоприятных исходов беременности была обнаружена достаточно давно и неоднократно подтверждена в эпидемиологических исследованиях. Однако недавно в исследовании HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) было установлено, что негативное влияние на течение и исход беременности оказывают даже показатели гликемии, которые несколько выше нормы, но ниже уровня, характерного для СД. В этом масштабном международном многоцентровом проспективном обсервационном исследовании принимали участие 25 505 беременных из 9 стран мира. Всем участницам проводили ПТТГ на 24-32-й неделе беременности. В дальнейший анализ включали только женщин, у которых уровни глюкозы крови натощак составляли <5,8 ммоль/л и через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы <11 ммоль/л, т.е. не соответствовали критериям диабета. Таких пациенток оказалось 23 316. Анализ исходов беременности в этой когорте женщин показал прямую линейную корреляцию между показателями гликемии (натощак, через 1 и 2 ч при проведении ПТТГ) и частотой первичных конечных точек исследования: увеличения массы тела новорожденного, повышения уровня С-пептида в пуповинной крови, первичного кесарева сечения и гипогликемии у новорожденных. Похожая связь была установлена и для вторичных конечных точек: преэклампсии, преждевременных родов, дистоции плечиков, повреждения родовых путей, гипербилирубинемии, необходимости проведения интенсивной терапии новорожденного. Следует еще раз подчеркнуть, что корреляция была линейной, т.е. не было какого-либо определенного порогового значения гликемии, после которого риск начинал резко возрастать. Он был повышен даже при очень незначительном увеличении гликемии.

На основании полученных в исследовании HAPO результатов Международная ассоциация групп изучения проблемы диабета у беременных (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) посчитала целесообразным предложить более жесткие критерии диагностики гестационного СД. Согласно рекомендациям IADPSG, для установления диагноза гестационного СД достаточно соответствия хотя бы одному из нижеперечисленных критериев:

– гликемия натощак ≥5,1 ммоль/л;

– гликемия через 1 ч при проведении ПТТГ ≥10 ммоль/л;

– гликемия через 2 ч при проведении ПТТГ ≥8,5 ммоль/л.

Согласно рекомендациям IADPSG, ПТТГ следует проводить на 24-28-й неделе гестации всем без исключения

Продолжение на стр. 32.

Диабет и беременность: бремя двойной ответственности

Продолжение. Начало на стр. 31.

беременным. Кроме того, при наличии факторов риска обязательно определение глюкозы крови натощак или в любое время дня при первом обращении женщины по поводу беременности. При отсутствии факторов риска такое исследование желательно, но не обязательно. Если же на первом визите у беременной выявляют указанные ниже уровни гликемии, следует установить диагноз не гестационного, а манифестного СД:

- уровень глюкозы натощак >7 ммоль/л;
- HbA_{1c} >6,5%;
- случайно выявленный уровень гликемии (т.е. в течение дня, не натощак) >11 ммоль/л с обязательным подтверждением с помощью определения гликемии натощак или HbA_{1c}.

Такой подход, безусловно, повысит частоту выявления СД в популяции беременных, но и, скорее всего, позволит сократить риск связанных с ним нежелательных явлений при условии контроля гликемии. Так, например, C.A. Crowther и соавт. (2005) показали четырехкратное сокращение риска серьезных перинатальных осложнений в группе активного вмешательства при гестационном СД (диетотерапия, регулярный мониторинг гликемии и инсулинотерапия при необходимости; n=490) по сравнению с группой с обычным подходом к ведению заболевания (n=510). Частота составила 1 и 4% соответственно (ОР 0,33; 95% ДИ 0,14-0,75; p=0,01). Частота макросомии сократилась наполовину. Перинатальная смертность в группе традиционного подхода составила 1%, а в группе активного лечения не зафиксирована.

Уточняют установленный во время беременности диагноз гестационного СД через 45-60 дней после родов. Иногда гипергликемия сохраняется, и женщине ставят диагноз СД 2 типа. Остальным пациенткам настоятельно рекомендуется регулярный скрининг на СД 2 типа в последующем, так как они относятся к группе повышенного риска его развития. У многих женщин с гестационным СД в анамнезе СД 2 типа развивается спустя 5-15 лет.

Лечение. Всем беременным с гестационным СД рекомендован регулярный самоконтроль уровня гликемии с помощью глюкометра (несколько раз в день).

У большинства пациенток с гестационным СД удается достичь контроля гликемии с помощью немедикаментозных методов – диетотерапии и нормализации физической активности.

В основе диеты лежит уменьшение количества углеводов, особенно рафинированных (до 35-40% от общей энергетической ценности рациона), а также сокращение калорийности рациона у женщин с ожирением (приблизительно на 30%). Следует переориентировать женщину с продуктов, содержащих легкоусвояемые углеводы (сахар, мука высшего сорта и т.д.), на овощи, фрукты и крупы, также содержащие углеводы. Калорийность суточного рациона у женщин с нормальной массой тела должна составлять 30-35 ккал на 1 кг идеальной массы тела (2000-2400 ккал/сут), у пациенток с ожирением – 25 ккал/кг/сут, с дефицитом массы тела – 40 ккал/кг/сут.

Важное место в лечении гестационного СД занимают физические упражнения, которые повышают чувствительность периферических тканей к инсулину и улучшают гликемический контроль.

Примерно у 10-20% беременных женщин с гестационным СД не удается контролировать уровень гликемии с помощью диеты и физических упражнений. Если показатель гликемии натощак все еще превышает 6,9 ммоль/л, показано назначение инсулинотерапии. Она является единственным из фармакологических методов лечения гестационного СД, убедительно доказавшим свою эффективность и безопасность в отношении течения беременности, а также риска врожденных аномалий плода. Пациентке должна быть подобрана индивидуальная схема инсулинотерапии исходя из клинической ситуации. Это могут быть как 3-4 инъекции в день инсулина короткого действия, так и назначение базально-болюсного режима. В некоторых случаях можно рассмотреть возможность применения предварительно смешанных инсулинов. Начало инсулинотерапии проводится в условиях эндокринологического стационара.

Есть основания полагать, что достаточно безопасными для применения во время беременности могут быть такие пероральные сахароснижающие средства, как метформин, глибенкламид и акарбоза. Однако для широкого внедрения их в клиническую практику как средств для лечения гестационного СД доказательная база пока недостаточна. Метформин у женщин с гестационным СД уже используется в ряде клиник Европы и США, однако к его назначению следует подходить осторожно, так как существуют данные о незначительном повышении риска малых пороков развития, лактацидоза, мертворождения, гипогликемии у новорожденных. Нельзя применять во время беременности большинство производных сульфонилмочевины (в связи с высоким риском затяжной гипогликемии у новорожденных) и тиазолидиндионы (обладают тератогенным эффектом).

Акушерские аспекты. Гестационный СД не является показанием для прерывания беременности.

При ведении беременных с гестационным СД необходима настороженность врача в отношении артериальной гипертензии, преэклампсии, многоводия, гипоксии плода, их своевременное и адекватное лечение. При выявлении указанных осложнений рекомендована госпитализация в отделение экстрагенитальной патологии беременных. Также показан регулярный контроль состояния плода и его размеров с помощью актографии (подсчет количества шевелений плода) и ультразвукового исследования.

Рекомендованный срок родоразрешения при отсутствии серьезных осложнений – 38-40 нед гестации (в зависимости от размеров плода), при наличии плохо контролируемой артериальной гипертензии, преэклампсии и других осложнений – от 37 нед (с оценкой степени зрелости легких плода). Родоразрешение проводится через естественные родовые пути, если нет акушерских показаний к кесареву сечению.

В подавляющем большинстве случаев беременная с гестационным СД может взять под контроль показатели гликемии и тем самым предупредить неблагоприятные последствия для себя и будущего ребенка. Со стороны врача необходимы настороженность в отношении этой патологии, грамотное консультирование и выбор тактики лечения, психологическая поддержка.

Прегестационный диабет

Еще несколько десятилетий назад женщинам с диабетом вообще рекомендовали не беременеть или советовали прерывать беременность на ранних сроках. Сегодня ситуация коренным образом изменилась, женщины с СД успешно вынашивают и рожают детей, но все же ситуация с прегестационным СД 1 или 2 типа несколько сложнее, чем с гестационным диабетом. Ведение таких пациенток требует больше внимания и усилий от врачей (эндокринологов и акушеров-гинекологов). Связано это с тем, что у многих из них к началу беременности уже есть хронические осложнения диабета и затруднено достижение гликемического контроля вследствие длительного анамнеза заболевания.

Влияние на акушерские и неонатальные исходы. Прегестационный СД также ассоциируется с повышением риска таких нежелательных явлений, как преждевременные роды и макросомия. Однако, в отличие от гестационного СД, для прегестационного характерно еще и повышение частоты врожденных пороков развития (поскольку гипергликемия имеет место на ранних сроках беременности), а также более высокие показатели перинатальной смертности. Кроме того, следует помнить, что у беременных с СД, получающих инсулинотерапию, выше риск тяжелой гипогликемии по сравнению с небеременными.

Особенности ведения пациенток. Беременным с прегестационным СД необходим очень жесткий гликемический контроль, начиная не только с самого раннего срока беременности, а еще с этапа прегравидарной подготовки.

Целевыми для этой категории женщин являются такие показатели гликемии:

- натощак – 3,3-5,6 ммоль/л (измерение ежедневно);
- в течение дня – до 8 ммоль/л (измерение несколько раз в сут);
- HbA_{1c}<5,6% (измерение ежемесячно),
- отсутствие гипогликемий и ацидоза.

В прегравидарной подготовке женщин с СД 2 типа и избыточной массой тела/ожирением делают особый акцент на снижении веса, поскольку это позволит уменьшить инсулинорезистентность и улучшить контроль гликемии.

Ведение беременной с СД 2 типа подразумевает, как правило, перевод на период гестации с пероральных сахароснижающих препаратов на инсулинотерапию. В отдельных случаях можно рассмотреть возможность контроля диабета с помощью диеты, однако при соблюдении следующих условий: исходно не очень высокие показатели гликемии, высокая приверженность пациентки к лечению, тщательный самоконтроль, эффективность вмешательства. Что касается применения пероральных сахароснижающих препаратов, то такая возможность изучается, но все еще не может считаться рутинной практикой.

Инсулинотерапия для беременных с СД 1 типа является безальтернативным вариантом лечения.

Инсулинотерапия СД 1 и 2 типа может проводиться как в режиме многократных инъекций инсулина короткого действия, так и в базально-болюсном режиме. Дозу инсулина для беременной следует подбирать очень тщательно, чтобы минимизировать риск тяжелой гипогликемии. Титровать инсулин может сама женщина, но визиты к врачу должны быть частыми. Важную роль играет обучение и психологическая поддержка. Оптимальным выбором у беременных является применение аналогов инсулина короткого действия, что позволяет существенно снизить риск гипогликемии и при этом достичь хорошего гликемического контроля. Кроме того, улучшить контроль диабета у беременных позволяет использование инсулиновой помпы.

Беременным с прегестационным СД показана плановая госпитализация на 22-24-й неделе беременности для коррекции инсулинотерапии, выявления признаков задержки внутриутробного развития плода или диабетической фетопатии, предупреждения многоводия, преэклампсии, инфекционных осложнений.

Показаниями к немедленной госпитализации являются:

- декомпенсация углеводного обмена;
- прогрессирование сосудистых осложнений;
- артериальная гипертензия;
- почечная недостаточность;
- осложнения течения беременности (угроза прерывания, многоводие, преэклампсия);
- нарушение состояния плода.

Акушерские аспекты. В случае прегестационного диабета может возникать вопрос о прерывании беременности. Но это оправдано только в тех случаях, когда тяжелые осложнения СД угрожают здоровью и жизни женщины или будущего ребенка.

Противопоказания к вынашиванию беременности (до 12 нед), согласно Приказу МЗ Украины, включают:

- диабетическую нефропатию IV или V стадии по Mogensen;
- клинические проявления диабетической макроангиопатии (ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь мозга, ишемия нижних конечностей);
- кома или прекоматозное состояние в I триместре;
- концентрация гликозилированного гемоглобина в I триместре >10%.

При гестационнном СД необходима настороженность в отношении артериальной гипертензии, преэклампсии, многоводия, гипоксии плода, их своевременное и адекватное лечение, а также регулярный контроль состояния плода и его размеров с помощью актографии, кардиотокографии и УЗИ.

Рекомендованный срок родоразрешения – 38-40 нед гестации при отсутствии серьезных осложнений или от 37 нед (с оценкой степени зрелости легких плода) при их наличии. Родоразрешение проводится через естественные родовые пути, если отсутствуют акушерские и экстрагенитальные показания к кесареву сечению.

Показаниями к плановому кесареву сечению являются:

- свежие кровоизлияния в сетчатку;
- преэклампсия средней тяжести или тяжелой степени;
- гипоксия плода;
- тазовое предлежание;
- масса плода >4 кг.

Противопоказаниями к плановому кесареву сечению является диабетический кетоацидоз, прекоматозное состояние, кома.

Контроль гликемии во время родов проводится ежечасно. Также во время родов показан тщательный контроль и коррекция артериального давления.

В заключение следует отметить, что современные средства лечения и самоконтроля позволяют обеспечить у большинства пациенток с прегестационным СД практически такое же течение и исход беременности, как у здоровых женщин, но для этого крайне важен жесткий гликемический контроль, причем не только во время беременности, но и на этапе подготовки к ней.

Подготовила ***Наталья Мищенко***

С.М. Черенько, д.м.н., професор, **М.С. Черенько**, к.м.н., Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Особливості ведення вагітних із патологією щитоподібної залози

С.М. Черенько

Загальновідомо, що вагітність істотно впливає на стан та функцію щитоподібної залози (ЩЗ), адже продукція тиреоїдних гормонів і потреба у йоді збільшуються більш ніж на 50% у першому триместрі. У подальшому це може призвести до гіпотиреозу серед жінок із дефіцитом йоду, навіть серед жінок із нормальною функцією ЩЗ у першому триместрі вагітності. Доведено, що дисфункція ЩЗ (як гіпотиреоз, так і тиреотоксикоз) у матері може спричинити спонтанний аборт, передчасні пологи, еклампсію та відшарування плаценти. Було опубліковано декілька наукових праць, присвячених проблемі зниження інтелекту у дітей, народжених від матерів із гіпотиреозом.
У багатьох дослідженнях вивчався вплив тиреоїдного статусу жінки на вагітність та плід, однак і досі залишаються дискусійними деякі аспекти лікування патології ЩЗ під час вагітності.

У 2011 та 2012 роках було опубліковано два консенсуси відповідно Американської тиреоїдної асоціації та Європейської асоціації ендокринологів стосовно ведення вагітних із різноманітною патологією ЩЗ. У 2010 році оприлюднено спільні настанови Американської асоціації клінічних ендокринологів, Італійської асоціації ендокринологів та Європейської тиреоїдної асоціації щодо ведення пацієнтів із вузлами в ЩЗ, у тому числі на тлі вагітності. Саме на ці публікації мають спиратися ендокринологи, акушери-гінекологи та ендокринні хірурги під час ведення таких пацієнток.

Лабораторні тести під час вагітності та їх оцінка

Рівень тиреотропного гормона (ТТГ) значно знижується під впливом плацентарного хоріонічного гонадотропіну, не перевищуючи 2,5 мМО/мл у першому триместрі.

З огляду на значні зміни, що відбуваються у ЩЗ із настанням вагітності, результати здорових вагітних і невагітних жінок можуть істотно різнитися. Саме тому виникла потреба у специфічних нормах не лише для всього цього періоду, а й для кожного триместру окремо. Звичайно, найбільше це стосується визначення рівня ТТГ та вільного тироксину (вТ4) як найбільш застосовуваних тестів. Під час вагітності рівень тиреоглобуліну збільшується, а альбуміну – зменшується, що може значно впливати на загальні рівні тиреоїдних гормонів. У середньому нормальний рівень ТТГ знижується на 0,1-0,4 для нижньої межі норми та на 1,0 для верхньої і може варіювати в різних лабораторіях. Однак якщо лабораторія не встановлювала власні норми, то необхідно використовувати норми, наведені нижче: 0,1-2,5 мМО/мл – для першого, 0,2-3,0 мМО/мл – для другого та 0,3-3,0 мМО/мл – для третього триместру.

Не беручи до уваги вплив порушення функції ЩЗ на вагітність, обидва консенсуси не рекомендують тотальний скринінг рівня тиреоїдних гормонів у першому триместрі. Рівень ТТГ визначають лише у групі ризику наявності патології ЩЗ, а саме: у разі анамнезу патології ЩЗ або оперативного втручання на ЩЗ, у жінок віком понад 30 років, за наявності зоба або симптомів патології ЩЗ, позитивних рівнів антитіл до тиреоїдної пероксидази, у хворих на цукровий діабет 1 типу або інші аутоімунні захворювання, за наявності в анамнезі невиношування або передчасних пологів, опромінення ділянки голови та шиї, у разі сімейного анамнезу патології ЩЗ, при ожирінні 3 ступеня і вище (індекс маси тіла >40 кг/м^2), у разі лікування препаратами аміодарону чи літію, нещодавнього призначення йодованого радіологічного контрасту, безпліддя, проживання в регіоні з вираженим йодним дефіцитом.

Слід зауважити, що ця група ризику, на наш погляд, включає переважну більшість вагітних в Україні та може лише заплутати акушерів-гінекологів. Тому визначення рівня ТТГ в Україні має бути рекомендоване кожній вагітній у першому триместрі або на момент першого звернення.

У зв'язку зі значним зростанням концентрації тироксинзв'язуючих глобулінів рівні загального тироксину та трийодтироніну значно підвищуються з перших тижнів вагітності і можуть збільшуватися в 1,5 раза від верхньої межі популяційної норми. Рівень вільного тироксину може бути неправильно інтерпретований унаслідок інтерференції з високими рівнями тироксинзв'язуючих глобулінів.

У 10-20% жінок з еутиреозом у першому триместрі визначаються позитивні антитіла до тиреоїдної пероксидази або тиреоглобуліну. З них у 16% ТТГ перевищуватиме 4 мМО/мл у третьому триместрі та у 33-50% розвинеться післяпологовий тиреоїдит.

Підвищення рівня антитиреоїдних антитіл (антитіла до тиреопероксидази та тиреоглобуліну) асоціюється з підвищеним ризиком спонтанних абортів та невиношуванням плода. Однак на сьогодні не існує досліджень, які б доводили ефективність лікування таких жінок лівотироксином або іншими препаратами, а отже, скринінг усіх вагітних на наявність цих антитіл вважають недоцільним.

Гіпотиреоз і вагітність

Згідно з останніми консенсусами гіпотиреоз діагностують у разі рівня ТТГ, що перевищує 2,5 мМО/мл, та зниженого рівня вТ4 або рівня ТТГ понад 10 мМО/мл, не беручи до уваги рівень вільного тироксину. Проміжні стани (ТТГ 2,5-10 мМО/мл та вТ4 в межах норми) розцінюють як субклінічний гіпотиреоз.

Гіпотиреоз виникає у близько 0,5% вагітних, а основною його причиною є аутоімунний тиреоїдит (Хашимото). З огляду на те, що гіпотиреоз асоціюється зі значно підвищеними ризиками впродовж вагітності (до 60% – спонтанне переривання вагітності) та зниженням нейрокогнітивного розвитку плода, рання діагностика і початок лікування є вирішальними та необхідними.

Препаратом вибору є лівотироксин, а метою – нормалізація ТТГ у межах, що відповідають нормальним для кожного триместру. Для пацієнтів, які вже отримували лікування з приводу гіпотиреозу до настання вагітності, доза лівотироксину має поступово збільшуватися на 20-50%, починаючи з перших 4-6 тижнів гестації до 16-20-го тижня, після чого вона зазвичай стабілізується.

В одному з досліджень було доведено ефективність підвищення дози лівотироксину на 30% одразу після підтвердження настання вагітності. Дозу збільшували шляхом додавання 2 додаткових таблеток того самого дозування на тиждень (Yassa L. et al., 2010).

Контроль ТТГ слід проводити кожні 4 тижні в першій половині вагітності та принаймні 1 раз між 26-м і 32-м тижнями. Після пологів доза лівотироксину може бути зменшена до попередньої, а контроль ТТГ виконаний через 6 тижнів.

Дані щодо необхідності лікування препаратами лівотироксину субклінічного гіпотиреозу різняться та залежать від наявності тиреоїдних антитіл. Згідно з останніми консенсусами лікування потребують лише жінки з позитивними антитілами до ЩЖ, інших вагітних із субклінічним гіпотиреозом слід спостерігати принаймні кожні 4 тижні до 16-20-го тижня вагітності та принаймні 1 раз між 26-м і 32-м тижнями.

Гіпертиреоз та вагітність

За даними останніх консенсусів, найпоширенішою причиною аутоімунного гіпертиреозу є хвороба Грейвза (дифузний токсичний зоб), що виникає в 0,1-1% усіх вагітностей, тоді як серед неаутоімунних причин перше місце посідає гестаційний гіпертиреоз (1-3%).

Гестаційний гіпертиреоз визначається як транзиторний гіпертиреоз, що характеризується підвищенням рівня вТ4 та зниженням – ТТГ на тлі відсутності маркерів аутоімунного захворювання, обмежується лише першим триместром та зумовлений підвищеними рівнями хоріонічного гонадотропіну. Може супроводжуватися hyperemesis gravidarum (виражена нудота та блювання із втратою понад 5% ваги та кетонурією). Для диференційної діагностики цих найбільш поширених причин гіпертиреозу використовують дані анамнезу, клінічної картини, огляду та **найбільш чутливий маркер – рівень антитіл до рецептора ТТГ. Встановлення правильного діагнозу в цьому випадку є вкрай важливим, адже гестаційний гіпертиреоз не потребує призначення антитиреоїдних препаратів, а гормональний рівень стабілізується самостійно до 14-18 тижнів гестації.** Лікування полягає в корекції водно-електролітних порушень та симптоматичній терапії за наявності hyperemesis gravidarum. Антитиреоїдні препарати можуть призначатися коротким курсом лише у тяжких випадках, коли встановлення діагнозу є сумнівним.

Вважається, що субклінічний гіпертиреоз будь-якого походження (рівень ТТГ менший, ніж триместр-специфічні норми, на тлі нормальних рівнів вТ4) не потребує лікування впродовж усієї вагітності.

Жінки із хворобою Грейвза, що планують вагітність, мають перебувати у стані еутиреозу, який може бути досягнутий будь-яким традиційним способом. У разі лікування радіоактивним йодом тест на вагітність має бути виконаний до лікування, а зачаття відкладене принаймні на 6 міс після проведеного курсу лікування та стабільного досягнення еутиреозу.

Хірургічне лікування в обсязі тиреоїдектомії має бути запропоноване жінкам із високими титрами антитіл до рецептора ТТГ, що планують вагітність у найближчі 2 роки, адже цей вид лікування сприятиме їх більш швидкому зниженню та гарантованому подоланню захворювання.

У разі медикаментозного лікування хвороби Грейвза необхідно пояснити пацієнтці можливі ризики застосування антитиреоїдних препаратів, а також переваги використання пропілтіоурацилу у першому триместрі, а метимазолу/тіамазолу **(в Україні зареєстровано тіамазол під назвою Тирозол у дозуваннях 10 мг та 5 мг)** – у другому і третьому триместрах.

Загалом антитиреоїдні препарати мають добру переносимість і високу ефективність. Побічні ефекти виникають у 3-5% випадків та мають найчастіше алергічний характер (висип, свербіж). Найбільші сумніви під час лікування цими препаратами пов'язані з тератогенними ефектами, адже всі вони добре проникають через плаценту. Найчастіше можуть виникати шкірна аплазія, атрезія хоан і стравоходу, дисморфізм обличчя. Ці мальформації не були описані у разі застосування пропілтіоурацилу, який саме тому залишається препаратом вибору для першого триместру. Однак з огляду на його гепатотоксичність та описані випадки фульмінантного гепатиту рекомендовано перехід на препарати метимазолу/тіамазолу у другому та третьому триместрах. Моніторинг печінкових ферментів є вкрай необхідним, однак немає опублікованих даних стосовно того, що він може попередити розвиток гепатиту. Зазвичай початкові дози для пропілтіоурацилу становлять 50-300 мг, а метимазолу/тіамазолу – 5-15 мг/добу (100 мг пропілтіоурацилу відповідають 7,5-10 мг метимазолу/тіамазолу). Європейський консенсус дозволяє використовувати метимазол/тіамазол упродовж усієї вагітності за умови відсутності пропілтіоурацилу або наявності інших факторів (побічні ефекти, недостатня ефективність тощо), а також рекомендує клінічний підхід до кожного випадку, що потребує заміни препарату.

Комбінація антитиреоїдних препаратів із препаратами лівотироксину не рекомендована з огляду на більш високі дози метимазолу/тіамазолу та пропілтіоурацилу, що використовуються, і більший негативний вплив на плід.

Бета-блокатори (пропранолол, метопролол) можна застосовувати для контролю метаболічних симптомів у невеликих дозах декілька разів на добу, з поступовим зменшенням дози залежно від клінічної картини та відміною препарату за 2-6 тижнів. Тривале використання бета-блокаторів асоціюється із затримкою росту плода, розвитком у нього брадикардії та неонатальної гіпоглікемії.

Метою лікування хвороби Грейвза під час вагітності є досягнення рівня вільного тироксину у межах або незначно вище норми із застосуванням найменших доз антитиреоїдних препаратів. Контроль рівня ТТГ і вТ4 необхідно здійснювати кожні 2-4 тижні на початку лікування та кожні 4-6 тижнів після досягнення бажаного результату. Слід підкреслити, що у таких пацієнток рівень ТТГ може бути нижчим, ніж нижня межа визначення протягом усієї вагітності. Клінічний перебіг хвороби Грейвза має тенденцію до погіршення у першому та покращення – у наступних триместрах. Інколи можливою є навіть відміна лікування наприкінці вагітності.

