

Достижения и перспективы экспериментальной и клинической эндокринологии (по материалам Пятнадцатых Данилевских чтений)

10–11 марта 2016 г. в Харькове прошла Научно-практическая конференция с международным участием «Достижения и перспективы экспериментальной и клинической эндокринологии (Пятнадцатые Данилевские чтения)», организованная ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины». В ходе конференции особое внимание уделено эпидемиологии и механизмам развития эндокринопатий, современным технологиям диагностики, лечения и реабилитации пациентов с эндокринной патологией.



Открыл работу конференции профессор **Юрий Караченцев**, директор ГУ «Институт проблем эндокринной патологии (далее — ИПЭП) имени В.Я. Данилевского Национальной академии меди-

цинских наук (НАМН) Украины». Он напомнил, что 15 лет назад возникла идея проведения научной конференции, посвященной памяти основателя Института, академика В.Я. Данилевского, для врачей-экспериментаторов, биологов, химиков, аналитиков, токсикологов, фармакологов. С тех пор ежегодно мероприятие вызывает большой интерес аудитории. Программа Данилевских чтений — насыщенная и разноплановая — включает выступления физиологов, патофизиологов, морфологов, химиков, биологов-экспериментаторов и других специалистов, которые представляют вниманию слушателей новейшие результаты экспериментальных и клинических исследований в области эндокринологии, делятся инновационными разработками в лечении пациентов с эндокринопатиями.



Наталья Малова, доктор биологических наук, заведующая лабораторией фармакологии ГУ «ИПЭП имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», рассказала о перспективах применения биологически актив-

ных соединений с плейотропным действием для коррекции метаболических и гормональных нарушений, связанных с гипотиреоидным состоянием. Она от-

метила, что сегодня лечение пациентов с гипопункцией щитовидной железы (ЩЖ) сводится преимущественно к средствам заместительной терапии, с помощью которых хотя и достигается состояние эутиреоза, но не решается основная задача — восстановление функции ЩЖ. Гормональная терапия часто сопровождается большим количеством побочных эффектов. Недостатки и ограничения существующих способов лечения при этой патологии и ее осложнениях делают актуальным поиск новых, эффективных и безопасных, подходов к комплексному решению проблемы. При поиске альтернативных средств коррекции гипотиреоза следует учитывать возможность восстановления не только тиреоидной функции, но и сопутствующих заболеваний половой, костной и других систем. Как альтернативный путь в комплексном лечении при гипотиреозе рассматривают разработку новых химических соединений с плейотропным действием для создания перспективных лекарственных средств с тиреоидстимулирующими свойствами.

Н. Малова привела результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о перспективности биологически активного соединения группы триазолопиримидинов для создания на его основе лекарственного средства, направленного на коррекцию и профилактику гипопункционального состояния ЩЖ.



Профессор **Нонна Кравчун**, заместитель директора по научной работе ГУ «ИПЭП имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», в своем выступлении остановилась на терапевтических подходах

в лечении пациентов с диабетической автономной нейропатией сердца (ДАНС),

основные проявления которой — тахикардия покоя, аритмия, ортостатическая гипотензия, безболевая форма инфаркта миокарда (ИМ). Развитие тахикардии покоя связывают с поражением, прежде всего, блуждающего нерва с относительным преобладанием тонууса симпатического отдела вегетативной нервной системы. Аритмия также является одним из признаков кардиоваскулярной формы ДАНС. В этих случаях симпатическая активность приводит к дестабилизации сердечного ритма, в то время как повышение активности вагуса оказывает защитное действие при развитии потенциально фатальной желудочковой аритмии. Драматичным проявлением кардиоваскулярной формы ДАНС является ортостатическая гипотензия, обусловленная поражением эфферентных симпатических вазомоторных проводников. Наиболее тяжелое проявление ДАНС — внезапная смерть, потенциальными причинами и механизмами которой могут быть нарушения сердечного ритма, безболевая форма ИМ, апноэ во сне, кардиореспираторная остановка, дисфункция левого желудочка, тяжелая ортостатическая гипотензия и бессимптомная гипогликемия.

К факторам риска ДАНС относят хроническую гипергликемию, тяжелое течение сахарного диабета (СД), длительность заболевания, гиперинсулинемию, дислипотеинемиию, артериальную гипертензию (АГ), нарушение реологических свойств крови, возраст, пол.