Тиреоїдектомія має бути запропонована пацієнткам з алергією чи непереносимістю метимазолу/тіамазолу і пропілтіоурацилу, у разі потреби у високих дозах цих препаратів та у випадках відсутності комплаєнсу у вагітних. Найкращим періодом для виконання оперативного втручання є другий триместр. Підготовка до операції може включати застосування розчину калію йодиду (50-100 мг/добу) і бета-блокаторів. На момент операції бажано визначити титр антитіл до рецептора ТТГ для оцінки ризику виникнення гіпертиреозу у плода.

Продовження на стор. 35.

ЕУТИРОКС

ЄДИНИЙ В УКРАЇНІ ЛЕВОТИРОКСИН

в 6 ДОЗУВАННЯХ

ЕУТИРОКС — точна відповідність потребі пацієнта

- **Оригінальний левотироксин європейської якості**
- **Побічні ефекти відсутні при правильно підібраній дозі***
- **Індивідуальний підхід до лікування гіпотиреозу**

Діюча речовина. Levothyroxine sodium. **Лікарська форма.** 1 таблетка 25 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 150 мкг містить відповідно левотироксину натрію 25 мкг, 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 150 мкг. **Фармакотерапевтична група.** Тиреоїдні гормони. Код АТС H03A A01. **Показання для застосування.** Еутиреоїдний зоб. Гіпотиреоз. Замісна терапія після резекції щитовидної залози та для профілактики рецидиву зоба. Рак щитовидної залози (після оперативного лікування). Дифузний токсичний зоб: після досягнення еутиреоїдного стану тиреостатиками. **Фармакологічні властивості.** Левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, має ідентичні ефекти порівняно з гормоном, що секретується щитовидною залозою. Для організму немає різниці між ендогенним гормоном і екзогенним левотироксином. **Побічні реакції.** При правильному застосуванні Еутироксу та контролі клінічних лабораторних показників побічні ефекти не спостерігалися. У випадку передозування препаратом спостерігаються симптоми, характерні для тиреотоксикозу: тахікардія, аритмія, відчуття серцебиття, підвищена пітливість, зменшення маси тіла. При підвищеній чутливості до препарату можуть спостерігатися алергічні реакції на шкірі. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** «Мерк КГаА», Німеччина. **Р.п. МОЗ України:** №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.**

EUTH-FPA-062014-011

* Інструкція для медичного застосування препарату.

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

Takeda

С.М. Черенько, д.м.н., професор, **М.С. Черенько**, к.м.н., Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Особливості ведення вагітних із патологією щитоподібної залози

Продовження. Початок на стор. 33.

Основні ризики для пацієнток з активною хворобою Грейвза пов'язані з розвитком фетального чи неонатального гіпер- або гіпотиреозу, а також центрального транзиторного гіпотиреозу (може виникати у випадках поганого контролю гіпертиреозу у матері впродовж вагітності). Гіпотиреоз (фетальний чи неонатальний) може бути наслідком надлишкових доз антитиреоїдних препаратів, що застосовуються. Ризик розвитку гіпертиреозу у плода або новонародженого становить 1-5% та корелює з титром антитіл до рецептора ТТГ на 22-28-му тижні вагітності. Випадки трикратного підвищення вимагають особливо прицільного моніторингу акушерами-гінекологами та неонатологами, а саме визначення необхідно виконувати у всіх матерів із хворобою Грейвза в анамнезі. Таким пацієнткам обов'язково проводять ультрасонографічне обстеження плода для виявлення тахікардії плода (частота серцевих скорочень >170 уд/хв протягом понад 10 хв), затримки внутрішньоутробного росту, визначення кількості амніотичної рідини та наявності збільшення ЩЗ. Використання кордоцентезу не рекомендують у зв'язку з високими ризиками, з якими асоціюється ця маніпуляція.

Основними причинами тиреотоксикозу у післяпологовому періоді є післяпологовий тиреоїдит (4,1%) та хвороба Грейвза (0,2%). Гіпертиреоїдна фаза тиреоїдиту виникає зазвичай упродовж перших 6 міс після пологів, як правило, переходить у гіпотиреоїдну фазу із поверненням до еутиреозу протягом одного року. Для лікування хвороби Грейвза в період лактації препаратом першого вибору є метимазол/тіамазол, середні дози якого (20-30 мг/добу) вважаються безпечними для дитини, якщо приймаються декілька разів на добу та після годування дитини.

Післяпологовий тиреоїдит (ППТ) перебігає у класичній формі тільки у 25% випадків, має лише тиреотоксичну фазу – у 32% та гіпотиреозну – у 43%, причому 10-20% пацієнтів з останньої групи матимуть постійний гіпотиреоз. Це захворювання належить до аутоімунних та відображає реактивацію імунної системи після подовженого періоду супресії під час вагітності. ППТ характеризується наявністю антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази і виникає у 33-50% жінок із позитивними рівнями цих антитіл у першому триместрі. Середня частота цього стану становить 8,1% та коливається від 1,1 до 16,7%, за даними різних учених. Підвищений ризик мають жінки з іншими аутоімунними захворюваннями – цукровим діабетом 1 типу (25%), системним червоним вовчаком (14%), хворобою Грейвза в анамнезі (44%), хронічним вірусним гепатитом (25%). Імовірність повторного виникнення ППТ під час наступних вагітностей після повернення до стану еутиреозу становить майже 70%. Було опубліковано декілька досліджень щодо взаємозв'язку між ППТ і післяпологовою депресією, однак більшу кореляцію має рівень антитіл, аніж гормонів. Втім, визначення тиреоїдного статусу рекомендують усім жінкам із післяпологовою депресією. **З огляду на деструктивний характер процесу, що виникає в залозі під час ППТ, використання антитиреоїдних препаратів не показане.** За наявності виражених симптомів тиреотоксикозу (що спостерігається вкрай нечасто) рекомендовано застосування бета-блокаторів (пропранолол) у найменших дозах (20-30 мг/добу) упродовж нетривалого періоду. Після закінчення тиреотоксичної фази рівень ТТГ необхідно вимірювати принаймні кожні 2 міс протягом першого року після пологів для діагностики гіпотиреозу. Якщо гіпотиреоз виникає, то рівень ТТГ контролюють кожні 4-8 тижнів, а лікування левотироксином починають за наявності симптомів та/або бажання завагітніти, за умови продовження лактації. Дозу левотироксину намагаються поступово зменшувати через 6 міс після початку лікування. Контроль ТТГ слід здійснювати кожній жінці з ППТ через 1 рік після пологів для виявлення випадків залишкового гіпотиреозу. **Будь-яке лікування жінок із позитивними тиреоїдними антитілами у першому триместрі є неефективним для попередження ППТ, а його застосування – недоцільне.**

Йодне забезпечення під час вагітності та лактації

Добова потреба у йоді вагітних значно зростає, що пояснюється підвищеним синтезом тиреоїдних гормонів, збільшенням екскреції йоду із сечею та, власне, потребами плода. У жінок, які не мають дефіциту йоду до вагітності та проживають у регіонах із достатнім йодним забезпеченням, зазвичай не відбуваються зміни у йодному та тиреоїдному статусі впродовж вагітності. Однак вагітні, які проживають у регіонах навіть із незначним дефіцитом йоду, здебільшого вичерпують власні запаси до третього триместру, що може призвести до гіпотиреозу. Індивідуальне визначення екскреції йоду із сечею не є дуже вірогідним через підвищення виведення йоду під час вагітності та значні добові коливання цього виведення. Було доведено, що значний дефіцит йоду призводить до підвищення ризику переривання вагітності, завмирання плода, зростання показників перинатальної та дитячої смертності, а також до значного зниження когнітивної функції і кретинізму.

Рекомендована ВООЗ доза йоду на період вагітності та лактації має становити 250 мкг/добу, однак не має перевищувати 500-1000 мкг, щоб не спричинити гіпотиреоз плода.

Вузловий зоб і рак щитоподібної залози

Частота вузлової патології ЩЗ, за різними даними, коливається від 3 до 21% та значно підвищується (з 9,4 до 33,9%) зі зростанням кількості вагітностей у жінки. Розміри більше половини вузлів збільшуються удвічі впродовж вагітності, однак зазвичай повертаються до попередніх значень після пологів. Частота виявлення злоякісних новоутворень ЩЗ значно різниться за даними літератури та здебільшого відображає лише популяцію вагітних жінок із підозрілими вузлами, яких направляють у високоспеціалізовані центри.

Доброякісні вузли не потребують лікування впродовж вагітності.

Протокол обстеження вагітної жінки майже не відрізняється від такого в загальній популяції. Збір анамнезу, клінічне обстеження, визначення рівнів ТТГ, вТ4, ультразвукове дослідження є обов'язковими. Визначення рівня кальцитоніну згідно зі світовими рекомендаціями не є рутинною процедурою, однак це пояснюється лише економічним аспектом. Пентагастриновий тест стимуляції кальцитоніну протипоказаний під час вагітності. Пункційна біопсія вважається безпечною маніпуляцією у будь-якому триместрі та має застосовуватися для всіх підозрілих вузлів.

Для жінок, які проходили лікування з приводу раку ЩЗ до настання вагітності та отримують замісну або супресивну терапію левотироксином, деякі зміни в лікуванні можуть здійснюватися залежно від групи ризику. Однозначно всі вагітні з персистуючим захворюванням повинні мати рівень ТТГ <0,1 мкМО/мл, у пацієнтів із високим ризиком рецидиву рівень ТТГ має утримуватися в межах 0,1-0,5 мкМО/мл, із низьким ризиком – 0,3-1,5 мкМО/мл. Рівень ТТГ слід контролювати кожні 4 тижні в перші 16-20 тижнів та принаймні один раз між 26-м і 32-м тижнями.

Висока захворюваність на рак ЩЗ (в Україні – 6 випадків на 100 тис. населення, у Києві – 12-14 випадків на 100 тис. населення) та переважна його поширеність серед жінок репродуктивного віку зумовлюють високу імовірність виявлення тиреоїдного раку під час вагітності. Частота виявлення раку ЩЗ протягом вагітності незначно відрізняється від загальної захворюваності в популяції згідно з даними американських дослідників (3,3-14,4 випадку на 100 тис. населення), а сама вагітність мало впливає на прогноз захворювання (лише поодинокі роботи вказують на можливий негативний вплив стимуляції α-естрогенових рецепторів, що експресуються у злоякісних пухлинах ЩЗ вагітних).

Лікування раку ЩЗ на тлі вагітності потребує змін у звичній терапевтичній схемі, які пов'язані з відносною безпечністю виконання хірургічного етапу лікування тільки протягом другого триместру (у разі виявлення диференційованого раку ЩЗ під час третього триместру операцію зазвичай відкладають на післяпологовий період), неможливістю проведення радіологічного етапу лікування до завершення вагітності, застосуванням лише фізіологічних доз гормона тироксину. Призначення радіоактивного йоду одразу після пологів робить неможливим материнське грудне вигодовування немовлят та небезпечними контакти матері і дитини протягом 10-15 діб після опромінення.

Сучасні протоколи лікування високодиференційованого раку ЩЗ, підтримані фаховими асоціаціями світу, насамперед США та Європейського Союзу, передбачають стратифікацію хворих на три групи ризику рецидивів і смерті (дуже низький, низький та високий ризики – за рекомендаціями Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА), або низький, проміжний та високий – за рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (АТА) з більш жорсткими критеріями щодо формування групи низького ризику у Європі) та проведення в більшості випадків комбінованого лікування, а саме: хірургічного етапу лікування (тотальна тиреоїдектомія з центральною або, у разі необхідності, й латеральною дисекцією шиї); через 4-6 тижнів (термін, необхідний для досягнення штучного тяжкого гіпотиреозу) – радіологічного етапу із застосуванням абляційної дози радіоактивного йоду-131 (за винятком груп дуже низького ризику за ЕТА та низького ризику за АТА) і подальшим тривалим лікуванням надлишковими дозами левотироксину. Метою лікування є позбавлення пацієнта всіх клітин ЩЗ та пухлин (метастазів) тиреоїдного походження. Об'єктивним критерієм досягнення такого результату є відсутність або вкрай низький рівень (<0,1-0,3 нг/мл, за деякими настановами – <1 нг/мл) специфічного для тиреоцитів протеїну – тиреоглобуліну – у крові пацієнтів через 6-12 міс після лікування (за умови нормального рівня антитіл до тиреоглобуліну) та осередків пухлинної тканини на шиї за даними ультразвукового дослідження і радіоізотопного сканування. Динаміка спонтанного руйнування та виведення тиреоглобуліну з крові людини потребує від 3 до 6 міс для об'єктивної оцінки дійсної сироваткової концентрації цього протеїну.

Схема лікування диференційованого раку ЩЗ під час вагітності зазвичай передбачає виконання хірургічної операції протягом другого триместру вагітності з відтермінуванням радіологічного етапу лікування на післяпологовий період, або спостереження за ростом пухлини і у разі її стабільності та відсутності метастазів – перенесення операції на період після пологів.

Докази негативного впливу хірургічної операції на стан матері і плода в літературі не наводяться. З урахуванням необхідності у відновленні загального стану жінки після пологів можливість проведення курсу радіойод-терапії з'являється не раніше, ніж через 4-7 міс після тиреоїдектомії. За цей час створюються умови для об'єктивної сучасної діагностики наявності прихованих метастазів раку ЩЗ або рецидиву пухлини шляхом визначення рівня сироваткового тиреоглобуліну та сонографії шиї.

За стандартним протоколом лікування раку ЩЗ, навіть за відсутності метастазів у разі діаметра пухлини понад 1 см рекомендовано доповнювати хірургічну операцію радіойод-терапією у термін не пізніше 6 тижнів після тиреоїдектомії, а через 6 міс – очікувати зменшення рівня сироваткового тиреоглобуліну до нижньої межі визначення (зазвичай між 1 та 0,1-0,3 нг/мл). Однак у разі проведення хірургічного лікування раку під час вагітності лікарі мають можливість визначити динаміку змін концентрації сироваткового тиреоглобуліну протягом перших 3-6 міс після втручання (у тому числі – невдовзі після пологів). Тому для пацієнток з неінвазивним раком ЩЗ, у яких не були виявлені метастази в регіональних лімфатичних вузлах шиї під час операції, а рівень тиреоглобуліну через 1-3-6 міс після операції поступово знижувався та досяг гранично-низьких значень, на нашу думку, цілком доцільним виглядає рішення про відмову від подальшої радіойод-терапії, оскільки вже були досягнуті біохімічні критерії одужання (близький до нульового рівень тиреоглобуліну в крові, нормальний рівень антитіл до тиреоглобуліну) за умови відсутності ознак рецидиву чи метастазів за даними сонографії.

Таким чином, застосування запропонованого алгоритму обрання способу лікування дозволяє уникнути небажаних наслідків підготовки до радіойод-терапії (тяжкий тривалий гіпотиреоз, який є умовою активного накопичення йоду тиреоцитами) та непотрібного опромінення як усього організму, так і окремих найбільш вразливих органів (яєчників, молочних залоз, слинних залоз, сечового міхура) для значної частини пацієнток, багато з яких планують і наступні вагітності. У клініці Українського НПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України було проведено дослідження за участю 47 вагітних з диференційованим раком ЩЗ (1,5% від усіх оперованих пацієнтів з тиреоїдним раком), для 20 з яких було прийнято рішення відмовитися від проведення радіоізотопного лікування після пологів за сукупністю клініко-лабораторних даних.

Запропонований спосіб лікування хворих на диференційований рак ЩЗ $T_{1-2}N_0M_0$, що був виявлений у вагітних жінок та пролікований протягом другого триместру хірургічно в обсязі тотальної екстрафасціальної тиреоїдектомії з центральною (латеральною) дисекцією шиї, дозволяє уникнути надлишкового застосування радіоактивного йоду в післяпологовому періоді на підставі реєстрації через 3-6 міс після операції вкрай низького рівня базального та стимульованого (через 12 міс) сироваткового тиреоглобуліну та для 40% пацієнток зменшити ризики для здоров'я, життя, подальших вагітностей, пов'язані з опроміненням і тривалим штучним гіпотиреозом, забезпечити можливість повноцінного грудного вигодовування новонароджених.

Водночас висока частота виявлення регіонарних метастазів за папілярного раку ЩЗ у вагітних (49% у нашій серії спостережень) вимагає ретельного передопераційного та інтраопераційного виключення можливого ураження лімфатичних вузлів шиї метастазами шляхом сонографії та профілактичної центральної (а за показаннями – і латеральної) дисекції шиї. Це дасть змогу не тільки виконати радикальну операцію з першого разу, а й правильно стадіювати хворобу і мати підстави рекомендувати пацієнткам щадний режим лікування з відмовою від радіойод-терапії або раціональне комбіноване лікування.

З огляду на повільний розвиток диференційованого раку ЩЗ, можливість виникнення рецидивів і через 10-15 років після операції моніторинг хворих, які отримували лікування з приводу раку ЩЗ, має носити постійний характер з поступовим пом'якшенням режиму контролю, але тривати довічно.

EUTH-FPA-062014-012

34
Se
78,96

Важливий компонент антиоксидантної системи організму

Нормалізує роботу щитоподібної залози

Чинить протизапальну дію

Впливає на метаболізм ракових клітин

Стимулює механізм відновлення ДНК

Сприяє виведенню з організму важких металів

Має імуномодулюючу дію

Цефасель

Джерело життєвих сил

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

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

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

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

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

В.Э. Ванушко, д.м.н., ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ России,
В.В. Фадеев, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Узловой зоб

Узловой зоб – собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологическому строению узловые образования щитовидной железы (ЩЖ), выявляемые с помощью пальпации и инструментальных диагностических методов, прежде всего ультразвукового исследования (УЗИ). Термин «многоузловой зоб» целесообразно использовать при обнаружении в ЩЖ двух и более узловых образований. Клиническое понятие «узловой (многоузловой) зоб» объединяет следующие наиболее частые нозологические (морфологические) формы:

- узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб;
- фолликулярные аденомы;
- злокачественные опухоли.

Кроме того, формирование так называемых псевдоузлов (лимфоидные инфильтраты) может происходить при хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАИТ), а также при подостром тиреоидите. При большинстве заболеваний ЩЖ, протекающих с образованием узлов, возможно развитие кистозных изменений; истинные кисты ЩЖ практически не встречаются. Многоузловой зоб может быть представлен разными по морфологии заболеваниями ЩЖ (например, один узел – рак щитовидной железы (РЩЖ), другой – коллоидный зоб). В данном случае речь идет о сочетании нескольких заболеваний в одной ЩЖ. Узловой (многоузловой) зоб относится к наиболее распространенной патологии ЩЖ, наиболее часто (около 90%) узловые образования ЩЖ представлены узловым коллоидным пролиферирующим зобом – неопухолевым поражением ЩЖ, патологическое значение которого весьма сомнительно.

Этиология

Этиология большинства опухолей ЩЖ неизвестна. Часть токсических аденом обусловлена мутациями гена рецептора ТТГ и α-субъединицы G-белка каскада аденилатциклазы. Ряд наследуемых и соматических мутаций обнаружены при РЩЖ, в первую очередь при медуллярном. Причина развития узлового коллоидного зоба неизвестна. Учитывая увеличение его распространенности с возрастом, которая у лиц старших возрастных групп по данным УЗИ и аутопсий достигает 40-60%, узловой коллоидный зоб некоторыми исследователями рассматривается в качестве возрастной трансформации ЩЖ. Предрасполагает к развитию коллоидного зоба и йодный дефицит. Тем не менее его распространенность значительна и в регионах с нормальным потреблением йода. Наиболее вероятно, коллоидный пролиферирующий зоб является патологией всей ЩЖ, поскольку развитие новых узловых образований у пациентов, у которых исходно обнаружен солитарный узел, достигает 50-80%.

Патогенез

При опухолях ЩЖ происходит активная пролиферация пула опухолевых клеток, постепенно формирующих узел. Фолликулярная аденома является доброкачественной опухолью из фолликулярного эпителия и чаще происходит из А-клеток. Среди фолликулярных аденом выделяют трабекулярную (эмбриональную), микрофолликулярную (фетальную), макрофолликулярную (простую). Реже аденома происходит из В-клеток (онкоцитома, аденома из клеток Гюртля-Ашкенази). Патологическое значение фолликулярной аденомы ограничивается потенциальной возможностью развития компрессионного синдрома при достижении больших размеров. Она не может подвергаться злокачественному перерождению, тем не менее показания к оперативному лечению определяются сложностью дооперационной диагностики – по результатам тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) невозможно дифференцировать аденому с РЩЖ.

Наиболее часто встречающийся узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб не является опухолевым заболеванием. При цитологическом исследовании он не отличается по строению от диффузного эутиреоидного (эндемического) зоба; по данным гистологического исследования его отличает наличие капсулы. Основными компонентами его патогенеза являются избыточное накопление коллоида в полости фолликулов и пролиферация тиреоцитов. Последняя, как правило, носит мультифокальный характер, вследствие чего зобные изменения выявляются в ткани ЩЖ за пределами узла.

Эпидемиология

Узловой зоб при пальпации выявляется не менее чем у 2-5% в общей популяции; по данным УЗИ в отдельных группах населения распространенность узлового зоба может достигать 50% и более. С возрастом распространенность узлового зоба увеличивается; у женщин узловой зоб встречается в 5-10 раз чаще. Частота новых случаев пальпируемых узловых образований составляет около 0,1% популяции в год. В структуре узлового зоба на коллоидный пролиферирующий зоб приходится около 85-90%, на аденомы – 5-8%; на злокачественные опухоли – 1-5%.

Клинические проявления

Как правило, клинические проявления отсутствуют. На сегодняшний день подавляющее большинство случаев узлового зоба выявляется при случайно выполненном УЗИ. При крупных узловых образованиях возможен косметический дефект на шее, компрессионный синдром, обусловленный сдавлением трахеи. Также при узловом (многоузловом) коллоидном зобе может формироваться функциональная автономия ЩЖ с развитием тиреотоксикоза.

Диагностика

Методом первичной диагностики узлового зоба является пальпация ЩЖ. При обнаружении узлового образования пациенту показано УЗИ, которое позволяет точно оценить размер и ультразвуковую семиотику самого узла, определить объем ЩЖ и состояние регионарных лимфоузлов. Существует ряд характерных ультразвуковых признаков различных заболеваний, протекающих с узловым зобом, но их диагностическая чувствительность и специфичность невысоки. В связи с этим при выявлении пальпируемого и/или превышающего по данным УЗИ 1 см в диаметре узлового образования показано проведение ТАБ. Проведение ТАБ при случайно выявленных образованиях меньшего размера целесообразно только при подозрении на злокачественную опухоль ЩЖ по данным УЗИ. Проведение ТАБ необходимо под контролем УЗИ независимо от пальпаторных данных, что существенно увеличивает информативность исследования.

Тонкоигольная аспирационная биопсия

ТАБ ЩЖ была впервые описана в первой половине XX века, начала разрабатываться в начале 70-х годов и в дальнейшем была внедрена в широкую клиническую практику как наиболее точный и относительно простой метод диагностики узловых поражений ЩЖ. В настоящее время ТАБ является самым эффективным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ. Точность этого метода целиком зависит от квалификации специалистов, принимающих участие в выполнении процедуры и цитологическом исследовании полученных пунктатов. ТАБ наряду с определением уровня ТТГ крови используют в качестве первого диагностического метода у больных с выявленными узловыми образованиями в ЩЖ для получения цитологического диагноза и оценки уровня клинического подозрения о злокачественности. Метод позволяет устанавливать цитологический диагноз у пациентов, которым оперативное лечение планируется на основании других клинических факторов (к примеру, при наследственных формах РЩЖ или при медуллярном РЩЖ, входящем в синдромы множественных эндокринных неоплазий 2 типа).

Процедура позволяет проводить дифференциальный диагноз тиреоидных и внетиреоидных поражений (околощитовидные железы, регионарные лимфоузлы) и выявлять метастазы РЩЖ в регионарные лимфоузлы; устанавливать цитологический диагноз при неадекватных или неинформативных первичных пункциях; проводить аспирацию жидкости из кистозных полостей узлов с возможным их склерозированием; диагностировать острый гнойный тиреоидит.

Ряд дополнительных исследований (иммуноцитохимия, ПЦР), использующих материал, полученный при ТАБ, позволяют выявлять редкие опухоли ЩЖ (к примеру, проводить дифференциальный диагноз между лимфомой и ХАИТ), а также проводить дифференциальный диагноз при неопределенных заключениях цитологического исследования, таких как фолликулярная неоплазия.

Показания к ТАБ:

1. Все пальпируемые узлы ЩЖ более 1 см.
2. Все узлы ЩЖ более 1 см, случайно выявленные при УЗИ.
3. Все узлы ЩЖ менее 1 см, пальпируемые или выявленные случайно при УЗИ, при наличии подозрительных ультразвуковых признаков:
   - гипоэхогенный узел;
   - узел с нечеткими контурами;
   - узел с центральной гиперваскуляризацией;
   - узел с наличием точечных гиперэхогенных включений (микрокальцинатов).
4. Все узлы ЩЖ при наличии анамнестических, клинических или лабораторных данных о высокой вероятности наличия РЩЖ.

Физикальные признаки, повышающие вероятность наличия РЩЖ:

- плотный узел ЩЖ;
- быстрорастущий узел ЩЖ (прогрессирующий рост узла в течение периода наблюдения (6-12 мес); внезапное увеличение размеров узла, вероятнее всего, связано с возможным кровоизлиянием в его паренхиму и не является подозрительным опухолевым признаком);
- узел ЩЖ, фиксированный к соседним анатомическим структурам;
- узел ЩЖ, сочетающийся с увеличением регионарных лимфоузлов;
- узел ЩЖ, сочетающийся с параличом голосовой складки;
- другие симптомы инвазивного роста опухоли в соседние анатомические структуры шеи (дисфагия, дисфония и т.д.).

При наличии одного из указанных признаков вероятность того, что узел является злокачественным, увеличивается в 7 раз. При выявлении у пациента двух и более из перечисленных признаков вероятность наличия РЩЖ достигает практически 100%.

Анамнестические данные, повышающие вероятность наличия РЩЖ:

- наличие в анамнезе облучения головы и шеи;
- семейный анамнез РЩЖ;
- наличие заболеваний, ассоциированных в рамках синдромов множественных эндокринных неоплазий 2 типа (нейрофиброматоз, феохромоцитома, гиперпаратиреоз и т.д.);
- семейный аденоматозный полипоз ЖКТ и его подтипы (синдром Гарднера, синдром Туркота);
- комплекс Карни, болезнь Коудена.

В некоторых случаях к лабораторным признакам можно отнести повышенный базальный уровень кальцитонина крови (выше 100 пг/мл), что может являться одним из признаков, характерных для медуллярного РЩЖ.

Продолжение на стр. 38.

В.Э. Ванушко, д.м.н., ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ России,
В.В. Фадеев, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Узловой зоб

Продолжение. Начало на стр. 37.

Методика выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии. ТАБ предпочтительно проводить в амбулаторных условиях. Специальной подготовки больного не требуется. Пациента необходимо проинформировать о возможности получения неадекватного для цитологического исследования пунктата (неинформативный результат), а также о безопасности процедуры и отсутствии каких-либо значимых осложнений. Пациент находится в лежачем положении с валиком под плечами, что обеспечивает расслабление шейной мускулатуры. ТАБ выполняется под ультразвуковым контролем по так называемой методике free hand – без специальных насадок на датчик ультразвукового аппарата. Под ультразвуковым контролем игла вводится в узел, после чего осуществляется аспирация. Большинство авторов рекомендуют использовать иглы 22-23G и шприц 5-10 мл.

Около трети всех узловых образований имеют кистозный компонент, который образуется в результате некроза солидных участков. При микроскопии центрифугатов аспирированной из узлов жидкости, как правило, выясняется, что этот осадок содержит лишь небольшое количество фолликулярных клеток, непригодное для интерпретации результатов биопсии. Получить более адекватный клеточный материал возможно путем прицельного выполнения пункции солидных участков узлов, используя ультразвуковой контроль.

Полученный при ТАБ материал переносится на предметные стекла в виде однонаправленных мазков, для изготовления которых лучше использовать предметное стекло со шлифованным краем. Далее препарат фиксируется в зависимости от планируемого метода окрашивания.

Наиболее часто используется методика окраски по Папаниколау и по Маю-Грюнвальду-Гимзе. Окраска по Папаниколау позволяет более четко оценить особенности ядерного хроматина, в том числе внутриядерные цитоплазматические включения, характерные для папиллярного рака. Кроме того, эта окраска позволяет лучше охарактеризовать коллоид. Однако лимфоидные клетки лучше распознаются при окраске по Маю-Грюнвальду-Гимзе. Ряд авторов рекомендуют использовать окраску по diff-quick для срочной оценки адекватности полученного материала сразу после пункции. Если полученный материал непригоден для цитологического исследования, пункцию сразу же повторяют.

Интерпретация результатов ТАБ

В октябре 2007 г. в Национальном институте рака г. Бетесда (США) проводилась конференция, на которой в течение двух дней обсуждались вопросы интерпретации результатов ТАБ ЩЖ. Результатом кропотливого труда специалистов стала усовершенствованная классификационная схема интерпретации результатов ТАБ, состоящая из шести пунктов (NCI, 2008), целью которой является оценка риска злокачественности. С 2008 по 2009 год было опубликовано множество статей на данную тему, после чего был выпущен атлас с заключительной версией классификации, сопровождающейся определениями, диагностическими критериями, изображениями и пояснениями, который стал доступен в Европе и США уже в январе 2010 г.

Таким образом, последняя версия бетесдовской классификации состоит из шести категорий:

1. Доброкачественное образование. Данная категория имеет самый низкий риск злокачественности. Она включает хронический лимфоцитарный тиреоидит, гиперпластические (аденоматозные) и коллоидные узлы. Таким больным, как правило, рекомендуется динамическое наблюдение.

2. Фолликулярное поражение (атипия) неопределенного значения. Риск злокачественности такого образования составляет 5-10%. Эта категория весьма гетерогенна и включает случаи, когда достоверно утверждать доброкачественность образования невозможно, так как присутствуют признаки клеточной или архитектурной атипии. Но в то же время эти признаки нельзя интерпретировать и как категории «фолликулярная неоплазия» или «подозрение на злокачественность». Этим пациентам рекомендуется повторное проведение ТАБ (так как зачастую причиной такого заключения может быть плохое качество препарата), а также сопоставление полученной цитологической картины с результатами клинического обследования и УЗИ.

3. Фолликулярная неоплазия (подозрение на фолликулярную неоплазию). Эта категория имеет умеренный риск злокачественности (20-30%) и включает непапиллярную фолликулярную неоплазию и неоплазию из клеток Гюртле, а также так называемую микрофолликулярнную пролиферацию, дающую основание заподозрить фолликулярную неоплазию. Этим пациентам рекомендовано проводить гемитиреоидэктомию с последующим интраоперационным патоморфологическим исследованием удаленного материала.

4. Подозрение на рак. Риск злокачественности составляет 50-75%. Это заключение используется при возникновении предположения о наличии папиллярного РЩЖ, медуллярного РЩЖ, а при обнаружении тотального некроза клеток – о наличии анапластического РЩЖ. При получении данного цитологического заключения рекомендуется проведение оперативного лечения.

5. Злокачественное образование.

6. Неинформативный материал, если препарат имеет недостатки в виде малого количества клеток, отсутствия фолликулярных клеток или плохой фиксации. Таким пациентам рекомендуется повторное проведение ТАБ.

Любой описательный ответ цитологического исследования пунктатов расценивается как неинформативный. В данном случае необходимо проконсультировать цитологический материал у альтернативного морфолога или повторить ТАБ в специализированном отделении или учреждении.

По сводным литературным данным, чувствительность ТАБ составляет 65-98%, специфичность – 75-100%, положительная прогностическая ценность – 50-96%. Среднее число ложноположительных и ложноотрицательных заключений по отношению к РЩЖ составляет не более 5%.

Осложнения ТАБ

ТАБ не имеет каких-либо существенных осложнений. К ним можно отнести подкожные гематомы, кровоизлияния в области узла и сохраняющуюся некоторое время локальную болезненность. В редких случаях после аспирации кистозных образований могут развиваться острые воспалительные процессы.

Сцинтиграфия щитовидной железы

Показанием к выполнению сцинтиграфии является дифференциальный диагноз причины тиреотоксикоза. В типичных ситуациях у больных в эутиреозе сцинтиграфия ЩЖ не показана.

Лечение

В подавляющем большинстве случаев узловой коллоидный зоб без нарушения функции ЩЖ имеет небольшой размер, не представляющий угрозу компрессии или косметическую проблему. Его патологическое значение для организма зачастую сомнительно. Особенно это касается мелких, случайно выявленных узлов. Таким образом, при выявлении узлового (многоузлового) коллоидного пролиферирующего зоба активное медикаментозное и тем более инвазивное вмешательство (операция, склеротерапия и т.д.) в большинстве случаев не показано. Динамическое наблюдение таких пациентов подразумевает периодическую (1 раз в 1-2 года) оценку функции ЩЖ и УЗИ.

Патологическое значение узлового коллоидного пролиферирующего зоба определяется:

- относительно невысоким риском значительного увеличения ЩЖ со сдавлением окружающих органов и/или формированием косметического дефекта;
- определенным риском развития функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза.

Исходя из патологического значения, можно выделить следующие показания к хирургическому лечению узлового коллоидного зоба:

- узловой коллоидный зоб с формированием функциональной автономии, проявляющейся тиреотоксикозом (как манифестным, так и субклиническим);
- узловой коллоидный зоб с объективными компрессионными признаками;
- узловой коллоидный зоб с косметическим дефектом.

Альтернативным методом лечения в таких случаях является терапия ^{131}I, успешно применяемая в США и европейских странах. Также можно рассматривать применение различных минимально инвазивных вмешательств (чрескожное введение склерозантов, лазеродеструкция, диатермокоагуляция и пр.), которые должны быть направлены на ликвидацию основного патологического симптома, которым проявляет себя коллоидный узел, – тиреотоксикоза, компрессии соседних органов или косметического дефекта. При этом добиваться полной регрессии узла необязательно. Эффективность минимально инвазивных вмешательств необходимо оценивать по степени ликвидации этих патологических симптомов. Так как минимально инвазивное вмешательство является альтернативной максимально инвазивному, которым является традиционная операция, то и показания к применению этих методов должны быть аналогичными.

Лечение опухолей ЩЖ оперативное и не будет обсуждаться в рамках этой клинической лекции.

Оптимальный объем оперативного вмешательства

Определение оптимального объема оперативного вмешательства должно основываться на характере морфологических изменений ЩЖ. Морфологически при узловом коллоидном зобе процесс узлообразования не ограничивается каким-нибудь определенным участком ЩЖ. Помимо доминирующих узлов в перинодулярной тиреоидной ткани существуют так называемые зобные изменения, что и служит морфологической основой для появления новых коллоидных узлов.

Именно этот морфологический факт и объясняет высокую частоту рецидивов узлового коллоидного зоба после органосохраняющих операций и экономных резекций.

Любое органосохраняющее оперативное вмешательство при узловом коллоидном зобе с целью сохранить гормонпродуцирующую функцию ЩЖ должно быть расценено как симптоматическое, неизбежно ведущее к рецидиву.

Оптимальный объем оперативного вмешательства при узловом коллоидном зобе и двустороннем поражении обеих долей ЩЖ – тиреоидэктомия, при одностороннем поражении – гемитиреоидэктомия.

Рекомендуемый нами подход к хирургическому лечению узлового эутиреоидного зоба позволит не только снизить частоту рецидивов, но и значительно (на 80-90%) сократить количество неоправданных оперативных вмешательств и минимально инвазивных процедур, которые выполняются при этом заболевании.

Прогноз

Чаще всего узловой коллоидный эутиреоидный зоб, не являющийся опухолевым заболеванием, не имеет патологического и прогностического значения для пациента. Риск значительного увеличения ЩЖ с развитием компрессионного синдрома крайне низок. В регионах йодного дефицита прогноз может определяться относительно низким риском развития тиреотоксикоза вследствие формирования функциональной автономии ЩЖ. Прогноз при злокачественных опухолях ЩЖ определяется, как правило, их морфологической формой, возрастом пациента и стадией заболевания.

Эндокринная хирургия, №4, 2012 г.

В.І. Боцюрко, д.м.н., професор, Івано-Франківський національний медичний університет

Кардіотетанія на фоні гіпокальціємічного кризу

Гіпопаратиреоз – захворювання, пов'язане з недостатньою продукцією паратгормону. Наслідком його є гіпокальціємія, що призводить до розвитку тонічних судом (тетанії) – основного прояву захворювання. Термін «тетанія» у 1852 р. ввів Н. Корвізар. А вже 1906 р. Я. Ердгейм встановив зв'язок тетанії з видаленням паращитовидних залоз.

Захворювання може виникнути внаслідок випадкового видалення паращитовидних залоз при резекції щитовидної залози, при видаленні паратиреоаденоми, якщо є атрофія інших паращитовидних залоз. Післяопераційний гіпопаратиреоз розвивається незабаром після операції або через деякий час після неї. Виникнення тетанії після операції є свідченням тяжкого перебігу захворювання та необхідності постійної замісної терапії. Якщо гіпопаратиреоз розвивається у віддалений після операції період, то він має сприятливіший перебіг. Причинами гіпопаратиреозу можуть бути також запальні процеси, крововиливи в результаті травми, вроджена неповноцінність залоз або їх аутоімунне пошкодження. Ідіопатичний гіпопаратиреоз розвивається внаслідок генетичних дефектів. Здебільшого це зумовлено мутацією гена CASR, який підвищує чутливість тканин до кальцію, що в кінцевому варіанті призводить до зниження секреції паратгормону. Інколи можливий транзиторний гіпопаратиреоз, який виникає після операції на щитовидній залозі внаслідок набряку паращитовидних залоз. При прихованій недостатності паращитовидних залоз тетанія може проявитися в результаті інфекції, інтоксикації, D-гіповітамінозу, вагітності, лактації, при недостатньому всмоктуванні кальцію в кишечнику. Дефіцит паратгормону призводить до зменшення надходження кальцію із кісткової тканини в кров і збільшення реабсорбції фосфору в проксимальних відділах канальців нирок, в результаті чого виникають гіпокальціємія і гіперфосфатемія. Внаслідок гіпокальціємії порушується рівновага між іонами натрію і калію, а також кальцію і магнію, що в свою чергу веде до різкого підвищення нервово-м'язової збудливості.

За перебігом розрізняють явну і латентну форми гіпопаратиреозу, а за важкістю – легку і тяжку. У разі явної форми захворювання судоми болючі, починаються мимовільно, розвиваються симетрично у згинальних групах м'язів. Частіше спостерігаються судоми верхніх кінцівок. Унаслідок переважання тонусу згинальних м'язів плече приводиться до тулуба, рука згинається у ліктьовому і променево-зап'ястному суглобах, пальці, особливо великий, – у п'ястково-фалангових суглобах і притискаються до долоні («рука акушера»). При тетанії м'язів нижніх кінцівок стопа згинається до підошви («кінська стопа»).

З поширенням судом у процес втягуються м'язи обличчя і тулуба. Підвищення тонусу жувальних м'язів призводить до судомного стискання щелеп (тризм), судоми інших груп м'язів обличчя надають йому характерного вигляду – «риб'ячий рот». У тяжких випадках судоми поширюються на міжреберні м'язи і діафрагму, призводячи до порушення дихання за типом інспіраторної задишки. Дуже небезпечним проявом захворювання є ларингоспазм. Він частіше проявляється у дітей, супроводжується шумним диханням, задишкою, ціанозом. Якщо асфіксія затягується, можливий летальний наслідок. Небезпека посилюється у разі спазму бронхів, сфінктерів сечового міхура і шлунка. Спазми кишечнику і шлунка супроводжуються болями у животі, блювотою, утрудненим ковтанням. Напади судом провокуються фізичними, звуковими, психічними впливами, а також гіпервентиляцією. Вони виникають одразу або з провісниками: страхом, загальною слабкістю, онімінням обличчя, парестезіями, посмикуванням окремих груп м'язів. Частота і тривалість нападів залежать від тяжкості захворювання. У разі легкої форми напади здебільшого спостерігаються раз на один-два тижні, вони тривають по кілька хвилин, обмежуються судомами незначної групи м'язів, здебільшого обличчя або кінцівок, і зникають спонтанно.

Тяжка форма характеризується частими тривалими і поширеними судомами, що виникають спонтанно або під впливом найменших подразників.

Приховану (латентну) форму гіпопаратиреозу виявляють спеціальними прийомами: симптом Хвостека – постукування молоточком або пальцем у місці розміщення лицьового нерва спереду зовнішнього слухового отвору призводить до судомного скорочення лицьових м'язів; симптом Труссо – стискування плеча жгутом через 2-3 хв зумовлює судомне зведення кисті у вигляді «руки акушера»; симптом Шлезінгера – судоми м'язів-розгиначів стегна і супінація стопи під час швидкого пасивного згинання ноги в кульшовому суглобі з розігнутим коліном.

Значну допомогу у діагностиці гіпопаратиреозу надає визначення рівня кальцію у крові. За тяжкої форми захворювання його вміст знижується до 1,3-1,5 ммоль/л, а в разі легкої – 1,8-2,1 ммоль/л. За нормальної кількості білка у плазмі крові вміст іонізованого кальцію становить 50% загального.

Наводимо клінічний випадок тяжкого гіпокальціємічного кризу, який супроводжувався кардіотетанією, що буває надзвичайно рідко. В літературі описано лише кілька таких випадків.

Клінічний випадок

Хвора К. надійшла в хірургічне відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні 19.03.2014 р. з діагнозом: **Рецидив дифузного токсичного зоба, тиреотоксичне серце, миготлива аритмія, тахісистолічна форма. Післяопераційний гіпопаратиреоз (субтотальна тиреоїдектомія у 2002 р.), стадія компенсації.**

22.03 – проведена операція: правостороння гемітиреоїдектомія. Ранній післяопераційний період перебігав гладко.

24.03 – відновився синусовий ритм з частотою 88 ударів за 1 хв.

25.03 – о 9.00 – тони серця ритмічні, АТ – 120/80 мм рт. ст. Симптоми Хвостека і Труссо сумнівні.

О 15.00 – раптова втрата свідомості, пульс на магістральних судинах не визначається. Негайно проведені реанімаційні заходи – непрямий масаж серця, штучна вентиляція легень (мішок Амбу) – через 3 хв сприяє відновленню серцевої діяльності. Хвора одразу була переведена в реанімаційне відділення. Підключена до апарату ШВЛ та кардіомонітора.

О 15.15 – сталася повторна зупинка кровообігу (на моніторі – фібриляція шлуночків). Проведена негайна електрична дефібриляція 200 Дж. Через 3 хв серцева діяльність відновилася. АТ – 90/60 мм рт. ст., пульс – 50 уд/хв. Інфузія фенілефрину, для зняття набряку легень – морфін в/м. Ефект позитивний.

О 23.47 – знову зафіксована фібриляція шлуночків, проведена електрична дефібриляція 200 Дж. Через 2 хв серцева діяльність відновилася.

У перші дні фібриляції шлуночків пояснювались як ознаки тиреотоксичного серця, але 26.03 кардіолог зміни на знятій ЕКГ трактував як результат гіпокальціємії через різке збільшення інтервалу QT – 0,68 с при RR 0,80 с. Аналіз крові справді виявив гіпокальціємію – загальний кальцій 1,25 ммоль/л. Був призначений кальцій у вигляді глюконату 10% – 10,0 в/в струменево 3 рази на добу. Проте в той же день ще двічі фіксувалася фібриляція шлуночків і була проведена чергова дефібриляція. У хворої також відмічалося постійне психомоторне збудження, через що вводився оксибутират натрію 20% – 10,0, діазепам 0,5% – 2,0 та фентаніл 0,005% – 2,0 в/в. Наступні дні ця терапія проводилась постійно, бо як тільки припинялась дія седативних препаратів – негайно відбувалося психомоторне збудження і зупинка серця. Фактично, хвора була переведена в стан медикаментозного сну. Незважаючи на ці заходи, 30.03 знову зафіксована фібриляція шлуночків, а 31.03 – навіть двічі, що спонукало до електричних дефібриляцій. 29.03 – здійснена інтубація трахеї через загрозу асфіксії.

1.04 – проведений консиліум у складі реаніматолога, ендокринолога і кардіолога, який розцінив перебіг захворювання як гіпокальціємічний криз із розвитком кардіотетаній, і основний акцент у лікуванні був зроблений не на антиаритмічні і седативні середники, а на препарати кальцію. Глюконат кальцію був замінений на хлорид кальцію, а струменеве введення – на постійну крапельну інфузію, під контролем аналізу крові. Чергові реаніматологи помітили, що в момент зупинки кровообігу достатньо було провести закритий масаж серця і одразу відновлювалася його робота, таких епізодів у період з 26.03 по 3.04 нарахували 23, що підтверджувало наявність кардіотетаній. Внутрішньовенні крапельні інфузії хлориду кальцію проводилися до повного зняття явищ гіпокальціємічного кризу. Це відбулося в той момент, коли рівень кальцію досяг 2,1 ммоль/л, тобто 10.04.

В.І. Боцюрко

Правда, через рухи верхніх кінцівок унаслідок постійних психомоторних збуджень розчин кальцію при інфузії потрапив підшкірно і, як наслідок, відбувся некроз шкіри і підшкірної клітковини. 10.04 – відмінені седативні препарати, хвора дезінтубована, а 18.04 – виписана додому.

Діагноз при виписці: Післяопераційний гіпопаратиреоз, тяжка форма, гіпокальціємічний криз з частими кардіотетаніями. Стан після правосторонньої гемітиреоїдектомії з приводу рецидиву дифузного токсичного зоба (попередня операція у 2002 р.). Тиреотоксичне серце. Синдром «оглушеного серця» внаслідок повторних електричних дефібриляцій. Післяін'єкційний некроз шкіри і підшкірної клітковини правої верхньої кінцівки після інфузії хлориду кальцію.

При виписці рівень кальцію – 2,25 ммоль/л. Амбулаторно рекомендовано: кальцій + вітамін D_3, бісопролол 2,5 мг 1 раз на добу, триметазидин 35 мг 3 рази на добу 2 міс, ацетилсаліцилова кислота 75 мг 1 раз на добу.

Коментарі: враховуючи наявність в анамнезі гіпопаратиреозу, хірургам при повторній операції на щитовидній залозі превентивно слід було призначити достатню дозу кальцію і в перші післяопераційні дні слідкувати за його вмістом в крові, а краще віддати перевагу не операції, а радіойодтерапії. Операція призвела до різкого загострення гіпопаратиреозу аж до виникнення тяжкого гіпокальціємічного кризу. Цей криз супроводжувався кардіотетанією, що буває надзвичайно рідко. Вона проявлялася рецидивуючою фібриляцією шлуночків і зупинкою серця, внаслідок судорожних фібрилярних скорочень міокарда. Достатньо було, як з'ясувалось пізніше, зробити кілька натискань на ділянку серця (закритий масаж), як кардіотетанія знімалася і серце відновлювало свою роботу, таких епізодів було зафіксовано 23. Мабуть, необхідно звертати увагу на кардинальну електрокардіографічну ознаку гіпокальціємії – різке подовження QT. При виведенні із гіпокальціємічного кризу слід було вводити висококальцієвмісні препарати, наприклад, кальцію хлорид, а не глюконат, у якому кальцію в 3 рази менше. Перевагу необхідно віддавати постійному інфузійному крапельному введенню кальцію, а не струменевому епізодичному, що створює його стабільну концентрацію в крові.

Новые стратегии диагностики и лечения эндокринных заболеваний

По материалам 58-й научно-практической конференции «Украинская школа эндокринологии»

5-6 июня в г. Харькове состоялась 58-я научно-практическая конференция с международным участием «Украинская школа эндокринологии», которую традиционно проводит ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины». Ведущие специалисты в области эндокринологии выступили с докладами, посвященными современным подходам к диагностике и лечению эндокринопатий и их осложнений. Учитывая, что многие эндокринные заболевания уже давно приобрели междисциплинарный характер, активное участие в мероприятии принимали специалисты смежных областей медицины: кардиологи, терапевты, педиатры и др.

Директор ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Караченцев рассмотрел проблему скрининга, диагностики и лечения узлового зоба. Согласно определению, узловой зоб – это собирательное клиническое понятие, объединяющее все пальпируемые очаговые образования в щитовидной железе (ЩЖ), которые имеют различные морфологические характеристики. Термин «узел» необходимо применять к любому образованию в ЩЖ, которое имеет капсулу и определяется как пальпаторно, так и с помощью визуализирующих методов исследования. Сюда относят узловой коллоидный зоб, фолликулярную аденому, рак ЩЖ, псевдоузлы при аутоиммунном тиреоидите.

На сегодня узловой зоб является наиболее распространенной патологией ЩЖ, частота которой продолжает неуклонно увеличиваться. Только за последние 5 лет заболеваемость узловым зобом в нашей стране выросла почти в 5 раз, составив по состоянию на 2012 год 610,6 случая на 100 тыс. населения. Поскольку узловой зоб достаточно часто малигнизируется, соответственно, увеличивается и распространенность рака ЩЖ (РЩЖ) – 80 случаев на 100 тыс. населения.

По данным разных авторов, частота выявления РЩЖ при узловом зобе составляет 8-12%. В Украине ежегодно диагностируют около 3 тыс. случаев тиреоидного рака и 400-500 летальных исходов, обусловленных РЩЖ.

Физикальное обследование (пальпация) позволяет выявить 38-63% узлов ЩЖ, в первую очередь клинически значимых. Большинство узлов ЩЖ являются бессимптомными, при этом отсутствие симптомов не исключает наличия РЩЖ. Риск последнего увеличивается при плотной консистенции узла, его неподвижности, быстром росте, наличии шейной лимфаденопатии, дисфонии, дисфагии, одышки. Практическое значение клинических, биохимических и гормональных исследований при узлах ЩЖ минимально, поскольку в подавляющем большинстве случаев РЩЖ протекает на фоне эутиреоза.

Эффективным методом оценки состояния узлов является ультразвуковое исследование (УЗИ). Его чувствительность составляет 53-91%, точность – 64-81%, специфичность – 21-80%. Риск РЩЖ возрастает при гипоэхогенности узла, нечетких контурах, неправильной форме, наличии микрокальцинатов, повышении васкуляризации, наличии извилистых васкулярных структур, увеличении регионарных лимфоузлов. Следует учитывать, что не существует значимых различий в вероятности обнаружения злокачественного процесса в узлах большого и малого размера, единичных и множественных, а также какой-либо связи с их функциональной активностью, поэтому каждый выявляемый узел должен быть надлежащим образом исследован.

Эффективным вспомогательным методом диагностики узлов ЩЖ является тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ), чувствительность которой при доброкачественном коллоидном зобе составляет 91%, при многоузловом зобе – до 80%, при обнаружении аденомы – до 70%, при фолликулярном раке – до 11%. На современном этапе развития эндокринной хирургии для выбора правильной тактики лечения необходимо иметь максимум информации о морфологической структуре узла. Однако стандартная аспирационная биопсия узла, по разным оценкам, в 15-30% случаев не способна дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли, имеющие сходную патоморфологическую структуру (например, фолликулярный рак, фолликулярную аденому, фолликулярный вариант папиллярного или мелкоклеточного рака). Кроме того, при многоузловой патологии не всегда есть возможность пропунктировать каждый узел, а также получить достаточное количество клеток. Следовательно, при таком уровне информативности ТАБП не может быть основой для определения лечебной тактики у пациентов с узловой патологией ЩЖ.

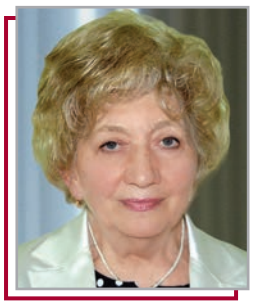
Одним из актуальных путей повышения диагностической эффективности ТАПБ является иммуноцитохимическое определение тиреоидной пероксидазы-47, дипептидиламинопептидазы IV и др., однако сфера применения данного подхода пока ограничена рамками узких исследований. Согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации, маркеры злокачественности не могут быть использованы при неопределенном потенциале тиреоидного новообразования.

Опухоли с неопределенным потенциалом занимают промежуточное положение между фолликулярной аденомой и высокодифференцированным папиллярным и фолликулярным РЩЖ. Это объясняется тем, что проблема установления злокачественности связана не только и не столько с морфологическими и клиническими особенностями самих опухолей, сколько с недостаточным знанием биологической сущности новообразований. Большинство маркеров малигнизации (цитокератины, Ki-67, p53, галектин-1,-3, Е-кадгерин и др.) не обладают приемлемой специфичностью. Совокупная точность клинических, инструментальных и лабораторных методов диагностики узлового зоба по установлению морфологического происхождения очага пролиферации в ЩЖ даже по самым смелым подсчетам не превышает 80%.

Подводя итог сказанному, докладчик подчеркнул, что в отсутствие единственного и абсолютно точного метода диагностики РЩЖ узловые образования ЩЖ следует расценивать как предраковое состояние и применять в данном случае активную хирургическую тактику.

Кандидат медицинских наук Екатерина Васильевна Мисюра (ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины») рассказала о патогенезе и особенностях лечения диффузного нетоксического зоба (ДНЗ). Диффузный зоб (простой нетоксический, эндемический, спорадический) – диффузное увеличение ЩЖ, не связанное с нарушением функции и не являющееся следствием воспалительных и неопластических процессов. Основной причиной развития ДНЗ считается алиментарная йодная недостаточность, приводящая к снижению синтеза тиреоидных гормонов и компенсаторному увеличению уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Известно, что в условиях хронической йодной недостаточности происходят снижение образования йодированных липидов (йодлактонов) – веществ, сдерживающих пролиферативные эффекты аутокринных ростовых факторов (инсулиноподобный фактор роста 1 типа, эпидермальный фактор роста и фактор роста фибробластов), повышение чувствительности перечисленных факторов к эффектам ТТГ. Также снижается продукция трансформирующего фактора роста β, который в норме является ингибитором пролиферации, активируется ангиогенез. Кроме того, к ингибированию синтеза и секреции тиреоидных гормонов приводят дефицит микроэлементов (йода, селена, кобальта, меди, цинка, молибдена), белков и витаминов; воздействие токсических металлов (ртути, свинца, кадмия); генетически детерминированные нарушения синтеза тиреоидных гормонов; очаги хронической инфекции. Таким образом, основу профилактики и лечения ДНЗ должна составлять нормализация поступления йода, прежде всего за счет йодсодержащих препаратов с фиксированной физиологической дозой йода.

Если на фоне приема препаратов йода в течение 6 мес размеры ЩЖ остаются прежними или увеличиваются либо у больного зоб изначально больших размеров (II степень увеличения по классификации ВОЗ), необходимо назначение комбинации препарата йода и L-тироксина. Доза L-тироксина должна составлять ≥75-100 мкг/день до достижения целевого уровня ТТГ <1 МЕ/л (0,3-0,5 МЕ/л). Длительность лечения, как правило, варьирует от 12 до 24 мес. При нормализации размеров ЩЖ следует продолжить прием препаратов йода в физиологических дозах с целью предотвращения рецидива. Пациенты с наличием ДНЗ нуждаются в комплексном ежегодном эндокринологическом обследовании в условиях поликлиники (УЗИ, изучение тиреоидной гормональной панели, уровня антитиреоидных антител).



Заведующая кафедрой пропедевтики внутренней медицины № 1, основ биоэтики и биобезопасности Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Ольга Николаевна Ковалева темой своего выступления избрала влияние нарушений обмена глюкозы на сердечно-сосудистый риск. Хорошо известно, что сахарный диабет (СД) как 1, так и 2 типа относится к факторам высокого сердечно-сосудистого риска, а в сочетании с ≥1 кардиоваскулярным фактором (сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, перенесенный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация, ишемический инсульт, заболевания периферических артерий и др.) и/или повреждением органов-мишеней – к факторам очень высокого сердечно-сосудистого риска. Так, риск развития кардиоваскулярной патологии при СД выше в 2-3 раза у мужчин и в 3-5 раз у женщин по сравнению с соответствующим показателем у лиц без СД. Не так давно выяснилось, что кардиоваскулярный риск возрастает не только при диабете, но и в случае других нарушений углеводного обмена (гипергликемии натощак) и нарушении толерантности к глюкозе, объединенных термином «предиабет». Исследование Honolulu Heart Study с периодом наблюдения 23 года показало, что постпрандиальная гипергликемия ассоциируется с увеличением частоты внезапной коронарной смерти. Предиабет существенно влияет на течение инфаркта миокарда, ухудшает клиническую картину и выживаемость больных, что было показано в исследовании GAMI (Glucose Tolerance in Patients with Myocardial Infaction). За период наблюдения 50 мес продолжительность жизни больных после коронарных событий была достоверно короче у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе по сравнению с изучаемым показателем у лиц с нормальными показателями углеводного обмена.

Согласно данным W. Bakker и соавт. (2009), у представителей различных популяций отмечается положительная ассоциация между каротидным атеросклерозом и инсулинорезистентностью, определенной с помощью различных индексов, в том числе с помощью индекса HOMA. При этом у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе риск каротидного стеноза оказался в 3 раза выше, чем у лиц с нормогликемией. Таким образом, постпрандиальные эффекты глюкозы могут служить детерминантом поражения артерий.

В исследовании DECODE проведен сравнительный анализ влияния различных типов дисгликемий на частоту сердечно-сосудистой смерти. При этом отмечено значительное увеличение анализируемого показателя при обеих формах предиабета, однако более агрессивный эффект имеет место при нарушенной толерантности к глюкозе по сравнению с гипергликемией натощак.

Предиабет не имеет специфических симптомов, однако данное состояние необходимо своевременно выявлять и корригировать. Механизмы формирования гипергликемии имеют необратимый характер, вызывая повреждение сосудов по типу гипергликемической памяти.

С целью раннего выявления нарушений метаболизма глюкозы медицинский сайт Американской ассоциации по изучению сахарного диабета предлагает обращать внимание на клинические эквиваленты синдрома инсулинорезистентности:

– постоянное ощущение голода независимо от количества пищи, съеденной накануне;

– почти после каждого приема пищи у пациента появляется непреодолимое желание съесть что-либо сладкое, даже если он сыт;

– увеличение массы тела, несмотря на то что пищевые привычки не изменились; в дополнение к этому трудности со снижением веса, даже если ограничивается пищевой рацион и повышаются физические нагрузки;

– постоянное ощущение усталости не зависимо от продолжительности и степени сна, отдыха, физической нагрузки; человек чувствует усталость даже после сна и отдыха;

– после еды наступает вялость, сонливость, даже если было достаточно времени для отдыха;

– ухудшение зрения;

– метеоризм, диарея сменяется запорами;

– повторяющиеся мочеполовые инфекции, частое мочеиспускание.

При тяжелой форме инсулинорезистентности появляются темные пятна на шее, коленях, локтях, в подмышечных впадинах (acanthosis nigricans).

При наличии перечисленных симптомов следует определить уровень глюкозы натощак. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации сахарного диабета скрининг уровня глюкозы натощак необходимо проводить уже с 30-45-летнего возраста и повторять по крайней мере каждые 3 года. Более ранний и частый скрининг желательно осуществлять у лиц с высоким риском.

Физическая активность, изменение рациона и снижение массы тела – эффективные методы коррекции нарушений углеводного обмена на ранних стадиях. Если существует риск предиабета, который потенциально приводит к СД 2 типа с жизнеугрожающими последствиями, даже незначительные изменения образа жизни могут привести к большим достижениям.

Влиянию коррекции эндотелиальной дисфункции на состояние органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и СД посвятила доклад **профессор кафедры терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук Марина Николаевна Кочуева**. Согласно современным представлениям эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в развитии и прогрессировании многих сердечно-сосудистых заболеваний – ишемической болезни сердца, АГ, цереброваскулярной патологии, хронической сердечной недостаточности, легочной гипертензии, а также СД. Под эндотелиальной дисфункцией понимают дисбаланс физиологических механизмов и биологических веществ, которые в норме обеспечивают гомеостаз и тонус сосудов, в первую очередь дефицит оксида азота (NO). Известно, что NO является физиологическим ангиопротектором (снижает адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и уменьшает их повреждающее действие на эндотелий, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток и патологическое ремоделирование стенки сосуда, угнетает агрегацию тромбоцитов и пристеночное тромбообразование) и вазодилататором. Одной из основных причин недостаточного образования NO считается низкое содержание в организме запасов единственного субстрата для его синтеза – L-аргинина.

Благоприятное воздействие L-аргинина на функцию эндотелия было подтверждено с позиций доказательной медицины. В 2009 г. V. Bai и соавт. представили результаты метаанализа 13 рандомизированных исследований, в которых изучали эндотелиопротекторный эффект L-аргинина при гиперхолестеринемии, стабильной стенокардии, заболеваниях периферических артерий, хронической сердечной недостаточности. Метанализ показал, что пероральное применение L-аргинина даже короткими курсами по сравнению с использованием плацебо существенно увеличивает эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии, что является показателем улучшения функции эндотелия.

A.J. Maxwell и соавт. (2000) продемонстрировали увеличение толерантности к физической нагрузке по данным пробы с 6-минутной ходьбой и при велоэргометрии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Применение инфузий L-аргинина у данной категории больных приводило к увеличению диаметра просвета сосуда в стенозированном сегменте на 24-30%. Помимо этого, показано, что у больных СД на фоне введения L-аргинина улучшаются функциональное состояние эндотелия и уровень чувствительности к инсулину (T.C. Wascher et al., 1997).

Положительное влияние L-аргинина на функциональное состояние эндотелия было продемонстрировано в исследовании, проведенном на базе ХМАПО. В него включили пациентов с АГ II стадии и СД 2 типа (n=44; 14 мужчин и 30 женщин). Пациенты первой группы (n=20) получали стандартную терапию (лизиноприл 10-30 мг, фелодипин 5-10 мг, аспирин 100 мг, аторвастатин 20 мг, гликлазид 60 мг/сут утром до еды + метформин 500-1500 мг/сут); второй (n=20) – дополнительно препарат L-аргинина в течение 4 нед. В группе L-аргинина по сравнению с группой стандартной терапии отмечались увеличение степени эндотелийзависимой вазодилатации в 2,4 раза (на 28,3 и 11,8% соответственно), снижение инсулинорезистентности (индекс HOMA-IR) в 2 раза (на 13,5 и 26,3% соответственно), суточной альбуминурии в 2 раза (на 13,6 и 26,8% соответственно).

Таким образом, у пациентов с СД и факторами сердечно-сосудистого риска L-аргинин является важным и необходимым дополнением терапии.

Старший научный сотрудник ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» (г. Харьков), кандидат медицинских наук Светлана Александровна Чумак акцентировала внимание слушателей на роли правильной техники инъекций инсулина в достижении целей терапии. Учитывая, что инсулин является быстродействующим гормоном, с целью постепенного высвобождения крайне важно вводить его в подкожную жировую клетчатку (ПЖК). Энергетические потребности жировых клеток являются крайне низкими, а сама жировая ткань характеризуется медленным и стабильным кровотоком, поэтому депонирование инсулина в подкожной клетчатке позволяет обеспечить его медленное высвобождение в кровоток и с высокой точностью рассчитать его дозу.

Выполняя инъекцию инсулина, следует учитывать такие моменты, как глубина инъекции, длина и угол введения иглы; длительность удержания кожной складки, иглы под кожей; соблюдение места и времени введения, перемешивание мутного инсулина, однократное использование иглы. В типичных для инъекций местах толщина кожи относительно постоянна и составляет в среднем 2 мм независимо от возраста, пола, индекса массы тела и этнической принадлежности. Перед выполнением инъекции врачу необходимо оценить выраженность подкожной клетчатки, чтобы удостовериться в том, что предполагаемая толщина слоя подкожной клетчатки вместе с толщиной кожи превышают выбранную длину иглы. Если суммарная толщина кожи и ПЖК меньше длины выбранной иглы, для предотвращения внутримышечного введения инсулина необходимо собрать кожную складку.

Следует обратить внимание, что слой подкожной клетчатки наиболее толстый в средней части плеча (около 8 мм) и значительно истончается возле суставов (около 4 мм). При инъекциях инсулина в проекции прямой мышцы живота с использованием более длинной иглы (например, 8 мм) препарат будет депонироваться в подкожной клетчатке. Однако даже у пациентов с избыточной массой тела слой ПЖК истончается при смещении латерально от прямой мышцы живота (в проекции косой мышцы живота), что повышает риск внутримышечной инъекции. Более толстый слой ПЖК представлен в верхней части бедра (расстояние от кожи до мышцы около 10 мм), постепенно истончаясь к средней (около 7 мм) и нижней части (4-5 мм).

Следует учитывать, что даже в пределах одного места инъекции с использованием одной и той же длины иглы (как правило, 8 мм) можно попасть в мышцу, поэтому в настоящее время предпочтение отдают коротким иглам. Иглы длиной ≤5 мм могут использоваться всеми пациентами (взрослыми и детьми), включая лиц с избыточным весом.

Существуют факторы, влияющие на скорость абсорбции инсулина из мест введения. Увеличивают скорость абсорбции слабо выраженный слой ПЖК, маленькая доза инсулина, инъекции в область живота и плеча, повышение температуры тела в месте инъекции, мышечная активность. Уменьшают скорость абсорбции выраженный слой ПЖК и наличие липогипертрофий, большая доза инсулина, инъекции в область бедра и ягодиц, снижение температуры тела в месте инъекции, отсутствие мышечной активности.

Поскольку скорость высвобождения инсулина в местах липогипертрофии непредсказуема, очень важно проводить адекватную профилактику развития последней. С этой целью следует использовать очищенные человеческие инсулины или их аналоги, проводить постоянное чередование областей для инъекций и расширение инъекционных зон, придерживаться правила «в одно и то же место в одно и то же время», отказаться от повторного использования игл, использования коротких игл (4-5 мм) и введения инсулина, температура которого ниже комнатной.

Заместитель директора по научной работе ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Плехова в качестве темы доклада избрала роль коррекции уровня мелатонина в терапии нарушений полового развития у подростков. Мелатонин – гормон эпифиза (шишковидной железы), который регулирует ритм сна-бодрствования, а также обладает рядом других дополнительных эффектов, таких как:

- регуляция биологических ритмов;
- участие в адаптивных процессах;
- созревание и функционирование половой системы;
- иммуномодулирующее действие;
- антиоксидантное действие;
- регуляция настроения и сна;
- влияние на метаболические процессы;
- подавление клеточной пролиферации, противоопухолевое действие.

Мелатонин реализует действие на всех уровнях организации: системном, органном, клеточном. Ему принадлежит важная роль в развитии плода начиная с ранних сроков беременности. Обладая липофильными свойствами, мелатонин свободно проникает через плаценту и обеспечивает становление суточных ритмов у плода. Определенная концентрация мелатонина необходима для поддержания самой беременности. Функционируя как эндокринный модулятор, иммуномодулятор, прямой и непрямой антиоксидант, цитопротекторный агент мелатонин является весьма важным фактором успешного течения беременности. В период гестации его концентрация в крови увеличивается, достигая пика на 32-й неделе.

После рождения ребенка концентрация мелатонина в крови постепенно нарастает, достигая максимума к 6 мес у мальчиков и к 2 годам у девочек и оставаясь на таком уровне до начала полового созревания. Суточный ритм формируется у доношенных детей к 9-12-й неделе с пиком продукции в 1-3 часа ночи, у недоношенных детей суточный ритм формируется на 2-3 нед позже.

Нарушение продукции мелатонина приводит к нарушению развития детского организма, формированию патологических состояний. Перед началом полового созревания происходит снижение синтеза мелатонина как у мальчиков, так и у девочек. Поскольку мелатонин обеспечивает торможение гонадотропной функции гипофиза, снижение его уровня приводит к активации синтеза гонадолиберинов. Угнетение синтеза мелатонина в раннем возрасте является одним из важнейших патогенетических звеньев формирования преждевременного полового развития. И наоборот, если в подростковом возрасте не происходит снижения уровня мелатонина, наступает задержка полового развития центрального генеза.

Описываемые нарушения можно корригировать путем влияния на содержание мелатонина с помощью различных методов: использования препаратов мелатонина, стимуляции биосинтеза эндогенного мелатонина, снижения продукции мелатонина с использованием фототерапии.

С.А. Левенец и О.Г. Верхошанова предложили метод лечения девочек с преждевременным половым развитием по изосексуальному типу, основанный на определении суточной экскреции мелатонина. При ее снижении относительно возрастной нормы девочкам назначается мелатонин в дозе от 0,5 до 3 мг/сут в соответствии с возрастом, массой тела и степенью развития молочной железы на срок 6-12 мес (Патент Украины на полезную модель № 16769 «Способ лечения девочек с преждевременным половым развитием»).

У мальчиков с задержкой полового развития хорошие результаты лечения были достигнуты в результате изменения светового режима в осенне-зимний период с помощью люминесцентных ламп: 16 ч – свет, 8 ч – темнота, что обеспечивает угнетение продукции мелатонина (Патент Украины № 28631 «Технология лечения задержки полового развития мальчиков-подростков»).

Подготовил ***Вячеслав Килимчук***

Сопредседатели Рабочей группы **L. Ryden, P.J. Grant**

Сахарный диабет, преддиабет и сердечно-сосудистые заболевания

Рекомендации, разработанные Европейским обществом кардиологов совместно с Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (2013)

Ключевые положения

Диагностика нарушений метаболизма глюкозы

Сахарный диабет (СД) распознают, используя критерии Всемирной организации здравоохранения и Американской диабетологической ассоциации – ADA (табл. 1). Основным диагностическим тестом служит определение концентрации гликозилированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}). Тем не менее чувствительность этого показателя изучена не до конца. В частности, величина HbA_{1c}, равная <6,5%, не всегда исключает наличие СД.

Диагностику СД рекомендуется основывать на изучении концентраций HbA_{1c} и глюкозы в плазме крови натощак, которые следует определять одновременно. В неясных случаях можно дополнительно проводить пероральный глюкозотолерантный тест – ПГТТ (I, B).

Для диагностики нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) рекомендуется использовать ПГТТ (I, B).

Изменение образа жизни

Всем лицам с СД и НТГ рекомендуется отказаться от курения с помощью специального поэтапного подхода (I, A).

Для профилактики СД 2 типа и контроля за течением СД можно ограничить общее потребление жиров до <35% и насыщенных жиров до <10%, тогда как потребление мононенасыщенных жирных кислот рекомендуется увеличить до >10% от общей энергетической ценности пищи (I, A).

Для профилактики СД 2 типа и контроля за течением СД следует увеличить потребление пищевых волокон до >40 г/сут, или >20 г на 1000 ккал/сут (I, A).

Для снижения избыточной массы тела у пациентов с СД может быть использована любая диета с ограниченным калоражем (I, B).

Таблица 1. Сравнительная характеристика диагностических критериев ВОЗ и ADA для СД и преддиабета

Диагностический критерий	ВОЗ (2006, 2011)	ADA
СД		
HbA_{1c}	Использовать допустимо ≥6,5% (≥48 ммоль/моль)	Использовать рекомендуется ≥6,5% (≥48 ммоль/моль)
Концентрация глюкозы в плазме крови натощак	Использовать рекомендуется ≥7,0 ммоль/л (≥126 мг/дл) или	≥7,0 ммоль/л (≥126 мг/дл) или
2-ПГТТ*	≥11,1 ммоль/л (≥200 мг/дл)	≥11,1 ммоль/л (≥200 мг/дл)
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Концентрация глюкозы в плазме крови натощак	<7,0 ммоль/л (<126 мг/дл)	<7,0 ммоль/л (<126 мг/дл)
2-ПГТТ	≥7,8 – <11,1 ммоль/л (≥140 – <200 мг/дл)	Не требуется ≥7,8 – <11,1 ммоль/л (≥140 – <200 мг/дл)
Повышенная концентрация глюкозы в плазме крови натощак		
Концентрация глюкозы в плазме крови натощак	6,1-6,9 ммоль/л (110-125 мг/дл)	5,6-6,9 ммоль/л (100-125 мг/дл)
2-ПГТТ	Если проводится, то <7,8 ммоль/л (<126 мг/дл)	–

*2-ПГТТ – 2-часовый пероральный глюкозотолерантный тест.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой (СС) системы для скрининга по поводу потенциально возможного СД 2 типа вначале следует определять концентрации HbA_{1c} и глюкозы в плазме крови натощак, а в случаях, когда диагноз все-таки остается неясным, рекомендуется дополнительно проводить ПГТТ (I, A).

У женщин с нарушенным метаболизмом глюкозы особое внимание следует обращать на проведение профилактических мероприятий (IIa, C).

Лиц с высоким риском СД 2 типа рекомендуется знакомить с принципами здорового образа жизни, снижающего вероятность развития СД (I, A).

Оценка сердечно-сосудистого риска

Следует рассмотреть целесообразность разделения пациентов с СД на группы высокого и очень высокого СС-риска, для чего необходимо оценить сопутствующие факторы риска и поражение органов-мишеней (IIa, C).

У больных СД не рекомендуется оценивать СС-риск с помощью шкал, разработанных для общей популяции (III, C).

Для стратификации риска пациентам с СД показано определение почечной экскреции альбумина (I, B).

У ряда больных СД и высоким риском может быть рассмотрена целесообразность скрининга по поводу безболевой ишемии миокарда (IIb, C).

Не рекомендуется назначать витамины и пищевые добавки с микронутриентами ни для снижения риска развития СД 2 типа, ни для профилактики у больных СД сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (III, B).

Показана умеренная либо интенсивная физическая активность на протяжении ≥150 мин в неделю для предупреждения СД 2 типа и контроля за его течением, а также для профилактики у пациентов с СД случаев ССЗ (I, A).

Для предупреждения СД 2 типа и контроля за его течением рекомендуются аэробные физические нагрузки и упражнения с сопротивлением, лучше комбинированно (I, A).

Контроль гликемии

Снижение уровня гликемии следует проводить индивидуализированно, учитывая длительность течения СД, наличие сопутствующих заболеваний и возраста пациента (I, C).

Для снижения риска микроваскулярных осложнений у больных СД 1 и 2 типа рекомендуется использовать «мягкий» подход к контролю гликемии, при котором целевым считают уровень HbA_{1c}, близкий к нормальному (<7,0%, или <53 ммоль/моль) (I, A).

У пациентов с СД 1 и 2 типа для профилактики ССЗ следует рассмотреть целесообразность выбора концентрации HbA_{1c} ≤7,0% (≤53 ммоль/моль) в качестве целевой (IIa, C).

У больных СД 1 типа для оптимизации контроля за гликемией рекомендуется режим базального болюсного введения инсулина на фоне частого мониторирования концентрации плазменной глюкозы (I, A).

У пациентов с СД 2 типа после исследования функции почек следует рассмотреть целесообразность назначения метформина как препарата выбора (IIa, B).

Контроль артериального давления

У больных СД и артериальной гипертензией (АГ) для снижения риска СС-событий рекомендуется контролировать артериальное давление – АД (I, A).

У пациентов с СД и АГ, которые получают индивидуализированную терапию, следует считать целевым уровень АД, равный <140/85 мм рт. ст. (I, A).

Для того чтобы контролировать АД, рекомендуется назначать комбинированную терапию гипотензивными препаратами (I, A).

У больных СД, особенно при наличии протеинурии либо микроальбуминурии, можно проводить антигипертензивную терапию блокаторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) (I, A).

Пациентам с СД не следует назначать одновременно два блокатора РАС (III, B).

Коррекция дислипидемии

Терапия статинами рекомендуется тем больным СД 1 и 2 типа, которые относятся к группе очень высокого риска (например, при наличии подтвержденного заболевания СС-системы, тяжелой хронической болезни почек, ≥1 фактора СС-риска, поражения органов-мишеней). Целевым уровнем холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) для этих пациентов является <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или, если целевой концентрации достичь не удается, снижение данного показателя на ≥50% от исходного уровня (I, A).

Терапию статинами следует проводить у больных СД 2 типа, относящимся к группе высокого риска (без других факторов СС-риска и в отсутствие поражений органов-мишеней). Целевым уровнем ХС ЛПНП для этих пациентов является <2,5 ммоль/л (<100 мг/дл) (I, A).

Целесообразность терапии статинами может быть рассмотрена у больных СД 1 типа, относящихся к группе высокого риска развития СС-событий, вне зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП (IIb, C).

Можно рассмотреть целесообразность снижения ХС, не входящего в липопротеины высокой плотности (ЛПВП), до <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) у пациентов с СД и очень высоким риском, а также до <3,3 ммоль/л (<130 мг/дл) у больных с СД и высоким риском (IIb, C).

До того как начать комбинированную гиполипидемическую терапию с добавлением эзетимиба, следует рассмотреть целесообразность увеличения дозы статинов (IIa, C).

У пациентов с СД 2 типа для профилактики ССЗ использовать средства, повышающие уровень ХС ЛПВП, не рекомендуется (III, A).

Антитромбоцитарная терапия

Не рекомендуется проводить антитромбоцитарную терапию аспирином у больных СД и низким СС-риском (III, A).

У пациентов с СД и высоким риском в каждом отдельном случае может быть рассмотрена целесообразность проведения антитромбоцитарной терапии для первичной профилактики ССЗ (IIb, C).

У больных СД для вторичной профилактики рекомендуется прием аспирина в дозе 75-160 мг/сут (I, A).

Пациентам с СД можно назначать блокатор P2Y12 на протяжении одного года после развития острого коронарного синдрома (ОКС). Если больному с СД проводилось перкутанное коронарное вмешательство (ПКВ), длительность терапии блокатором P2Y12 зависит от типа стента. Пациентам, которым ПКВ выполняли в связи с ОКС, предпочтительно назначать прасугрель или тикагрелор (I, A).

В случае непереносимости аспирина в качестве альтернативного антитромбоцитарного средства рекомендуется назначать клопидогрель (I, B).

Ведение пациентов со множественными факторами риска

У больных СД или НТГ следует обсудить целесообразность стратификации СС-риска как части клинической оценки (IIa, C).

У пациентов с СД или НТГ рекомендуется осуществлять оценку СС-риска с последующей коррекцией выявленных факторов риска (I, B).

При ведении больных СД и НТГ, у которых отмечается ССЗ, следует проанализировать возможность достижения целевых уровней ряда показателей (табл. 2).

Таблица 2. Терапевтические цели, которых следует достичь у пациентов с СД или НТГ, страдающих ишемической болезнью сердца

Терапевтическая цель		Уровень
АД, мм рт. ст.	в общей популяции	<140/85
	при нефропатии	<130/85
Контроль гликемии, HbA_{1c}, % (ммоль/моль)	стандартно	<7,0 (<53)
	индивидуально	<6,5-6,9 (<48-52)
ХС ЛПНП, ммоль/л (мг/дл)	очень высокий риск	<1,8 (<70) или снижение на ≥50%
	высокий риск	<2,5 (<100)
Стабилизация тромбоцитов		Аспирин в дозе 75-160 мг/сут при СД с сопутствующим ССЗ
Курение		Безусловный отказ, исключить пассивное курение
Физическая активность		От умеренной до интенсивной в течение ≥150 мин в неделю
Масса тела		У пациентов с СД и избыточной массой тела или ожирением стабилизация массы тела с помощью снижения калоража пищи. У пациентов с НТГ снижение массы тела для профилактики развития СД 2 типа
Потребление жиров (% энергетической ценности рациона)	всего	<35
	насыщенных	<10
	мононенасыщенных жирных кислот	>10
Потребление пищевых волокон, г/сут		>40 (или >20 г на 1000 ккал/сут)

Лечение хронических и острых форм ишемической болезни сердца

У пациентов с ССЗ рекомендуется проводить обследование, исключающее/подтверждающее наличие нарушений метаболизма глюкозы (I, A).

У больных СД и ОКС для снижения смертности и вероятности осложнений следует рассмотреть целесообразность назначения бета-адреноблокаторов (IIa, B).

Пациентам с СД и ишемической болезнью сердца (ИБС) для снижения риска СС-событий показано назначение ИАПФ или БРА (I, A), статинов (I, A) и аспирина (I, A).

Больным СД и ОКС рекомендуется в дополнение к аспирину назначать блокатор P2Y12 (I, A).

У пациентов с ОКС и значительной гипергликемией (>10 ммоль/л или >180 мг/дл) следует рассмотреть целесообразность введения инсулина. Целевой уровень гликемии должен определяться сопутствующей патологией (IIa, C).

У больных ОКС и СД следует рассмотреть целесообразность контроля гликемии с помощью различных сахароснижающих средств (IIa, B).

Вмешательства на коронарных артериях

Если у пациента с хронической ИБС и СД отсутствуют обширные зоны миокардиальной ишемии либо значительное поражение основного ствола левой коронарной артерии/проксимальной части левой передней нисходящей артерии, то следует рассмотреть целесообразность назначения оптимальной лекарственной терапии как метода выбора (IIa, B).

У больных СД и многососудистой либо сложной ИБС (оценка по шкале SYNTAX >22 баллов) для улучшения выживаемости без «больших» СС-событий рекомендуется выполнение аортокоронарного шунтирования – АКШ (I, A).

В случае, если пациенту с СД и менее сложной многососудистой ИБС (оценка по шкале SYNTAX ≤22 баллов) требуется выполнение реваскуляризации, в качестве альтернативы АКШ следует рассмотреть целесообразность проведения ПКВ (IIb, B).

Больным СД и острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST показано проведение первичного ПКВ, которое, если его проводят не позже рекомендуемых сроков, предпочтительнее тромболизиса (I, B).

У пациентов с СД, которым показано проведение ПКВ, рекомендуется использовать покрытые стенты, обладающие преимуществами перед непокрытыми (I, A).

У всех больных, получающих метформин, после проведения коронароангиографии либо ПКВ необходимо оценить в динамике функцию почек (I, C).

Если у пациента, принимающего метформин, после выполнения коронароангиографии либо ПКВ снижается функция почек, прием препарата следует отменить на 48 ч или до того момента, пока функция почек не вернется к исходному уровню (I, C).

Лечение сердечной недостаточности

У больных СД 2 типа и систолической сердечной недостаточностью (СН) для снижения смертности и частоты госпитализаций в дополнение к бета-адреноблокаторам рекомендуется прием ИАПФ (I, A).

Тем пациентам с СД 2 типа и систолической СН, у которых на фоне приема ИАПФ развились побочные эффекты, в качестве альтернативных препаратов можно назначать БРА (I, A).

У всех больных СД 2 типа и систолической СН для снижения смертности и частоты госпитализаций в дополнение к ИАПФ (или БРА, если развилась непереносимость ИАПФ) можно применять бета-адреноблокаторы (I, A).

Всем пациентам с СД 2 типа и систолической СН, у которых, несмотря на прием бета-адреноблокаторов и ИАПФ (или БРА, если развилась непереносимость ИАПФ), сохраняется симптоматика (II-III функциональный класс (ФК) по NYHA), а фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составляет ≤35%, для снижения частоты госпитализаций и риска внезапной смерти рекомендуется прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов – АМР (I, A).

У больных СД 2 типа и систолической СН, у которых, несмотря на прием максимально переносимых доз бета-адреноблокатора (на фоне ИАПФ (или БРА) и АМР), ФВ ЛЖ составляет <40%, сохраняется симптоматика (II-IV ФК СН по NYHA), а частота сердечного ритма >70 уд/мин, следует рассмотреть целесообразность добавления ивабрадина к ИАПФ, бета-адреноблокатору и АМР (IIb, B).

Пациентам с СН и СД 2 типа не следует назначать тиазолидиндионы, поскольку эти препараты, вызывая ретенцию воды, могут привести к манифестации СН или усугубить ее клинику (III, B).

Ведение пациентов с сердечными аритмиями

Следует обсудить целесообразность направленного поиска фибрилляции предсердий (ФП), поскольку эта аритмия, часто встречаясь у больных СД, повышает смертность и частоту СС-осложнений (IIa, C).

Пациентам с СД и пароксизмальной/персистирующей ФП рекомендуется, если нет противопоказаний, пероральная терапия антагонистами витамина К либо новыми антикоагулянтами (например, дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном) (I, A).

Перед тем как больному с ФП и СД назначить антитромботическую терапию, следует обсудить целесообразность оценки риска кровотечений (например, с помощью шкалы HAS-BLED) (IIa, C).

У пациентов с СД следует обсуждать целесообразность направленного поиска факторов риска внезапной сердечной смерти (IIa, C).

Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор рекомендуется устанавливать тем больным СД и ишемической кардиомиопатией с ФВ ЛЖ <35%, у которых в анамнезе отмечена либо устойчивая желудочковая тахикардия, либо успешная реанимация в связи с фибрилляцией желудочков (I, A).

Пациентам с СД и СН, перенесшим ОИМ, для профилактики внезапной сердечной смерти рекомендуется принимать бета-адреноблокаторы (I, A).

Ведение пациентов с окклюзивным поражением периферических артерий

У больных СД рекомендуется проводить ежегодный скрининг для распознавания окклюзивного поражения периферических артерий (ОППА) и измерять лодыжечно-плечевой индекс для диагностики поражения артерий нижних конечностей (I, C).

Рекомендуется всем курящим пациентам с ОППА и СД советовать отказаться от курения (I, B).

У больных СД и ОППА рекомендуется уменьшать уровень ХС ЛПНП до <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или, если целевой концентрации достичь не удается, снижать этот показатель на ≥50% от исходного уровня (I, A).

У пациентов с ОППА и СД рекомендуется снижать АД до <140/85 мм рт. ст. (I, C).

У всех больных с манифестным ОППА и СД при отсутствии противопоказаний рекомендуется назначать антиагрегантную терапию (I, A).

Лечение, ориентированное на пациента

Рекомендуется использовать подходы, ориентированные на пациента. Такие методики, учитывая цели терапии и предпочтения больного, облегчают контроль над его состоянием и позволяют выбрать клиническую тактику (I, C).

Когнитивные поведенческие подходы, ориентированные на пациента, рекомендуется использовать для того, чтобы помочь ему изменить образ жизни и обучить его оказанию повседневной самопомощи (I, B).

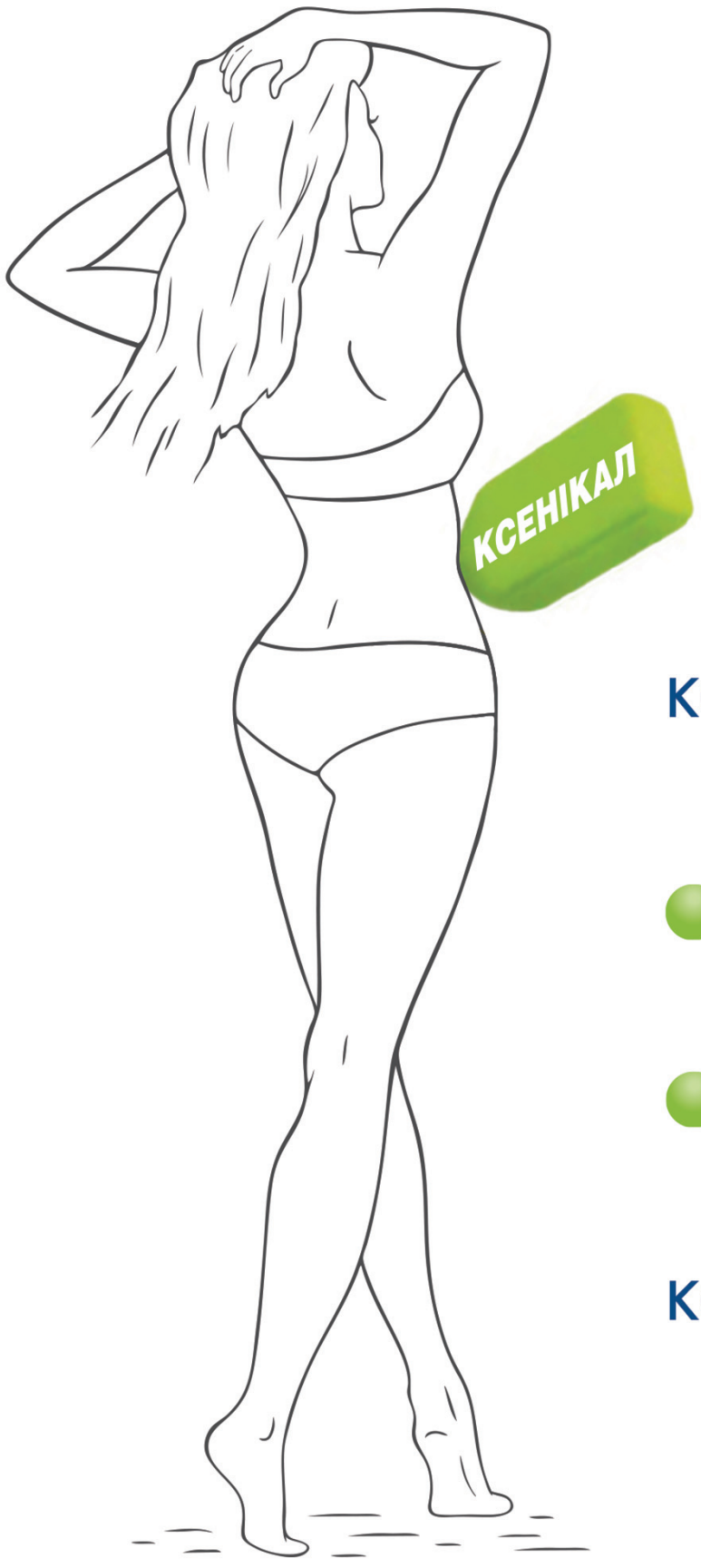
Для того чтобы повысить приверженность больного к назначаемой терапии, следует обсудить целесообразность применения когнитивных поведенческих подходов, ориентированных на пациента, в сочетании с упрощением режима лекарственного дозирования (IIa, B).

Для того чтобы помочь больному изменить образ жизни и обучить его оказанию повседневной самопомощи, следует обсудить целесообразность привлечения специалистов разных профилей, в том числе медсестер (IIa, B).

Проблемы, оставшиеся нерешенными

1. Отсутствуют биомаркеры и не разработаны диагностические подходы, способствующие раннему распознаванию ИБС у бессимптомных пациентов.
2. Не изучено влияние большинства сахароснижающих средств на отдаленные исходы ССЗ.
3. Не известен оптимальный уровень целевого АД.
4. Не выяснено, обладают ли какой-нибудь клинической значимостью метаболические побочные эффекты бета-адреноблокаторов и диуретиков.
5. Не исследованы эффективность и безопасность препаратов, повышающих уровень ХС ЛПВП.
6. Не установлен оптимальный режим антитромботической терапии как метода первичной профилактики ССЗ.
7. Не полностью понятен характер плейотропных эффектов сахароснижающих средств в отношении исходов ССЗ.
8. Не выяснена роль гликемического контроля и оптимального уровня плазменной глюкозы для исходов ОКС и реваскуляризации миокарда.
9. Не установлено, обладают ли профилактическим влиянием на развитие СН сахароснижающие средства, в частности метформин, аналоги глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы дипептидилпептидазы-4.
11. Не выяснена роль гипогликемии в возникновении внезапной сердечной смерти.

Перевод ***Глеба Данина***



КСЕНІКАЛ
орлістат

КСЕНІКАЛ – оригінальний препарат для лікування ожиріння[1]

- Швидко та ефективно знижує вагу – > 5% від загальної ваги тіла за перші 3 місяці лікування[2,3]
- Підтримує результат та запобігає повторному набору ваги[4,5,6]

КСЕНІКАЛ – знижує ризик виникнення цукрового діабету 2 типу, серцево-судинні фактори ризику[7]

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Ксенікал. 2. Rissanen A et al Int J Obes 2003 27, 103-109; 3. Hutton D et al Am J Clin Nutr 2004;80:1461-8. 4.Toplak H et al Diabeties Obes Metab 2005 Nov; 7(6):699-708, 5. Sjostram L et al Lancet 1998 Jul 18; 352 (9123):167-72. 6. Torgerson JS et al Diabetes Care 2004 Jan; 27(1):155-61. 7. Jarl S Torgerson Preventing Diabetes in the Obese: the Xendos study and its context/BR J Diabetes Vasc Dis 2004, V 4(1) p22-27

Інформація наведена у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо репарату Ксенікал наведена в інструкції для медичного застосування препарату (затверджена наказом МОЗ України№300 від 07.04.2010). Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/10540/01/01 від 25.11.2011. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

КСЕНІКАЛ (XENICAL®) Склад. Діюча речовина:1 капсула містить 120 мг орлістату; **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакодинаміка.** Орлістат – потужний і специфічний інгібітор шлунково-кишкових ліпаз, має тривалу дію. Його терапевтична дія здійснюється у просвіті шлунка та тонкого кишечнику і полягає в утворенні ковалентних сполук з активною сериновою ділянкою шлункової і панкреатичної ліпаз. **Показання.** Тривала терапія у поєднанні з помірно гіпокалорійною дієтою у хворих на ожиріння з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м^2 або пацієнтів із зайвою масою тіла (ІМТ ≥ 28 кг/м^2), у тому числі тих, які мають асоційовані з ожирінням фактори ризику. Лікування орлістатом слід припинити через 12 тижнів у випадку відсутності зниження маси тіла щонайменше на 5 % у порівнянні з початковою масою тіла. **Протипоказання.** Синдром хронічної мальабсорбції, холестаз, гіперчутливість до препарату або до будь-яких інших компонентів, що містяться в капсулі, період годування груддю, дитячий вік до 18 років. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза препарату Ксенікал для дорослих – по 1 капсулі 120 мг безпосередньо перед прийомом їжі, під час кожного основного прийому їди (під час їди або не пізніше, ніж через 1 годину після їди). Якщо прийом їжі пропущений або якщо їжа не містить жиру, то прийом препарату Ксенікал також можна пропустити. **Побічні реакції.** Побічні ефекти препарату Ксенікал у більшості випадків з'являються з боку шлунково-кишкового тракту і пов'язані з фармакологічною дією препарату, що перешкоджає всмоктуванню жирів їжі. До них відносяться жирні виділення з прямої кишки, виділення газів з деякою кількістю виділень, імперативні позиви на дефекацію, стеаторея, почастішання дефекації і нетримання калу.Також можливі побічні реакції з боку нервової системи (головний біль), дихальної системи, сечовидільної системи, порушення обміну речовин, метаболізму, інфекції та інвазії, ті інші. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від вологи. **Категорія відпуску.** За рецептом.

ТОВ «Рош Україна»
Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного , 33
тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41
www.roche.ua

Roche

UA-XEN-14-003

Досягнення та перспективи вітчизняної ендокринології

Ю.І. Караченцев

13-14 березня в м. Харкові відбулась науково-практична конференція «XIII Данилевські читання», яку традиційно проводить Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України. Представлені доповіді стали відображенням сучасних уявлень про фактори ризику та механізми формування ендокринопатій, аспектів діагностики та лікування ендокринних порушень. Неабиякий інтерес аудиторії викликала доповідь директора ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», доктора медичних наук, професора Юрія Івановича Караченцева, що стосувалася наукових розробок та досягнень інституту в області експериментальної ендокринології.

Доповідач зазначив, що з часу заснування Інституту проблем ендокринної патології у 1927 р. академіком Василем Яковичем Данилевським провідне місце в діяльності наукової установи було відведено експериментальній ендокринології. Співробітником інституту, видатним біохіміком Ароном Михайловичем Утевським було здійснено суттєвий внесок у розвиток світової біохімії ендокринних залоз, зокрема, він створив концепцію ключової ролі продуктів метаболізму гормонів в реалізації їх дії. Продовженням цих досліджень стало створення вперше в Україні нового перспективного напрямку – хроноендокринології.

В останні роки багато досліджень присвячено вивченню впливу зміни природного світлового режиму на функціонування різних органів і систем, а також ролі десинхронозів у розвитку патології. В результаті експериментальних досліджень, проведених в інституті, було показано, що тримання кроликів в умовах цілодобового освітлення, навіть незначної інтенсивності, викликає розвиток гіпопінеалізму – нейроендокринного захворювання, яке характеризується різким зниженням рівня не тільки основного гіпофізарного гормона мелатоніну, а й інших біологічно активних речовин індольного і пептидного походження, що призводить до передчасного старіння. На тлі тривалого нелікованого гіпопінеалізму розвиваються такі ендокринні захворювання, як гіпотиреоз, гіпокортицизм, гіпогонадизм, що обумовлено прогресуючою втратою тіреотропоцитів, адренотропоцитів і гонадотропоцитів в аденогіпофізі внаслідок апоптозу. Вперше встановлено, що на тлі гіпопінеалізму відзначається і прогресуюча загибель острівців Лангерганса.

У дослідженнях останніх років показано, що при тривалому гіпопінеалізмі відбувається зниження гормональної активності тимуса (жирова дистрофія вилочкової залози). Не дивно, що на цьому гормональному тлі рано розвиваються ознаки атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та ендотеліальної дисфункції.

Дослідження патогенезу цукрового діабету (ЦД), його специфічних та неспецифічних ускладнень, а також пошук можливостей їх фармакологічної корекції залишається одним із найголовніших наукових напрямків інституту. З метою розробки засобів для фармакологічної корекції ЦД проводиться пошук та дослідження перспективних антидіабетичних сполук, які синтезовані в відділі медичної хімії. В численних дослідах на експериментальних моделях, які відтворюють різний ступінь порушень вуглеводного та ліпідного обміну, було оцінено антидіабетичні властивості та визначено механізм дії синтезованих речовин. При дослідженні антидіабетичних властивостей оригінальних сполук із групи похідних амідів та імідів янтарної кислоти, азолів та азинів було виявлено нетоксичні речовини з антиоксидантною, антигіперглікемічною, гіпотензивною, гіполіпідемічною, протизапальною дією, що гальмують прояви інсулінорезистентності різного ґенезу (за наявності переддіабету та діабету) та сприяють регенерації β-клітин підшлункової залози. Визначено також, що пероральне застосування фенсукциналу знижує розвиток та прогресування діабетичної нефропатії та ретинопатії за умов абсолютної та відносної інсулінової недостатності. Ця сполука проявляє антиатерогенний ефект та гальмує прояви діабетичної кардіопатії у тварин із абсолютною інсуліновою недостатністю.

Одним із напрямків наукових досліджень Інституту проблем ендокринної патології стало вивчення патогенетичного впливу гормонально-метаболічних порушень у матері під час вагітності на формування ендокринопатій у дитини.

Як відомо, материнський організм є середовищем, під впливом якого відбувається реалізація генотипу зиготи у фенотип організму. Одним з основних факторів, який здатний впливати на експресію генів плоду, є гормони, що утворюються в організмі матері під дією зовнішніх та внутрішніх стимулів. Наприклад, наявність гестаційного діабету у матері є довгостроковим пошкоджуючим чинником, що значно збільшує ризик народження дитини з вродженими вадами розвитку (23 vs 2% серед усіх). У відділі експериментальної ендокринології було доведено патогенетичну роль інсулінової недостатності та гіперглікемії самки в період вагітності у формуванні інсулінорезистентності та ліпідного дисбалансу у потомства – щурів першого покоління на етапах післянатального онтогенезу. Встановлення наслідків дії гестаційної гіперглікемії матері на формування інсулінорезистентності у потомства та експериментальна апробація превентивної та реабілітаційної терапії дали змогу розробити патогенетично обґрунтовані заходи для профілактики та корекції зниженої чутливості до інсуліну і, як результат, досягти зниження частоти розвитку метаболічного синдрому, ЦД 2 типу та асоційованих із ними судинних ускладнень у потомства.

Дослідження механізмів стресу та його патогенетичної ролі в розвитку ендокринопатії – одна з найактуальніших та фундаментальних проблем сучасної медицини. Сильний та довготривалий стрес, при якому адаптаційні можливості виснажуються, є причиною багатьох соматопсихічних захворювань, у тому числі серцево-судинних, онкологічних, ендокринних. За останні десятиріччя особливу увагу привертає питання пов'язаності стресу матерів під час вагітності з розвитком низки захворювань у потомства в дорослому віці. Ця фундаментальна проблема стала предметом досліджень, які протягом останніх десяти років проводяться також у відділі експериментальної ендокринології інституту.

У той час, як в абсолютній більшості опублікованих робіт висвітлено наслідки у дітей дії стресу у матерів, що перебували на останніх термінах вагітності, у виконаних спеціалістами Інституту проблем ендокринної патології дослідженнях доведено модифікуючий вплив соціально-емоційного стресу у матерів на ранніх етапах вагітності на розвиток плода, а саме: на соматичне та статеве дозрівання, функціонування у дорослому віці надниркових, щитоподібних залоз, ослаблення гормональної активності сім'яників/яєчників, зменшення фертильності, порушення глюкозного гомеостазу, розвиток ожиріння та остеопатій. На основі перерахованих досліджень було сформульовано гіпотезу існування поліендокринного синдрому стресованого потомства.

Продовжуючи ці дослідження, вчені встановили вплив фітоестрогенізації самок та самців щурів на репродуктивну функцію потомства, яке стає чутливим до повторного надходження фітоестрогенів. За таких умов у потомства фітоестрогенізованого батька здатність до розмноження пригнічується, а у потомства жіночої статі фітоестрогенізованої матері, які одержували фітоестрогени у період лактації, плідність зростає за рахунок покращення перебігу вагітності та зменшення внутрішньоутробних втрат. Виявлення факторів, які спроможні пошкоджувати розвиток особини з негативними наслідками для репродуктивної функції, дослідження патогенезу репродуктивних розладів, обґрунтування методів та засобів корекції гіпофертильності у особин чоловічої та жіночої статі є перспективними щодо реалізації програми здоров'я нації.

Дефіцит естрогенів, який виникає після настання менопаузи, розглядають як додатковий чинник кардіометаболічного ризику. Проте в результаті масштабних клінічних досліджень щодо застосування гормонально-замісної терапії у жінок не було виявлено зниження частоти випадків коронарного атеросклерозу та відзначено спектр негативних побічних ефектів. Це обумовлює необхідність розробки нових гендерно-специфічних методів профілактики та лікування серцево-судинних ускладнень у жінок. Альтернативним методом профілактики кардіоваскулярної патології у жінок у постменопаузальному періоді може бути використання селективних модуляторів естрогенових рецепторів, які позитивно впливають на мітохондріальну функцію в серці та судинах без високого ризику негативних побічних ефектів.

У відділі експериментальної фармакології та токсикології було встановлено селективний вплив похідного 17β-естрадіолу – ПЕ0607 на основні чинники кардіометаболічного ризику та функціональний стан серцево-судинної системи в оваріектомованих щурів із метаболічним синдромом різного ґенезу. Зокрема, пероральне застосування сполуки ПЕ0607 сприяло поліпшенню толерантності до вуглеводів та чутливості до інсуліну; зниженню приросту маси тіла, абдомінального ожиріння, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, оксидативного стресу та відновленню продукції оксиду нітрогену; гальмувало прояви імунної та гемокоагуляційної дисфункції; нормалізувало біоенергетичні процеси в серцевому м'язі експериментальних тварин.

На відміну від 17β-естрадіолу сполука ПЕ0607 не стимулює проліферативні процеси у матці, що може суттєво знизити ризик побічних ефектів при використанні цієї сполуки як потенційного кардіопротекторного засобу за умов постменопаузального метаболічного синдрому.

Нещодавно стало відомо, що мітохондріальна дисфункція є одним із основних патофізіологічних механізмів, що призводить до розвитку інсулінорезистентності, метаболічного синдрому, ЦД та серцево-судинної патології. Враховуючи тяжкі медико-соціальні наслідки розповсюдження метаболічного синдрому в світі, особливо актуальною є розробка нових фармакотерапевтичних стратегій, спрямованих на запобігання або зниження вираженості мітохондріальної дисфункції. При цьому особливої уваги заслуговує застосування препаратів на основі природних компонентів, які містять комплекси біологічно активних речовин, структурно подібних метаболітам організму, та характеризуються більш низькою токсичністю у порівнянні із синтетичними лікарськими засобами.

У результаті дослідження фармакологічних властивостей амінокислоти таурину та рослинного флавоноїду кверцетину виявили, що вони гальмують розвиток серцево-судинної патології, нормалізують біоенергетичні процеси в серцевому м'язі, посилюють респіраторний контроль та знижують вираженість оксидативного стресу в мітохондріях кардіоміоцитів щурів із метаболічним синдромом.

Виявлені фармакологічні властивості кверцетину та таурину обґрунтовують перспективність їх застосування як потенційних засобів для профілактики та лікування метаболічного синдрому різного генезу.

Останнім часом були розпочаті дослідження впливу надходження наночастинок рідкісноземельних металів на ендокринну систему тварин. На моделі вікової інволюції визначено їх антивікову дію, що проявляється у гальмуванні вікового приросту маси тіла, розвитку гіперглікемії, позитивному впливі на репродуктивну систему. Про останнє свідчили зростання вмісту тестостерону, активація сперматогенезу, підвищення антиоксидантного статусу сперматозоїдів.

Таким чином, наукові напрямки, які розробляються у Інституті проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, є гідним продовженням багаторічної традиції дослідження ендокринної регуляції організму та спрямовані на вирішення актуальних проблем ендокринної патології.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

Здоров'я України

О.В. Большова, д.м.н., професор, керівник відділу дитячої ендокринної патології
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м.Київ

Особливості перебігу дефіциту гормона росту у молодих дорослих із маніфестацією в дитинстві

О.В. Большова

Дефіцит гормона росту (ДГР) може виникати у пацієнтів будь-якого віку внаслідок дії різноманітних чинників, буває ізольованим або поєднується (в 70-88% випадків) із дефіцитом інших гормонів гіпофіза (множинним дефіцитом гормонів гіпофіза – МДГГ). Рівень циркулюючого гормону росту (ГР) після народження дитини невпинно підвищується, має плато в періоді пубертації, потім знижується приблизно на 14% кожну декаду життя (A. Giustina et al., 1998). У осіб похилого віку без наявності патології з боку гіпоталамо-гіпофізарної ділянки відбувається природне зниження рівня ГР, що супроводжується збільшенням ризику серцево-судинних захворювань, появою надлишкової маси тіла/ожиріння, зменшенням мінеральної щільності кісток, зниженням фізичної витривалості, порушеннями інсулінорезистентності та ліпідного спектра, зниженням якості життя.

З точки зору клінічної ендокринології особливу увагу слід звернути на ДГР, який може бути викликаний різними патологічними станами, у першу чергу ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, генетичними порушеннями тощо.

Залежно від віку, в якому виник ДГР, виділяють такий, що виник в дитячому віці (дит-ДГР), та такий, що виник уже в дорослому віці (дор-ДГР). Приблизно у 20% дорослих із ДГР це захворювання виникло в дитячому віці та в більшості випадків є наслідком ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки або пов'язане з генетичними чинниками.

Підозра на ДГР у молодих дорослих посилюється за наявності ДГР в дитячому віці, дефіциту інших гормонів гіпофіза, а також у пацієнтів із черепно-мозковою травмою; у осіб, які мають в анамнезі опромінення ділянки голови та шиї; із органічним ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки.

Пацієнти з маніфестацією ДГР в дитячому віці становлять гетерогенну групу, до якої входять хворі з ідіопатичним ізольованим ДГР, генетичними дефектами, органічними вродженими або набутими ураженнями головного мозку.

У хворих на ДГР під час проведення МРТ виявляють різноманітні структурні аномалії (зменшення/відсутність передньої частки гіпофіза, стоншення або розрив ніжки гіпофіза, ектопію заднього гіпофіза), причому такі аномалії присутні у 53% пацієнтів з ізольованим ДГР та у 79% хворих, що мають МДГГ. За наявності тріади структурних аномалій більшість пацієнтів (65-80%) мають пік викиду ГР <3 нг/мл (S.V. Acharya et al., 2011).

У хворих із МДГГ в анамнезі часто мають місце тривала жовтяниця, пологові травми, гіпоглікемії, асфіксія у новонародженого або необхідність накладання щипців при пологах,.

Причиною ізольованого дефіциту та МДГГ може бути дисгенезія ніжки гіпофіза, причому в більшості хворих (до 96%) із віком ступінь ДГР прогресує або до ізольованого ДГР приєднується дефіцит інших гіпофізарних гормонів аж до пангіпопітуїтаризму (46%) (E. Fernandez-Rodriguez et al., 2011). Дисгенезію ніжки гіпофіза діагностують у віці до 14 років у 46,2% випадків, у віці 14-18 років – у 23%, у дорослих – в 30,8% випадків. ДГР може бути наслідком пологової травми (30%), мутації генів відповідальних за розвиток та функцію гіпофіза (до 10%).

Синдром розриву ніжки гіпофіза може визначатися у дітей із попереднім діагнозом «ідіопатична соматотропна недостатність, або МДГГ». Клінічно синдром проявляється в дитинстві або в другій декаді життя. ДГР може бути різного ступеня.

Аналіз результатів обстеження 353 дорослих пацієнтів, у яких ДГР виник у дитячому віці (Pfizer International Metabolic Database KIMS, C. Hoybye et al., 2002), встановив у 147 хворих наявність неорганічної природи захворювання, у 159 осіб – органічної природи захворювання, у 47 пацієнтів було підтверджено наявність пухлин головного мозку. Пухлини головного мозку – найчастіша причина дор-ДГР (до 70-72% випадків); аденома гіпофіза (60-65% випадків); а виникнення дит-ДГР найчастіше обумовлюють гермінокліткинні пухлини (до 50% випадків) та краніофарингеоми (до 45% випадків) (A. Shimatsu et al., 2011). Згідно з даними Національного реєстру дорослих, які отримували лікування рекомбінантного гормону росту (рГР) у Нідерландах, найбільш частою причиною ДГР були пухлини гіпофіза та їх лікування, краніофарингеома та ідіопатична соматотропна недостатність (I.C. van Nieuwpoort et al., 2011). При органічній природі ДГР хворі досягають вищого фінального зросту, але мають найгірші показники якості життя; показники росту та рівнів ІФР-1 та ІФР-ЗБ-3 у молодих дорослих з дит-ДГР значно нижчі, ніж при дор-ДГР.

Дорослі пацієнти, у яких ДГР маніфестував в дитячому віці, за відсутності лікування рГР, мають зниження показників росту та затримку термінів осифікації (рентген-вік значно відстає від паспортного віку). У залежності від наявності дефіциту інших гормонів гіпофіза у хворих на ДГР мають місце безпліддя, порушення функції щитоподібної залози, надниркових залоз. Дефіцит пролактину зазвичай клінічно не проявляється. Хворі відзначають зниження працездатності, слабкість, швидку втомлюваність, міалгію. Проведені нейрофізіологічні дослідження та біопсія м'язів виявляють нейром'язову дисфункцію за наявності як дит-ДГР, так і дор-ДГР. Симптомокомплекс ДГР у дорослих, який виник внаслідок патологічних процесів у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці, асоціюється з наявністю порушень з боку ліпідного спектра та серцево-судинної системи, зниженням мінеральної щільності кісток, порушенням будови тіла (збільшення абдомінального жиру), психологічного стану та зниженням якості життя.

На сьогодні єдиним патогенетичним методом лікування хворих із ДГР є застосування рГР. У разі маніфестації захворювання в дитячому віці головною метою лікування є досягнення задовільних показників росту упродовж дитинства та юнацтва. Найбільш загальною практикою є припинення лікування при досягненні фінального зросту. Однак не можна ігнорувати участь ГР не тільки в процесі росту, але й інших метаболічних процесах (підвищенні рівня ліпопротеїнів високої щільності – ЛПВЩ, зниженні рівня ліпопротеїнів низької щільності – ЛПНЩ, збільшенні м'язової сили та худої маси тіла, зниженні вмісту жиру, підвищенні мінеральної щільності кісток, розвитку статевих залоз тощо). Таким чином, відсутність лікування рГР у підлітка з ДГР у період переходу до дорослого віку після досягнення фінального зросту може призвести до серйозних порушень стану здоров'я.

Відновлення терапії рГР у молодих дорослих із ДГР сприяє подальшому соматичному дозріванню внутрішніх органів. Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про відношення ГР та рівня ІФР-1 до розвитку серця, зокрема, ГР регулює ріст кардіального м'яза та прямо чи опосередковано відіграє ключову роль у фізіології серця. Одним із головних діагностичних критеріїв ДГР є рівень ІФР-1. Як патологічно високий, так і патологічно низький рівень ІФР-1 у крові має негативний вплив на стан серцево-судинної системи. Встановлено наявність низки структурних та функціональних аномалій з боку серця при ДГР, як-от: стоншення кардіальної стінки, зниження діастолічного наповнення та порушення відповіді лівого шлуночка на фізичні вправи. Крім того, пацієнти з ДГР (особливо з дит-ДГР) можуть мати збільшення товщини комплексу інтима-медія та високий ризик появи атероматичних бляшок (ранній атеросклероз), що в подальшому може викликати гемодинамічні порушення та підвищувати ризик серцево-судинної захворюваності та смертності вже в молодому віці. У патогенезі серцево-судинної патології у хворих із ДГР, які не отримували лікування рГР, можуть бути задіяні судинний ендотеліальний фактор росту та матричні металопротеїнази (R.D. Murray et al., 2011).

У підлітків із дит-ДГР, який наявний у дорослому віці, без відновлення замісної терапії рГР вже через 2-3 роки відбувається зростання кількості загального жиру та жирової маси тіла, вмісту загального холестерину, ЛПНЩ, аполіпопротеїну В, тригліцеридів; знижується рівень ЛПВЩ, тобто акумулюються важливі кардіоваскулярні фактори ризику.

Пацієнти з дор-ДГР у більшості випадків мають ознаки метаболічного синдрому, включаючи ожиріння, інсулінорезистентність та дисліпідемію. Важкий ДГР асоціюється з розвитком неалкогольної жирової інфільтрації печінки (J.W. Hong et al., 2011). A. Shimatsu та співавт. (2011) при обстеженні 349 пацієнтів із дор-ДГР встановили наявність дисліпідемії у 55,9% випадків, захворювання печінки – у 15,5%, порушення полів зору – у 19,2%, гіпертонію – у 16,9% випадків.

Якщо терапія рГР не відновлюється, у молодих дорослих із дит-ДГР можливе виникнення множинних метаболічних порушень, а саме гіпертригліцеридемії, неалкогольної жирової дистрофії печінки, гіперхолестеринемії, цукрового діабету, гіпертонії, які діагностуються вже в перші роки після припинення терапії рГР. Понад два супутні захворювання виявляють у 30-32% хворих.

Підвищений ризик патології з боку серцево-судинної системи у пацієнтів із ДГР може бути обумовлений як безпосередньо ДГР та ІФР-1, так і наявністю метаболічного синдрому. Так, серед 2479 пацієнтів із тяжким ДГР, які не отримували лікування рГР, метаболічний синдром зустрічався у 43,1% осіб (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III, NCEP) та у 49,1% осіб із дор-ДГР (IDF) (в 1,5-2 рази частіше, ніж у загальній популяції). Частота метаболічного синдрому у хворих із ДГР залежала від віку, тривалості захворювання, індексу маси тіла (ІМТ) та не залежала від тяжкості або тривалості та етіології ДГР. Пацієнти з метаболічним синдромом мали більший ризик розвитку цукрового діабету – 4,65 (95% ДІ 3,29-6,58), серцево-судинної патології – 1,91 (95% ДІ 1,33-2,75), цереброваскулярної патології – 1,77 (95% ДІ 1,09-2,87), ніж хворі без метаболічного синдрому (J. Verhelst et al., 2011).

ДГР, який маніфестував у дитячому віці та зберігається в молодому дорослому віці, супроводжується збільшенням об'єму талії, стегон та порушенням їх співвідношення; надлишковою масою/ожирінням; підвищенням рівня загального холестерину та ЛПНЩ. Низький рівень тестостерону у чоловіків із ДГР асоціюється з високим об'ємом талії та центральним ожирінням. Пацієнти з дор-ДГР – інсулінорезистентні та мають знижені запаси глікогену, зменшення інсулінстимульованої утилізації глюкози та синтезу глікогену в м'язах.

Припинення лікування рГР у підлітків з дит-ДГР асоціюється зі значним збільшенням жирової маси та зниженням метаболічного рівня у молодих дорослих. Замісна терапія призводить до співставного зменшення підшкірного та вісцерального жиру. У 50% хворих із дит-ДГР підвищується рівень інсуліну в крові (на 10-15%), велика кількість пацієнтів із ДГР мають порушення толерантності до глюкози. Замісна терапія рГР призводить до незначного зниження чутливості до інсуліну або не змінює її.

За даними деяких дослідників, замісна терапія рГР у пацієнтів із ДГР може негативно впливати на толерантність глюкози та викликати підвищення рівня інсуліну в крові. У зв'язку з цим у молодих дорослих із дит-ДГР рекомендують призначати низькі дози рГР (середня 0,14 ОД/кг/тиж), що не викликає суттєвого порушення толерантності до глюкози (B. Bulow, E.M. Erfurth, 1999). Це є важливим моментом при довготривалому спостереженні за молодими хворими з дит-ДГР, які отримують лікування рГР.

Не знайдено підвищення частоти цукрового діабету у пацієнтів із ДГР (8,2%) у порівнянні з загальною популяцією

(США – 11,3%; Європа – 5,7%) – захворюваність становила 9,7/1000/рік, але виявлено значне збільшення частоти ожиріння (Hypopituitary Control and Complications Study surveillance database, HypoCCS).

Відомо, що ГР відіграє важливу роль у рості кісток у довжину в дитинстві, накопичені піку кісткової маси, збережені структури кісток у дорослих. ДГР, який маніфестував у дитинстві, асоціюється зі зниженням кісткового обміну та мінеральної щільності кісток, зменшенням м'язової сили та маси кісток. У дорослому віці у таких хворих існує високий ризик розвитку вторинного остеопорозу, який має зворотний розвиток при призначенні замісної терапії рГР.

Припинення або тривала перерва в лікуванні рГР асоціюються з низькою мінеральною щільністю кістки шийки стегна, особливо у осіб жіночої статі (N.A. Tritos et al., 2012). У той же час у молодих дорослих із дит-ДГР на тлі тривалого лікування рГР, проведеного після досягнення фінального зросту, спостерігається позитивний вплив на кортикальний шар кістки, мінеральну щільність кісток та якість життя (GHD to GHDA Transition Study Group, 2009; D. Cabo et al., 2011; L. Hyldstrup et al., 2012); повне відновлення кісткової тканини відбувається через 5 років регулярної замісної терапії..

Таким чином, порушення з боку внутрішніх органів та обміну речовин, які спостерігаються у пацієнтів із дит-ДГР, у багатьох випадках можна корегувати призначенням (або відновленням) лікування рГР. Особливо важливим це питання є для пацієнтів із дит-ДГР у перехідний період до дорослого віку. Раннє відновлення терапії рГР у хворих із дит-ДГР повинно розглядатися навіть після досягнення фінального зросту. Якщо терапія не відновлюється у молодих дорослих із дит-ДГР, можливе виникнення множинних метаболічних порушень. На момент припинення терапії рГР діти з ДГР не в змозі досягнути піку кісткової тканини, оскільки досягнення піку кісткової маси завершується протягом перехідної фази до дорослого віку. Тому лікування рГР необхідно продовжувати до досягнення піку кісткової маси незалежно від досягнення фінального зросту. Доза рГР для замісної терапії в перехідній фазі залишається вищою, ніж у дорослому віці; після пубертації рекомендують поступове зменшення дози препарату (приблизно до 25-річного віку) з метою отримати оптимальний пік кісткової тканини. Сучасна клінічна практика пропонує індивідуальний вибір доз рГР, починаючи з низьких (1-4 мг/тиж) та з наступним титруванням у відповідності до рівня ІФР-1 у крові до досягнення оптимальної дози.

Перед відновленням терапії рГР у молодих дорослих із дит-ДГР необхідно підтвердити або виключити наявність ДГР. Ретестування включає в себе визначення рівня ІФР-1 у крові та проведення стимуляційного тесту – з інсуліном, аргініном, аргініном + ГнРГ. Тест на інсулінову гіпоглікемію є золотим стандартом для визначення піку ГР. Рішення про проведення ГР-тестування базується на клінічній картині захворювання, даних анамнезу хвороби та результатах біохімічних аналізів. Також обов'язково враховуються результати попередніх стимуляційних тестів (проведених у дитинстві), дані МТР та рівень ІФР-1. Підтвердження діагнозу ДГР шляхом тестів необхідне, якщо не було встановлено генетичних або структурних уражень гіпоталамо-гіпофізарної ділянки в дитинстві. У молодих дорослих із дит-ДГР точним діагностичним критерієм ДГР вважають значення піку ГР нижче 5,62 мкг/л; обов'язково визначають рівень ІФР-1, який підтверджує тяжкість ДГР. Хворі з ізольованим ідіопатичним ДГР повинні пройти два тести, з МДГГ – один стимуляційний тест. Пацієнти з вродженими аномаліями гіпофіза (гіпоплазією гіпофіза, агенезією ніжки гіпофіза, або з ектопією задньої ділянки гіпофіза) не потребують подальшого вивчення секреції ГР (M.E. Geffner, 2009).

Крім того, що наявність дит-ДГР призводить до підвищення захворюваності та смертності в дорослому віці, це має значний вплив на соціальний та психологічний статус хворого, створює проблеми сексуального характеру та проблеми щодо створення сім'ї. Так, згідно з даними Голландського реєстру, у порівнянні з загальною популяцією пацієнти з дит-ДГР у дорослому віці мали нижчий освітній рівень, нижчий матеріальний дохід, високий рівень звільнення з роботи; окрім того, незалежно від соціального та освітнього статусу пацієнти мали підвищений ризик ранньої смерті. Однак хворі на ідіопатичний ДГР мали аналогічні показники з контрольною групою (K. Stochholm et al., 2012). ДГР протягом підліткового періоду має негативний вплив на здатність до навчання, пам'ять та увагу, які погіршуються в середньому віці, якщо не проводилась замісна терапія рГР (E. Nieves-Martinez et al., 2010). На тлі терапії рГР відбувається суттєве покращення пам'яті, сну, настрою, уваги, енергійності, емоційних реакцій, знижуються збудженість та напруженість, рівень соціальної ізоляції. Позитивні ефекти терапії зберігаються тривалий час. Терапія рГР повинна тривати довго для покращення психологічного стану. Вважають, що позитивні ефекти лікування пов'язані з прямою дією ГР на нервову систему та з підвищенням рівнів ГР та ІФР-1 (J.A. Wass, R. Reddy, 2010). Система ГР/ІФР-1 може грати важливу роль в розвитку когнітивних функцій оскільки рецептори ГР та ІФР-1 локалізовані в ділянці гіпокампуса – ділянці мозку, що грає важливу роль у становленні когнітивних функцій, особливо пам'яті та навчання (I.C. van Nieuwpoort, M.L. Drent, 2008). Доведено суттєвий позитивний вплив замісної терапії рГР на якість життя пацієнтів із ДГР.

Таким чином, досягнення фінального зросту у хворих на ДГР не можна вважати завершенням лікування. У період переходу від юнацтва до ранньої дорослості ДГР має суттєвий вплив на серцево-судинну та кісткову системи, ліпідний, вуглеводний та білковий обміни, психологічний стан хворого. При підтвердженні наявності ДГР у перехідний період (визначення стимульованої секреції ГР, рівня ІФР-1) терапія рГР повинна бути відновлена в першу чергу з метою зниження ризиків розвитку серцево-судинної патології, корекції ліпідного обміну, стану жирової та кісткової тканини. Пацієнти, які припинили лікування в дитячому віці та не почали лікуватися в дорослому, повинні перебувати під ретельним довготривалим спостереженням ендокринолога для визначення вірогідних побічних явищ (наприклад, зниження мінеральної щільності кісток, дисліпідемії, порушення інсулінорезистентності), що асоціюються з припиненням терапії рГР. Відновлення/призначення адекватної терапії рГР молодим дорослим із підтвердженим ДГР призводить до суттєвого підвищення якості життя пацієнтів та зниження ранньої серцево-судинної захворюваності та смертності. Велике значення в удосконаленні спостереження за пацієнтами з дит-ДГР має тісна співпраця дитячого ендокринолога, дорослого ендокринолога, сімейного лікаря.

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

Здоров'я України
«МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»
35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»
37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»
37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»
37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»
37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»
37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»
37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»
37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»
49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»
89326

НАШ САЙТ:
www.health-ua.com

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

У середньому понад 8000 відвідувань на день

Cefamadar

Цефамадар

Природне схуднення

- Натуральний препарат для зниження ваги
- Природним шляхом зменшує відчуття голоду
- Добре переноситься без ефекту звикання
- Підходить для тривалого курсу лікування
- Простий режим застосування

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефамадар

Склад: 1 таблетка містить тритурацію Мадара (Madar trit.) D4 250 мг. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при ожирінні. Код АТС А08А А11. Показання для застосування. Терапія надлишкової маси тіла, зумовленої аліментарним ожирінням. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям віком від 12 років по 1 таблетці 1 - 3 рази на добу. Діти у віці 3 - 6 років по 1 таблетці 1 раз на добу, діти у віці від 6 до 12 років по 1 таблетці 1 - 2 рази на добу. Побічна дія. Не виявлена. На початку лікування гомеопатичним препаратом симптоми наявного захворювання можуть тимчасово погіршати (посилення апетиту), що не потребує відміни препарату. Але якщо такі явища не зникають, слід припинити прийом препарату. Протипоказання. Цей препарат не можна призначати дітям віком до 3 років та при гіперчутливості до компонентів препарату.

Р.п.: №UA/5850/01/01.

МЕДАКОМ
Сприяємо здоров'ю

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

С.М. Захарова, к.м.н., **Л.В. Савельева**, к.м.н., **М.И. Фадеева**, ФГБУ «Эндокринологический научный центр Минздрава РФ», г. Москва

Ожирение и гипотиреоз

В связи с широким распространением как ожирения, так и гипотиреоза, врачам необходимо быть особенно внимательными к возможной дисфункции щитовидной железы у пациентов с ожирением. Существует двусторонняя связь между гормонами щитовидной железы и ожирением: как гипотиреоз может влиять на массу тела, так и жировая ткань может изменять уровень гормонов щитовидной железы. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного трийодтиронина (св.Т3) при ожирении часто оказывается повышенным, что ассоциируется с действием лептина. При лечении гипотиреоза препаратами L-тироксина небольшое снижение массы тела обусловлено потерей воды, а не жира. Селективные аналоги тиреоидных гормонов, возможно, смогут стать средством для снижения массы тела путем увеличения расхода энергии у пациентов с ожирением при соблюдении гипокалорийной диеты.

Ожирение представляет собой гетерогенную группу состояний и синдромов, обусловленных или осложнившихся нейрогормональными и метаболическими нарушениями, общим проявлением которых является избыточное накопление жира в организме.

В последние десятилетия распространенность ожирения увеличивается стремительными темпами, достигая масштабов пандемии, и становится тяжелым социальным и экономическим бременем для современного общества. В клинической практике основную массу больных составляют пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением (Е66.0 по МКБ-10). Причинами избыточной массы тела в этом случае являются особенности образа жизни и пищевого поведения (преимущественно избыточная калорийность пищи с преобладанием в рационе жиров при нарушенном суточном режиме питания), а также недостаточность ежедневной физической активности по отношению к потребляемой пище. На долю вторичного (симптоматического) ожирения приходится не более 5% случаев. Вторичное ожирение развивается как синдром вследствие ряда причин: генетических аномалий (моногенные формы ожирения и синдромы, ассоциированные с ожирением), эндокринных заболеваний, нейроинфекций, травм или опухолей мозга, некоторых соматических заболеваний. Ожирение может быть ятрогенным, например, на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов, антипсихотических препаратов, антидепрессантов, гипогликемических препаратов и др.

Эндокринные нарушения могут быть как следствием, так и причиной избыточной массы тела. Симптоматическое ожирение сопутствует некоторым эндокринным заболеваниям и может являться одним из первых их клинических симптомов.

Гипотиреоз традиционно относят к состояниям, ассоциированным с набором массы тела. Распространенность первичного гипотиреоза как одного из самых часто встречающихся эндокринных заболеваний составляет 0,1-10%. Центральный (вторичный и третичный) гипотиреоз является достаточно редким состоянием (не более 1%) и подразделяется на врожденный и приобретенный. Врожденный может быть изолированным (связан с мутациями гена β-субъединицы ТТГ и гена рецептора тиреолиберина) и ассоциированным с дефицитом других гормонов гипофиза (связан с инактивирующими мутациями гипофизарных факторов транскрипции (HESX1, PROP-1, PIT-1). Приобретенный вторичный гипотиреоз у взрослых чаще всего развивается при макроаденомах гипофиза, после операций и облучений гипоталамо-гипофизарной области, при ишемическом и геморрагическом некрозе гипофиза, инфильтративных заболеваниях гипоталамо-гипофизарной области и лимфоцитарном гипофизите. Тяжелое ожирение, ассоциированное с центральным гипотиреозом, описано у пациентов с мутацией рецептора лептина.

Большинство (до 54%) пациентов с первичным гипотиреозом сообщают об увеличении массы тела. При этом первичный гипотиреоз выявляется у 11,8% пациентов с морбидным ожирением, а повышение уровня ТТГ до субклинического уровня – у 7,7%. В когортном исследовании Norwegian Nord-Trandelag (15 020 эутиреоидных пациентов, наблюдение за которыми проводилось в течение 10,5 года) была продемонстрирована взаимосвязь между тиреоидным статусом, массой тела и индексом массы тела (ИМТ). Показано, что у женщин повышение уровня ТТГ на 1 мМЕ/л сопровождалось увеличением массы тела на 0,9 кг, а ИМТ – на 0,3 кг/м^2, в то время как у мужчин на 0,8 кг и 0,2 кг/м^2 соответственно.

Механизм действия гормонов щитовидной железы

Щитовидная железа ежедневно продуцирует около 100 мкг L-3,5,3',5'-тетрайодтиронина (Т4) и небольшое количество L-3,5,3'-трийодтиронина (Т3), большая часть которого образуется на периферии под действием 5'-дейодиназ. Основные эффекты тиреоидных гормонов реализуются через связывание Т3 с ядерными рецепторами (TR) α и β на уровне генома, хотя имеет место и негеномное влияние (на мембрану клетки, цитоплазму и митохондрии). Эффект от геномного действия Т3 может варьировать от нескольких часов до нескольких дней. Негеномные эффекты Т3 наступают быстро и не зависят от ингибиторов транскрипции и синтеза белка. Так, в изолированных митохондриях клеток печени крыс Т3 увеличивает окислительное фосфорилирование в течение нескольких минут, однако предполагают, что этот быстрый эффект опосредован участием 3,3'-дийодтиронина (Т2). Рецепторы тиреоидных гормонов представляют собой лигандзависимые факторы транскрипции, ассоциированные с хроматином, дополнительными ядерными белками, и формируют гетеродимерные комплексы, которые связываются с участками ДНК, так называемыми тиреоидчувствительными элементами (TRE). Связывание комплекса лиганд-рецептора с ДНК приводит к активации прилежащего гена и синтезу соответствующих мРНК и белков, влияя таким образом на метаболизм липидов, углеводов, белков, желчных кислот и другие процессы. Т3 стимулирует липолиз в жировой ткани и окисление жирных кислот в печени, снижает уровень холестерина, увеличивая экспрессию рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Тиреоидные гормоны стимулируют глюконеогенез в печени, увеличивают количество транспортера GLUT-4 в скелетных мышцах, уменьшают уровень инсулина, усиливая его деградацию.

Тиреоидные гормоны увеличивают основной обмен через Na-K АТФ-азу и также взаимодействуют с адренергической нервной системой для продукции тепла в условиях холода. Этот процесс, называемый «адаптивным термогенезом», происходит в бурой жировой ткани при участии как TR β, так и TR α.

Выявлено влияние гормонов щитовидной железы на распределение жировой ткани: количество подкожной жировой ткани и соотношение подкожный/висцеральный жир находятся в обратной зависимости от уровня св.Т4, а ТТГ положительно коррелирует с толщиной подкожного жира. Подобная взаимосвязь, видимо, объясняется различной экспрессией рецептора ТТГ и тиреоидных гормонов в различных жировых депо: в ряде исследований было продемонстрировано, что экспрессия тиреоидного рецептора α и α_1 увеличена в подкожной жировой ткани по сравнению с висцеральной у пациентов с ожирением, а экспрессия рецептора ТТГ в подкожной жировой ткани коррелирует с ИМТ.

Механизм патогенеза и клинические проявления

Действие гормонов щитовидной железы многогранно, поэтому снижение ее функции сказывается почти на всех видах жизнедеятельности, способствуя формированию ожирения.

Классическим представлением об увеличении массы тела при гипотиреозе является снижение основного обмена. При гипотиреозе происходит снижение потребления кислорода тканями (на 35-45%), расходования энергии и утилизации энергетических субстратов, термогенеза. У пациентов с гипотиреозом, получающих заместительную терапию левотироксином и находящихся в состоянии эутиреоза, даже небольшое изменение в дозировке препарата ассоциируется со значимым изменением основного обмена.

Для гипотиреоза характерны уменьшение ударного объема сердца, сократимости миокарда, брадикардия, которые приводят к снижению сердечного выброса (до 50% от нормы) и, соответственно, почечного кровотока. При этом снижается гломерулярная фильтрация, страдает также тубулярная реабсорбция и секреция, вызывая задержку жидкости, которая проявляется отеками и увеличением массы тела.

При длительно существующем гипотиреозе происходит снижение клиренса и увеличение синтеза гиалуронана (гиалуроновой кислоты) – несульфированного глюкозаминогликана, накапливающегося в коже, миокарде, почках, сосудах. Гиалуроновая кислота отличается большой гигроскопичностью: при гидратации она способна увеличиваться в 1000 раз от ее сухого веса, что приводит к значимому увеличению тканей в размерах.

Из-за снижения перистальтики и депонирования гликопротеинов в стенке кишечника развиваются запоры, которые могут приводить к кишечной непроходимости. При тяжелом гипотиреозе возможно возникновение мегаколона и myxedema ileus.

У больных гипотиреозом и ожирением развиваются атерогенные сдвиги в липидном спектре: происходит повышение уровня общего холестерина и ЛПНП, иногда ЛПВП (за счет ЛПВП-2 в связи с нарушением печеночной метаболизации до ЛПВП-3). Причина данных изменений кроется в снижении синтеза жирных кислот и липолиза, а их выраженность прямо пропорциональна уровню ТТГ и обратно пропорциональна уровню св.Т4. Атерогенные изменения обнаруживаются уже при субклиническом гипотиреозе, и уровень холестерина может нормализоваться на фоне заместительной терапии.

Исследования показали, что адипоциты и преадипоциты как человека, так и животных экспрессируют рецепторы ТТГ. Воздействие тиреотропина на рецепторы ТТГ в жировой ткани вызывает дифференцировку преадипоцитов в адипоциты, что, в свою очередь, стимулирует адипогенез.

Суммируя вышесказанное, хотелось бы отметить, что гипотиреоз не приводит к выраженному ожирению. Однако при сочетании с уже имеющимся у пациента алиментарным ожирением может осложнять его лечение.

В последнее время изучается взаимодействие тиреоидных гормонов и жировой ткани. Как выяснилось, этот процесс не является односторонним. Было замечено, что ТТГ находится на верхней границе нормы или увеличен у детей, подростков и взрослых с ожирением, а также выше, чем у пациентов без избытка массы тела. Ряд исследований показал, что существует положительная корреляция между уровнем лептина и ТТГ у пациентов с ожирением, которая отражает положительную корреляцию между ТТГ и ИМТ. Лептин физиологически регулирует энергетический гомеостаз, информируя ЦНС о запасах жировой ткани, влияет на нейроэндокринные и поведенческие ответы на переедание, а ТТГ, в свою очередь, стимулирует секрецию лептина в жировой ткани. Повышение лептина вызывает стимуляцию секреции тиролиберина. Лептин управляет местной продукцией Т3, изменяя активность 5'-дейодиназ. Таким образом, лептин является важным нейроэндокринным регулятором оси гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа, регулируя экспрессию гена ТРГ в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, и при ожирении отмечается рост уровня ТТГ при нормальных или несколько повышенных значениях Т4 и Т3.

У пациентов с ожирением экспрессия рецепторов ТТГ на адипоцитах ниже, чем у людей без ожирения, несмотря на

Продолжение на стр. 50.

С.М. Захарова, к.м.н., **Л.В. Савельева**, к.м.н., **М.И. Фадеева**,
ФГБУ «Эндокринологический научный центр Минздрава РФ», г. Москва

Ожирение и гипотиреоз

Продолжение. Начало на стр. 49.

повышенный уровень ТТГ в крови, что может приводить к снижению стимуляции рецепторов тиреоидных гормонов и действию гормонов щитовидной железы, что, в свою очередь, вызывает дальнейшее повышение уровней ТТГ и св.Т3. Таким образом, устанавливается состояние периферической резистентности к тиреоидным гормонам, меняется биоактивность ТТГ. Этот порочный круг разрывается при снижении массы тела, когда восстанавливаются размеры и функции зрелых адипоцитов, что ведет к нормализации уровня ТТГ.

Особенности диагностики гипотиреоза

Диагностика гипотиреоза основана на определении уровня ТТГ и св.Т4 и в настоящее время обычно не вызывает затруднений. Как известно, при превышении уровня ТТГ более 10 МЕ/л и снижении уровня св.Т4 ниже нижней границы референсных значений устанавливается диагноз первичного гипотиреоза. Повышение ТТГ до 10 МЕ/л и сохранение св.Т4 в пределах референсных значений свидетельствуют о субклиническом гипотиреозе. При необходимости исследуются АТ-ТПО. При умеренно повышенном уровне ТТГ, особенно при сочетании с нормальным или незначительно измененным липидным профилем (что можно рассматривать как параметр периферического действия гормонов щитовидной железы), и отсутствии антител к ткани щитовидной железы целесообразно определять уровень св.Т3 для дифференциальной диагностики субклинического гипотиреоза и физиологического повышения ТТГ под действием лептина по описанному выше механизму. Опираться на данные ультразвукового исследования в этой ситуации не стоит, так как при ожирении (особенно морбидном) снижение эхогенности не всегда свидетельствует об аутоиммунном поражении щитовидной железы.

Постановка диагноза при вторичном гипотиреозе происходит с учетом данных анамнеза (наличие у пациента макроаденомы гипофиза и/или операций на гипоталамо-гипофизарной области). Характерными изменениями являются одновременное снижение уровней ТТГ и св.Т4, однако встречаются ситуации, когда ТТГ оказывается нормальным или даже несколько повышенным. В затруднительных случаях рекомендуется проводить пробу с тиреолиберином. У пациентов с вторичным (центральным) гипотиреозом для контроля заместительной терапии показано определение уровня св.Т4 или его индекса, но не уровня ТТГ.

Лечение: трудности и перспективы

Эффекты лечения тиреоидной дисфункции в отношении массы тела до сих пор не совсем понятны. При компенсации гипотиреоза у части пациентов масса тела начинает снижаться за счет потери избыточной жидкости, но не жира. Степень подавления ТТГ у пациентов с гипотиреозом, получающих заместительную терапию левотироксином (L-T4), не влияет на изменение массы тела. Так, в проспективном исследовании, изучавшем эффекты лечения пациентов с гипотиреозом в группах с ТТГ 0,4-2,0 МЕ/л и 2,0-4,0 МЕ/л, пациенты с более низким уровнем ТТГ имели более высокий уровень основного обмена, однако за 1 год наблюдения разницы в массе тела, а также в массе жировой ткани и «тощей» массе выявлено не было. Более того, при долговременном наблюдении за пациентами, получающими супрессивную терапию по поводу рака щитовидной железы, выявлено увеличение массы тела (на 3,2% за 3-5 лет, что сопоставимо с общепопуляционным уровнем). В одном из исследований, сравнивающем L-T3- и L-T4-терапию, были продемонстрированы преимущества L-T3-терапии, которая приводила к значимому снижению массы тела по сравнению с терапией L-T4, причем за счет массы жировой ткани (на 5,3% по данным DEXA). В других исследованиях, изучавших терапию L-T3 и L-T3/T4, подобные закономерности выявлены не были. Хотелось бы отметить, что продолжаются попытки использования гормонов щитовидной железы в различных биологически активных добавках для снижения массы тела, что нередко приводит к развитию тяжелых форм тиреотоксикоза вплоть до тиреотоксического периодического паралича.

В последнее время изучаются аналоги тиреоидных гормонов и их влияние на массу тела. Основные эффекты тиреоидных гормонов на сердце и кости реализуются через α-изоформы тиреоидных рецепторов, в то время как эффекты на печень, в частности влияние на липиды, происходят через β-рецепторы. Селективные агонисты β-рецептора показали снижение массы тела при исследованиях на животных, но не у людей, несмотря на улучшение липидного профиля. В одном из последних исследований с использованием 3,5-дийодо-L-тиронина было продемонстрировано снижение массы тела на 4% без существенных изменений в уровне ТТГ, св.Т4 и св.Т3.

В заключение хотелось бы отметить, что исследование функции щитовидной железы входит в стандарт по обследованию пациентов с ожирением. Учитывая описанные выше особенности изменения функции щитовидной железы при ожирении, интерпретация полученных данных и необходимое дообследование должны быть строго индивидуальными и исходить из клинико-анамнестических данных пациента. Программа по лечению ожирения у больных с гипотиреозом непременно должна включать индивидуальное гипокалорийное питание с учетом пола, возраста, массы тела и сопутствующих заболеваний; ежедневные умеренные физические нагрузки; при необходимости фармакопрепараты для снижения массы тела, левотироксин в заместительной дозе. Терапия избыточными дозами тиреоидных гормонов для снижения массы тела является неоправданной и может быть сопряжена с тяжелыми осложнениями.

Список литературы находится в редакции.
Статья напечатана в сокращении.
Ожирение и метаболизм, № 2, 2013 г.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2014 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2014 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 521-86-98.

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

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

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

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

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

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

Повідомлення
Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя"
ФКВ „ПРИВАТБАНК", розрахунковий центр
Код ЄДРПОУ: 38419785
Розрахунковий рахунок: 26000052613363
МФО банку: 320649
Призначення та період платежу:
Платник:
Контролер:
Касир:
Бухгалтер:

Квитанція
Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя"
ФКВ „ПРИВАТБАНК", розрахунковий центр
Код ЄДРПОУ: 38419785
Розрахунковий рахунок: 26000052613363
МФО банку: 320649
Призначення та період платежу:
Платник:
Контролер:
Касир:

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

Аутоімунні поліендокринопатії в практиці педіатра

Поєднання декількох ендокринних захворювань є досить поширеним явищем, а симптоми порушення функцій декількох залоз внутрішньої секреції становлять значні труднощі для діагностики в повсякденній клінічній практиці. Так, при акромегалії можуть розвиватися новоутворення щитоподібної залози, при синдромі Кушинга – цукровий діабет (ЦД). Захворювання одразу декількох ендокринних залоз зустрічаються при багатьох спадкових синдромах: синдромі Тернера (гіпогонадизм, ЦД, аутоімунний тиреоїдит), синдромі Клайнфельтера (гіпогонадизм, ЦД), синдромі Дауна (гіпогонадизм, ЦД, аутоімунний тиреоїдит). При патології гіпоталамо-гіпофізарної ділянки поліендокринопатії мають характер вторинних у вигляді гіперфункції (передусім через аденоми гіпофіза) або функціональної недостатності (найчастіше через деструкцію гіпофіза внаслідок гормонально неактивних пухлин, травм, операцій тощо). Серед ендокринних синдромів із первинним порушенням функції одразу декількох периферичних залоз внутрішньої секреції виділяють випадки з гіперфункцією цих залоз через пухлини (множинна ендокринна неоплазія), а також із гіпофункцією, що формується внаслідок аутоімунного ураження периферичних ендокринних органів.

О.А. Будрейко

Аутоімунні поліендокринопатії, або аутоімунні полігландулярні синдроми (АПС), – це первинне аутоімунне ураження двох і більше периферичних ендокринних залоз, що призводить переважно до їх функціональної недостатності, часто поєднується з різними органоспецифічними неендокринними захворюваннями аутоімунного генезу.

Клінічну картину поєднання надниркової недостатності та перніціозної анемії вперше описав у 1953 р. Томас Аддісон. У 1908 р. Claude і Gougerot запропонували загальну схему патогенезу цих станів у статті Insufficiency pluriglandulaire endocrinnienne. У 1926 р. Шмідт описав поєднання надниркової недостатності та аутоімунного тиреоїдиту (АІТ). У 1964 р. Карпентер розширив описання клінічної картини цього синдрому як поєднання надниркової недостатності, АІТ та інсулінзалежного ЦД. Першу класифікацію АПС розробили в 1980 р. Neufeld і Blizzard. До неї входили 2 категорії: аутоімунний полігландулярний синдром 1 типу (АПС-1), аутоімунний полігландулярний синдром 2 типу (АПС-2). Пізніше було зроблене доповнення до цієї класифікації: АПС 3 типу, який на відміну від АПС-1 і АПС-2 не має проявів надниркової недостатності (табл. 1, 2).

Етіологія та патогенез. Усі АПС генетично детерміновані. Про це свідчить насамперед сімейний характер цих захворювань. Наприклад, АПС-1 вражає переважно братів і сестер в одному поколінні, а АПС-2 кілька поколінь однієї родини. АПС успадковується переважно за аутосомно-рецесивним типом, але можливий і аутосомно-домінантний характер передачі цієї патології.

Відкриття в 1997 р. гена, відповідального за розвиток АПС-1, стало новою віхою в історії ендокринології та імунології. Вперше було встановлено моногенну природу АПС-1. Цей ген названо геном аутоімунного регулятора (AIRE). Він локалізований на довгому плечі хромосоми 21 (21q22.3), складається з 14 екзонів і переважно експресується в тимусі. Локалізація продукту гена білка AIRE в клітинному ядрі, наявність специфічних ДНК-зв'язуючих мотивів у його структурі вказують на те, що він відноситься до класу регуляторних білків. Але поки невідомо, у регуляції експресії якого гена (або генів) він бере участь. На сьогоднішній день описано понад 50 мутацій у гені AIRE, найпоширенішими є R257X, 109del13, R139X. Ці мутації зачіпають ділянки гена, відповідальні за формування ДНК-зв'язуючих доменів.

На відміну від АПС-1, якими є шляхи успадкування та генетичні причини виникнення АПС-2 та АПС-3 не визначено. До цього часу немає достовірних даних щодо будь-яких імуногенетичних, серологічних та морфологічних відмінностей між аутоімунними ендокринопатіями в ізольованій формі й тими ж захворюваннями в межах АПС-2 та АПС-3. Багато захворювань, які входять до складу АПС-2 та АПС-3, асоційовані з гаплотипами HLA-B8, -DR3, -DR4, -DR5. АПС-2 найчастіше трапляється спорадично, проте описано чимало випадків генетичних форм АПС-2 – у різних членів сім'ї в декількох поколіннях. При цьому можуть спостерігатися різні варіанти поєднання аутоімунних захворювань, що відносяться до АПС-2, у різних членів сім'ї.

Патогенез АПС визначається зниженням імунологічної толерантності до антигенів клітин і тканин залоз внутрішньої секреції організму, що зумовлює деструктивні процеси в тканинах ендокринних залоз та інших органів. Первинними ефекторами аутоімунних реакцій, як відомо, є імуноглобуліни, Т-лімфоцити та мононуклеарні фагоцити. У сироватці крові хворих на АПС виявляються аутоантитіла до тканин надниркових залоз, паращитоподібних залоз, щитоподібної залози, підшлункової залози, яєчників, яєчок, парієтальних клітин слизової оболонки шлунка та ін. Морфологічно в залозах внутрішньої секреції виявляються лімфоїдна інфільтрація, фіброз та атрофія функціонально активної тканини. Паращитоподібні залози піддаються атрофії або ліпоматозу. Залозиста тканина тимусу може бути гіпоплазована. У надниркових залозах, острівцях підшлункової залози, щитоподібній залозі та яєчниках відзначаються ознаки запалення.

Таблиця 1. Аутоімунні полігландулярні синдроми

АПС-1		АПС-2	
Основні компоненти	**Частота вияв-лення, %**	**Основні компоненти**	**Частота вияв-лення, %**
Гіпопаратиреоз	76-96	Хвороба Аддісона	80-100
Слизово-шкірний кандидоз	17-100	Аутоімунні тиреопатії (АІТ або хвороба Грейвса)	69-97
Хвороба Аддісона	72-100	ЦД 1 типу	35-52
Первинний гіпогонадизм	26-45	Первинний гіпогонадизм	3,5-16
Алопеція	30	Вітиліго	5-50
Мальабсорбція	23	Перніціозна анемія	16
Перніціозна анемія	14		
Аутоімунний гепатит	12		
Аутоімунні тиреопатії (тиреоїдит або хвороба Грейвса)	10		
Вітиліго	4		
ЦД 1 типу	2-5		

Таблиця. 2. Порівняльна характеристика АПС-1 та АПС-2

АПС-1	АПС-2
Моногенне аутосомно-рецесивне захворювання з повною пенетрантністю	Захворювання зі спадковою схильністю (полігенне)
При сімейних формах проявляється у сибсів	При сімейних формах проявляється в кількох поколіннях
Мутація гена AIRE на 21 хромосомі (21q22.3), відсутність асоціації з HLA	Асоціація з HLA -D8, -Dw3, -Dr3, -Dr4
Пік маніфестації в 12 років	Пік маніфестації в 30 років
Гіперпаратиреоз, слизово-шкірний кандидоз, аутоімунний гепатит, мальабсорбція Рідкісність аутоімунних тиреопатій	Вказані захворювання не спостерігаються Аутоімунні тиреопатії досить часто виявляються
Рідкісність ЦД 1 типу (2-5%)	Часто виявляється ЦД 1 типу (35-52%)
Чоловіки/жінки 1,4:1	Чоловіки/жінки 1:10

АПС-1 (кандидополіендокринний синдром, APECED autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal-dystrophy; MEDAC – multiple endocrine deficiency autoimmune candidiasis) – рідкісне захворювання, для якого характерна класична тріада, описана Дж. Уайткером: слизово-шкірний кандидоз, гіпопаратиреоз, первинна хронічна надниркова недостатність (хвороба Аддісона).

Функціональна недостатність залоз внутрішньої секреції при кандидополіендокринному синдромі може поєднуватися з перніціозною анемією, гіпоплазією зубної емалі, алопецією, вітиліго, гепатитом або цирозом печінки, синдромом мальабсорбції, бронхіальною астмою, гломерулонефритом.

Клініка. У розвитку АПС-1 є певна послідовність. У переважної більшості хворих дітей у перші 10 років життя (частіше у віці близько 2 років) розвивається кандидамікоз, у патогенезі якого істотну роль відіграє дефект Т-клітинного імунітету. Зазвичай у дітей виявляють кандидамікоз слизових оболонок порожнини рота, геніталій, а також шкіри, нігтьових валиків і нігтів. Значно рідше розвивається більш важкий у прогностичному відношенні вісцеральний кандидамікоз у вигляді ураження дихальних шляхів, органів шлунково-кишкового тракту, сечових шляхів.

На тлі кандидамікозу у 50-75% дітей з'являються клінічні ознаки гіпопаратиреозу, що відрізняються поліморфізмом. Крім характерних судом м'язів кінцівок, позитивних симптомів Труссо і Хвостека, парестезій, ларингоспазму, у хворих спостерігаються судомні напади, які часто розцінюються як прояви епілепсії. У більшості хворих виявляють циркулюючі аутоантитіла до антигенних структур паращитоподібних залоз.

У віці 10-14 років, а іноді й раніше з'являються клінічні симптоми хвороби Аддісона: темна пігментація шкіри, артеріальна гіпотензія, схуднення, потреба в солоній їжі, швидка стомлюваність. Однак гіпокортицизм частіше протікає в латентній формі, при якій відсутня темна пігментація шкіри, і може проявлятися в гострій надниркові недостатності (аддісонічному кризі) на тлі стресової ситуації. Залежно від переважання симптомів розрізняють серцево-судинний (колапс), шлунково-кишковий (нудота, блювання, анорексія, пронос, біль у животі, що симулюють гострі захворювання органів черевної порожнини), нервово-психічний (адинамія, астенія, депресія або підвищена нервова збудливість, марення) варіанти гострої надниркової недостатності. Оскільки гіпокортицизму зазвичай передує гіпопаратиреоз, спонтанне поліпшення перебігу гіпопаратиреозу з нормалізацією концентрації кальцію в крові може бути ознакою розвитку гіпокортицизму, для якого характерна гіперкальціємія. Темна пігментація шкіри при цьому може бути виражена слабо або імітувати рівномірний загар.

АПС-2 – приблизно у 8 разів частіше зустрічається у жінок, маніфестує в середньому у віці 20-50 років, при цьому інтервал між клінічним дебютом його окремих компонентів може становити понад 20 років (у середньому 7 років).

Продовження на стор. 52.

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

Аутоімунні поліендокринопатії в практиці педіатра

Продовження. Початок на стор. 51.

Клінічні ознаки окремих захворювань не відрізняються від таких при спорадично виникаючих формах захворювань. Однак, аналізуючи клінічні спостереження, слід зазначити, що перебіг ЦД у разі приєднання до нього гіпертиреозу стає тяжким, з інсулінорезистентністю та схильністю до кетоацидозу. Приєднання гіпотиреозу також негативно впливає на перебіг ЦД: може з'явитися немотивована надлишкова вага, схильність до гіпоглікемій. Що стосується випадків поєднання недостатності надниркових залоз та ЦД, то частіше ЦД 1 типу розвивається раніше за хворобу Аддісона. Тоді розвиток гіпокортицизму призводить до суттєвого покращення перебігу ЦД.

Проте якщо гіпокортицизм виникає першим, навіть за наявності антитіл до острівців підшлункової залози, ризик появи ЦД різко зменшується або діабет на цьому тлі довго залишається нерозпізнаним. У цілому у 40-50% хворих з початково ізольованим первинним гіпокортицизмом рано чи пізно розвивається інша аутоімунна ендокринопатія. Різновидом АПС-2 є поєднання гіпокортицизму та АІТ (синдрому Шмідта) або гіпокортицизму, АІТ та ЦД 1 типу (синдрому Карпентера).

При АПС-2 зустрічаються й інші захворювання, наприклад гіпофізит, який спостерігається рідко. Існує думка щодо наявності інших асоційованих ендокринопатій. Гіпофізарні антитіла виявляють у 17% хворих з уперше виявленим ЦД 1 типу та у 2/3 пацієнтів із хворобою Грейвса. Специфічність та клінічна важливість цих антитіл не з'ясовані: вони свідчать про наявність субклінічного гіпофізиту при АПС-2. Серед інших ендокринопатій трапляються ізольований дефіцит АКТГ (або ЛГ/ФСГ), лімфоцитарний інфундибулонейрогіпофізит, що зумовлює розвиток нецукрового діабету, а також ціла низка неендокринних станів та захворювань.

Отже, для АПС-2 характерно поєднання гіпокортицизму та захворювань щитоподібної залози аутоімунної природи (дифузного токсичного зобу, ідіопатичного гіпотиреозу) з перніціозною анемією, вітиліго, алопецією, целіакією, ревматоїдним артритом, синдромом Шегрена, бронхіальною астмою, міастенією тощо. Особливістю АПС-2 є відсутність кандидамікозу та гіпопаратиреозу.

АПС-3 характеризується наявністю аутоімунного тиреоїдного захворювання у комбінації з іншим аутоімунним порушенням, у тому числі ендокринопатією. Хворі з АПС-3 не страждають на хронічну надниркову недостатність.

АПС-3 включає три різновиди:

- АПС-3А – аутоімунне захворювання щитоподібної залози (ДТЗ, або АІТ) і ЦД 1 типу;
- АПС-3В – аутоімунне захворювання щитоподібної залози та аутоімунна шлункова патологія (поява антитіл до парієтальних клітин, перніціозна анемія);
- АПС-3С – аутоімунне захворювання щитоподібної залози та вітиліго, та/або алопеція, та/або інші органоспецифічні аутоімунні захворювання (наприклад, міастенія з аутоімунною тиреопатією).

Слід відзначити, що близько 30% пацієнтів із вітиліго страждають на інші аутоімунні захворювання, серед яких найчастіше трапляються аутоімунні захворювання щитоподібної залози та перніціозна анемія.

Таблиця 3. Ендокринні та неендокринні складові АПС-3

Аутоімунні захворювання щитоподібної залози			
АІТ	Ендокринний екзофтальм	Дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса)	
+			
Ендокринні захворювання	**Шлунково-кишковий тракт**	**Шкіра, система гемопоезу, нервова система**	**Колагенози, васкуліти**
ЦД 1 типу Гіпогонадизм (оофорит) Нейрогіпофізит	Атофічний гастрит Перніціозна анемія Целіакія Хронічні запальні хвороби органів ШКТ Аутоімунний гепатит Первинний біліарний цироз Склерозуючий холангіт	Вітиліго Алопеція Аутоімунна тромбоцитопенія Аутоімунна гемолітична анемія Антифосфоліпідний синдром Myasthenia gravis Stiff-man синдром Розсіяний склероз	Системний червоний вовчак Ревматоїдний та реактивний артрит Склеродермія Хвороба Шегрена Васкуліти Системні захворювання сполучної тканини

У багатьох пацієнтів із вітиліго клінічні прояви відсутні, інші аутоімунні захворювання діагностують лише при скринінговому обстеженні, яке включає визначення аутоантитіл. Приблизно 15% хворих на алопецію і 30% пацієнтів із тяжкою міастенією мають аутоімунні захворювання щитоподібної залози. До інших аутоімунних захворювань як складових АПС-3 відносяться органоспецифічні: первинний гіпогонадизм (часто аутоімунний оофорит), гіпопітуїтаризм, целіакія, myasthenia gravis. Системні (органонеспецифічні) аутоімунні захворювання – саркоїдоз, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, а також деякі інші захворювання – мальабсорбція, карциноїдний рак шлунка. Ця патологія досить часто потребує спостереження мультидисциплінарної групи спеціалістів – гастроентерологів, кардіологів, ревматологів, дерматологів (табл. 3).

Незважаючи на те що АПС-2 та АПС-3 переважають у дорослих хворих, в останні роки їх ознаки виявляють у все більшої кількості дітей та підлітків. Це стосується перш за все поєднання ЦД 1 типу та АІТ, рідше ЦД 1 типу та хвороби Грейвса, а також їх сполучення з іншими аутоімунними неендокринними захворюваннями, найчастіше з вітиліго, анемією, целіакією.

Відомо, що у хворих на ЦД 1 типу інші ендокринні захворювання зустрічаються в 4-5 разів частіше порівняно з особами без діабету, а перше місце за частотою серед супутніх ЦД ендокринних захворювань займає патологія щитоподібної залози, зокрема АІТ.

Дослідження, проведені у клініці ДУ «ІОЗДП НАМН», показали досить високу поширеність АІТ у дітей та підлітків із ЦД 1 типу (21,5%), що перевищувало відповідний показник у загальній популяції дітей та підлітків – від 6 до 13,5% у різні вікові періоди. Було доведено також, що у хлопців із ЦД 1 типу АІТ діагностується практично з однаковою частотою порівняно з дівчатами з ЦД (19,4 та 23,5% відповідно), тобто при ЦД 1 типу існує підвищений ризик аутоімунного ураження щитоподібної залози як у дівчат, так і у хлопців. Ці результати узгоджуються з даними літератури щодо частоти АІТ при ЦД 1 типу у дітей, у яких хоча й дещо перевищені відповідні показники, отримані європейськими авторами (від 3,9 до 15,5%), але співпадають із даними російських науковців (24%). Із збільшенням тривалості ЦД 1 типу частота АІТ зростає, особливо після тривалого (понад 10 років) перебігу діабету. При цьому наявність АІТ у дітей та підлітків характеризувалась певним збереженням залишкової секреції інсуліну у власних β-клітинах та деяким зменшенням потреби в екзогенному інсуліні, але це суттєво не впливало на можливості досягнення оптимальної компенсації вуглеводного обміну, що пов'язано з лабільністю коливань глікемії, персистенцією явного або субклінічного гіпотиреозу у значної кількості хворих, а також із підвищенням умісту контрінсулярних гормонів, зокрема кортизолу, особливо у дівчат та хворих із формуванням АІТ з моменту маніфестації ЦД.

> Відомо, що у хворих на ЦД 1 типу інші ендокринні захворювання зустрічаються в 4-5 разів частіше порівняно з особами без діабету, а перше місце за частотою серед супутніх ЦД ендокринних захворювань займає патологія щитоподібної залози, зокрема АІТ.

Діагностика. У першу чергу треба виявити ознаки порушення функції ендокринних залоз (гіпокортицизму, гіпотиреозу, діабету тощо) та виключити їх ізольований перебіг. Типовою помилкою є інтерпретація помірного підвищення рівня тиреотропного гормона (ТТГ) у фазі декомпенсації надниркової недостатності як прояву первинного гіпотиреозу. Тест необхідно повторити після досягнення компенсації надниркової недостатності. У разі важкого тиреотоксикозу при хворобі Грейвса у пацієнта можуть бути явища відносної надниркової недостатності (легка гіперпігментація, гіпотонія тощо), яку необхідно диференціювати від справжньої (проба з АКТГ). Треба пам'ятати про періодичність появи компонентів АПС-1 та при встановленому діагнозі необхідно проводити періодичне обстеження пацієнтів із метою раннього виявлення інших компонентів синдрому (гіпогонадизму, ЦД тощо).

Лікування. У першу чергу здійснюється замісна терапія виявленої недостатності ендокринних залоз, що при комбінованому перебігу захворювань створює певні труднощі. Так, під час проведення замісної терапії глюкокортикоїдами потрібно мати на увазі, що їх застосування може сприяти декомпенсації гіпопаратиреозу та спричинити гіпокальціємію. У разі дефіциту кортизолу зростає ризик передозування вітаміну D, що треба враховувати при лікуванні комбінації гіпопаратиреозу та гіпокортицизму. Призначення замісної терапії гіпотиреозу може призвести до маніфестації або погіршення перебігу існуючої надниркової недостатності або розвитку аддісонічного кризу.

У хворих на ЦД поява таких симптомів, як незрозуміле зниження дози інсуліну аж до його зникнення, схильність до гіпоглікемії при високому рівні глікованого гемоглобіну, повинна насторожити лікаря; це може свідчити про можливість розвитку надниркової недостатності або гіпотиреозу, тому треба направити діагностичний пошук у цьому напрямку. І навпаки, використання значних доз глюкокортикоїдів при наявному ЦД може призвести до його декомпенсації.

У той же час при ЦД 1 типу проблема корекції порушень функції щитоподібної залози також пов'язана з певними труднощами. По-перше, під час її оцінки можуть виникати сумніви у зв'язку з тенденцією до підвищення рівня ТТГ у таких хворих за відсутності інших ознак тиреопатій, що потребує уточнення та може пояснюватися метаболічною декомпенсацією. По-друге, у частини хворих на ЦД АІТ відрізняється невеликими розмірами зоба та не завжди виявляється на тлі тяжкості основної хвороби. По-третє, призначення тиреоїдних препаратів може призвести до необхідності підвищення або перерозподілу добової дози інсуліну, з чим не завжди погоджуються хворі.

Таким чином, тяжкі випадки АПС, особливо в дитячому віці, є досить рідкісним явищем, але субклінічні стерті форми окремих складових аутоімунних ендокринопатій часто не виявляються, що обумовлює труднощі компенсації основного захворювання. Прояви АПС часто розвиваються не одночасно, тому слід пам'ятати про можливість поліендокринного синдрому при аутоімунному ураженні однієї ендокринної залози та проводити цілеспрямовані дослідження для раннього виявлення інших ендокринопатій.

Подходы к ведению пациентов с дисфункцией щитовидной железы с позиции доказательной медицины

Необходимость коррекции манифестного гипо- и гипертиреоза давно не вызывает сомнений у врачей. В то же время некоторые другие вопросы, связанные с ведением пациентов с тиреоидной дисфункцией, например целесообразность лечения субклинического гипотиреоза, по-прежнему остаются предметом дискуссий. Не меньший интерес у эндокринологов вызывают такие темы, как ведение беременных с дисфункцией щитовидной железы, а также выбор оптимальной схемы медикаментозной коррекции гипо- и гипертиреоза. В данной статье предлагаем читателям ознакомиться с обзорами Кокрановского сотрудничества, посвященными некоторым актуальным вопросам лечения нарушений функции щитовидной железы.

Терапевтические вмешательства при клиническом и субклиническом гипотиреозе на прегравидарном этапе и во время беременности

Лечение клинического и субклинического гипотиреоза во время беременности и на этапе подготовки к ней может снизить риск неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов, поэтому важно определить наиболее безопасные и эффективные терапевтические вмешательства у этой категории пациенток. Данному вопросу был посвящен настоящий обзор Кокрановского сотрудничества.

Критериям включения соответствовали четыре рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) с умеренным риском систематической ошибки и участием в общей сложности 362 пациенток.

В одном исследовании (n=115) при применении тироксина для лечения беременных с эутиреоидным состоянием и наличием антител к тиреоидной пероксидазе не было показано достоверного снижения риска преэклампсии (относительный риск 0,61; 95% доверительный интервал 0,11-3,48), однако риск преждевременных родов снизился на 72% (ОР 0,28; 95% ДИ 0,1-0,8).

В двух РКИ с участием 30 и 48 беременных с манифестным гипотиреозом соответственно сравнивали эффективность разных доз левотироксина, однако в обоих исследованиях оценивалось влияние терапии только на биохимические показатели.

В еще одном РКИ с участием 169 женщин сравнивали эффективность приема селенометионина с плацебо и не обнаружили достоверных различий в отношении риска преэклампсии (ОР 1,44; 95% ДИ 0,25-8,38) и преждевременных родов (ОР 0,96; 95% ДИ 0,2-4,61).

Ни в одном из четырех РКИ не сообщалось о частоте задержки нервно-психического развития детей.

Была отмечена тенденция к сокращению частоты выкидышей при применении левотироксина, а также некоторое благоприятное влияние селена на тиреоидную функцию в послеродовом периоде и снижение на фоне его приема частоты среднетяжелого и тяжелого послеродового тиреоидита.

Таким образом, данный обзор не показал преимуществ применения левотироксина у женщин с антителами к тиреоидной пероксидазе и эутиреозом в отношении снижения риска преэклампсии, но было отмечено существенное сокращение частоты преждевременных родов и тенденция к снижению риска выкидышей на фоне терапии левотироксином. Также не обнаружено преимуществ селена в уменьшении риска преэклампсии и преждевременных родов, но в то же время получены многообещающие результаты по сокращению частоты послеродового тиреоидита. Однако для окончательных выводов недостаточно доказательств высокого качества, поэтому крайне необходимы крупномасштабные рандомизированные исследования в этой области.

Reid et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31; 5: CD007752.

Заместительная терапия тиреоидными гормонами при субклиническом гипотиреозе

Субклинический гипотиреоз – это повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальных концентрациях свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Распространенность субклинического гипотиреоза в общей популяции составляет 4-8%, а в подгруппе женщин старше 60 лет достигает 15-18%. До сих пор существуют серьезные разногласия относительно последствий, клинической значимости и целесообразности лечения этого состояния. Целью данного систематического обзора Кокрановского сотрудничества было оценить эффективность заместительной терапии гормонами щитовидной железы при субклиническом гипотиреозе.

В обзор были включены 12 РКИ длительностью от 6 до 14 мес с участием в общей сложности 350 пациентов. В 11 исследованиях сравнивали заместительную терапию левотироксином с плацебо, в одном – с отсутствием лечения. Ни в одном из исследований не проводилась оценка сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

В 7 РКИ оценивали изменение выраженности симптомов, настроения и качества жизни на фоне терапии левотироксином, но при этом не было отмечено каких-либо статистически значимых улучшений.

В одном исследовании было показано достоверное улучшение когнитивных функций при проведении заместительной терапии.

В 6 РКИ, посвященных оценке влияния терапии левотироксином на уровень липидов в сыворотке крови, была отмечена тенденция к снижению ряда показателей.

Кроме того, на фоне заместительной терапии улучшались некоторые эхокардиографические показатели, в частности релаксация миокарда (увеличение времени изоволюмической релаксации), а также уменьшалась диастолическая дисфункция.

Только в 4 РКИ оценивали безопасность терапии и не обнаружили достоверных различий между группами по частоте нежелательных явлений.

В заключение авторы обзора подчеркивают, что в проведенных РКИ не было показано повышение выживаемости и сокращение риска сердечно-сосудистых осложнений при проведении заместительной терапии левотироксином у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Не отмечено также достоверного влияния на качество жизни, связанное со здоровьем, и выраженность симптомов. Получены некоторые доказательства того, что заместительная терапия левотироксином улучшает ряд показателей липидного профиля крови и функцию левого желудочка при субклиническом гипотиреозе.

Villar et al. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18; (3): CD003419.

Сравнение высоких и низких доз левотироксина на старте заместительной терапии врожденного гипотиреоза

Распространенность врожденного гипотиреоза составляет примерно от 1:3000 до 1:4000 среди младенцев. Это одна из наиболее частых предотвратимых причин задержки умственного развития детей. Оптимальное ведение пациентов с врожденным гипотиреозом подразумевает раннее выявление заболевания и своевременное начало адекватного лечения, что позволяет избежать нарушений развития нервной системы у детей. Одним из ключевых вопросов в лечении врожденного гипотиреоза является выбор стартовой дозы левотироксина, применение которой позволит обеспечить оптимальные результаты относительно интеллектуального развития ребенка. Пока что остается неясным, являются ли более высокие дозы левотироксина более эффективными, чем низкие, при инициации заместительной терапии врожденного гипотиреоза. Изучению этого вопроса был посвящен данный систематический обзор.

Только одно исследование с участием 47 детей с врожденным гипотиреозом соответствовало критериям включения. Эффективность высокой и низкой стартовой дозы левотироксина оценивали по таким показателям, как время до достижения эутиреоидного состояния и влияние на нервно-психическое развитие ребенка. Высокая доза оказалась более эффективной в отношении достижения целевых уровней тироксина и свободного тироксина в сыворотке крови и более быстрой нормализации уровня ТТГ по сравнению с более низкой дозой. Кроме того, общий коэффициент умственного развития был значительно выше у детей, получавших высокие дозы левотироксина, хотя показатели вербального интеллекта и исполнительных функций были сопоставимыми в обеих группах. О влиянии на рост детей и о частоте побочных эффектов в этом исследовании не сообщалось.

Авторы обзора пришли к выводу, что в настоящее время недостаточно доказательств в пользу того, что более высокие стартовые дозы левотироксина более предпочтительны при проведении заместительной терапии врожденного гипотиреоза, чем низкие. Необходимы дальнейшие исследования для сравнительной оценки эффективности и безопасности высоких и низких стартовых доз левотироксина при проведении заместительной терапии врожденного гипотиреоза.

Ng et al. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21; (1): CD006972.

Различные режимы антитиреоидной терапии при гипертиреозе

Антитиреоидные препараты широко используются для лечения гипертиреоза, но существуют значительные различия в подходах к проведению такой терапии (дозах препаратов, режиме и продолжительности лечения). Оценке эффективности разных доз, режимов и длительности терапии антитиреоидными препаратами был посвящен систематический обзор Кокрановского сотрудничества.

Критериям включения соответствовали 26 РКИ с участием в общей сложности 3388 пациентов. Большинство участников во всех исследованиях составляли женщины (83% в исследованиях, в которых сообщалось о распределении участников по полу). Средний возраст составил 40 лет. Длительность наблюдения варьировала от двух до пяти лет в 11 РКИ. В исследованиях, в которых сравнивали эффективность и безопасность высоких (режим «блокируй и замещай») и низких доз антитиреоидных препаратов (режим титрования), длительность лечения составляла: в двух исследованиях – 6, в четырех – 18, в остальных – 12 мес. В целом качество исследований, включенных в анализ, было невысоким. Ни в одном из исследований не оценивали риск развития гипотиреоза, влияние терапии на массу тела, качество жизни, связанное со здоровьем, и прогрессирование офтальмопатии. Кроме того, не проводился фармакоэкономический анализ.

В 4 исследованиях изучали частоту рецидивов гипертиреоза в зависимости от длительности антитиреоидной терапии. Была отмечена более высокая эффективность лечения при использовании режима титрования в течение 12 мес по сравнению с 6-месячным курсом терапии, хотя при увеличении длительности терапии до 18 мес ее эффективность больше не повышалась.

В 12 исследованиях сравнивали эффективность и безопасность режима антитиреоидной терапии «блокируй и замещай» по сравнению с режимом титрования дозы. Частота рецидивов была сопоставима в обеих группах – 51% в группе режима «блокируй и замещай» и 54% в группе режима титрования (ОР 0,86; 95% ДИ 0,68-1,08). Однако при этом частота нежелательных реакций была достоверно выше в группе режима блокирования-замещения по сравнению с режимом титрования (сыпь – 10 vs 6%; досрочное выбывание пациентов из исследования в связи с развитием нежелательных реакций – 16 vs 9%).

В 3 исследованиях оценивали целесообразность добавления левотироксина в схему лечения тиреотоксикоза при продолжении приема низких доз антитиреоидных препаратов. Отмечена значительная гетерогенность между этими исследованиями, но в целом разница между двумя группами не была статистически значимой (ОР 0,58; 95% ДИ 0,05-6,21).

В 4 исследованиях пациентам основной группы назначали левотироксин в виде монотерапии после завершения курса лечения антитиреоидными препаратами. Не было установлено достоверных преимуществ такого подхода в отношении частоты рецидивов спустя 12 мес наблюдения (ОР 1,15; 95% ДИ 0,79-1,67).

В 2 исследованиях изучали целесообразность включения в схему лечения гипертиреоза иммуносупрессивных средств. Полученные результаты свидетельствовали в пользу такого вмешательства, но должны быть подтверждены в других популяциях больных с тиреотоксикозом.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что оптимальная продолжительность антитиреоидной терапии в режиме титрования дозы составляет от 12 до 18 мес. При применении режима титрования отмечается меньшая частота нежелательных явлений по сравнению с режимом «блокируй и замещай», но оба режима характеризуются сопоставимой эффективностью при равной продолжительности терапии. По-видимому, продолжительное лечение тироксином после стартовой терапии антитиреоидными препаратами не обеспечивает преимуществ в отношении сокращения риска рецидива тиреотоксикоза. Эффективность и безопасность иммуносупрессивной терапии при тиреотоксикозе нуждаются в дальнейшем изучении.

Abraham et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20; (1): CD003420.

Подготовила ***Наталья Мищенко***

ВАШ НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПОМІЧНИК

сінево
медична лабораторія

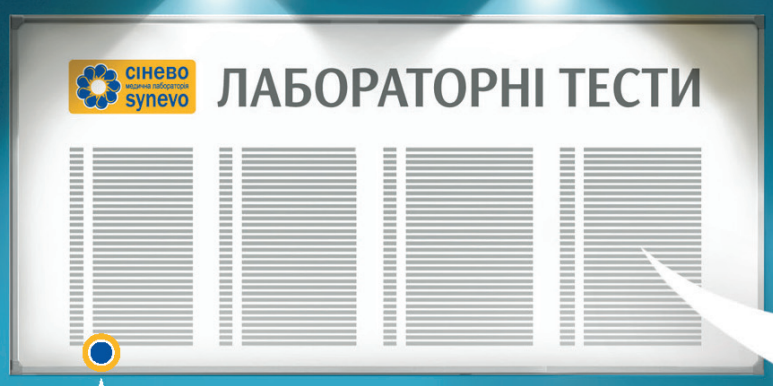
Понад 160 лабораторних центрів у 40 містах України

>15'000 ЛІКАРІВ ОБРАЛИ «СІНЕВО»

Міжнародний контроль якості

Найкраще світове обладнання

Автоматизований лабораторний процес



Більше ніж 1500 лабораторних тестів

2214 **Кортизол** (слина)
100 грн – 2 дні

2217 **Кортизол** (добова сеча)
100 грн – 1 день

1574 **Пакет № 132. «Гормональні порушення в репродуктивному здоров'ї»**
(ФСГ, ЛГ, ТТГ, ПРЛ, соматомедин-С (IGF-1))
390 грн – 2 дні

9016 **Соматомедин-С** (IGF-1)
180 грн – 2 дні

0 800 50 70 30
безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua

facebook.com/SynevoLab

Янумет 50 мг ситагліптину/500, 850,1000 мг метформіну

Зниження рівня глюкози в крові

шляхом активації гормонів інкретинового ряду[2]

- Значиме зниження HbA1c на 3,3 %[6]
- Перший та єдиний зареєстрований в Україні лікарський засіб, що містить комбінацію ситагліптину та метформіну[4]
- Ситагліптин — світовий лідер класу інгібіторів ДПП-4 по частоті застосування з 2006 року[5]
- Низький ризик гіпоглікемії[2]
- Без збільшення маси тіла[1]

- 42,5 мільйони призначень у світі[3]

Протипоказання. Підвищена чутливість до ситагліптину фосфату, метформіну гідрохлориду або до будь-якого іншого компонента препарату, гострі стани, що можуть впливати на функцію нирок: дегідратація, тяжкі інфекції, шок. Гострі або хронічні захворювання, що можуть призводити до гіпоксії тканин, такі як серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Помірні або тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв). Порушення функції печінки. Гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм. Період годування груддю. Цукровий діабет I типу. Гострий або хронічний метаболічний ацидоз, включаючи діабетичний кетоацидоз (з комою або без). Радіологічні дослідження.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоровя. Перед використанням препарату обовязково ознайомтесь з повною інструкцією по застосуванню.

References: 1. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study T. Seck,1 M. Nauck,2 at all1 for the Sitagliptin Study 024 Group*2010 Blackwell Publishing Ltd Int J Clin Pract, April 2010, 64, 5, 562–576562 doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02353. 2. Інструкція для медичного застосування препарату, р. п. № UA/11003/01/01/01, 02, 03 від 01.09.2010. 3. IMS Health, NPA™ Monthly, TRx's, October 2006 — February 2012. 4. Державний реєстр лікарських засобів України http://www.drlz.kiev.ua/ станом на 8 червня 2012 р. 5.This information is a Merck-derived estimate based on information in IMS Midas™ MAT 2006–2011. 6. Reasner, "The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus" Diabetes, Obesity and Metabolism 13: 644–652, 2011. Double blind study, randomized 1250 drug — naive patients with type 2 diabetes to sitagliptin/metformin or metformin.

MSD DIABETES

ТОВ «МСД-Україна»
БЦ «Горизонт Парк», будівля 1, 3-й поверх, вул. Амосова, 12, м. Київ, Україна, 03680.
Тел.: +38 044 393 74 80. Факс: +38 044 393 74 81.
DIAB-1044573-0000
Матеріал придатний до червня 2014

JANUMET® — є зареєстрованою торговою маркою компанії «Мерк Шарп енд Доум Корп. (USA)». Авторські права 2012 ООО "МСД Україна". Усі права захищені.

Янумет
(ситагліптин/метформін)

Ситагліптин 50 мг/метформін 500/850/1000 мг
2 рази на добу