Н. Кравчун отметила, что в основу лечения пациентов с ДАНС положен обязательный гликемический контроль, а также применение ряда препаратов, среди которых ингибиторы альдозоредуктазы, аминогуанидин, мио-инозитол, факторы роста, вазодилататоры, бенфотиамин, γ-линоленовая кислота, ацетил-L-карнитин, α-липоевая кислота, соединения магния, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, препараты, обладающие нейротропным действием.

Доказаны положительные эффекты α -липовой кислоты в лечении пациентов с ДАНС, в частности уменьшении выраженности полинейропатии, положительного влияния на функцию периферических нервов и течение заболевания. Для функционирования нервной и сердечно-сосудистой систем необходим витамин В₁. Вегетокорректирующее действие, улучшение упруго-эластичных свойств сосудистого русла, тенденция к нормализации суточного ритма артериального давления (АД) свидетельствуют о целесообразности назначения комбинации α -липовой кислоты и бенфотиамина пациентам с СД 2-го типа и ДАНС.



Юлия Комисаренко, профессор кафедры эндокринологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, уделила внимание современным принципам

и комплексному подходу в лечении СД 2-го типа. Она напомнила, что, согласно совместным рекомендациям Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes — ADA/ EASD, 2015), при СД 2-го типа препаратом выбора является метформин. В случае, если достичь целевых показателей гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в течение 3 мес не удастся, к монотерапии метформинем добавляют второй препарат — производное сульфонилмочевины (ПС) — либо препарат группы тиазолидиндионов, либо ингибитор дипептидилпептидазы (идДПП)-4, либо агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП)-1, либо ингибитор натрийзависимых котранспортеров глюкозы 2-го типа (НЗКТГ-2), либо базальный инсулин. Ю. Комисаренко отметила, что наиболее применяемыми препаратами второй линии являются ПС, в частности гликлазид, стимулирующий раннюю фазу секреции инсулина, положительно влияющий на микроциркуляцию (снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов, нормализует метаболизм простагландинов, повышает фибринолитическую активность), нормализующий проницаемость сосудов, липидный обмен, препятствующий атерогенезу, являющийся мощным акцептором свободных радикалов. Гликлазид является препаратом выбора для больных СД 2-го типа с нормальной и недостаточной массой тела, у лиц пожилого возраста и пациентов с признаками диабетической ангиопатии.

По мнению докладчика, при выборе препаратов для лечения пациентов с СД 2-го типа предпочтение следует отдавать отечественным лекарственным средствам с доказанной биоэквивалентностью.



Междисциплинарному подходу в лечении больных СД 2-го типа высокого сердечно-сосудистого риска был посвящен совместный доклад профессора **Александра Бильченко**, заведующего кафедрой терапии и нефрологии, проректора по научной работе Харьковской медицинской академии последипломного образования, и **Ивана Смирнова**, заведующего отделением эндокринологии КУОЗ «Областная клиническая больница — Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф». У больных СД 2-го типа необходимо контролировать сразу несколько параметров: уровень HbA_{1c}, АД, липидов, массу тела. Однако не всегда воздействие на кардиоваскулярные факторы риска приводит к ожидаемым результатам. Необходимо учитывать, что у больных СД с нормальным уровнем АД, по данным офисного измерения, в 30% случаев отмечают «замаскированную» АГ. Поэтому у этих пациентов желателен проводить суточное мониторирование АД.

Результаты анализа исследования ADVANCE, в котором для контроля АД у пациентов применяли комбинацию блокаторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретика, свидетельствуют о том, что эффективность такой антигипертензивной терапии существенно отличается, причем не всегда зависит от уровня АД. Показано, что добавление антагонистов кальция к данной терапии у больных СД и АГ на 28% снижало риск смертности.

Важным моментом для контроля и снижения кардиоваскулярной заболеваемости у больных СД является воздействие на дислипидемию. В исследовании VOYAGER розувастатин в сравнении с аторвастатином показал эффективность по достижению целевых уровней липопротеидов низкой плотности.

Особое внимание в докладе было уделено гипогликемии — значимому фактору риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследования UKPDS свидетельствуют, что снижение уровня HbA_{1c} на 1% приводит к снижению риска сердечно-сосудистых исходов. Тяжелая гипогликемия ассоциирована со смертностью в исследовании ACCORD в двух группах терапии (стандартной и интенсивной), но соотношение между гипогликемией, достигнутым уровнем HbA_{1c} и интенсивной терапией неодинаково. Связь тяжелой гипогликемии со смертностью также определена в исследовании ADVANCE.

Показано, что среди различных классов антигипергликемических препаратов особого внимания заслуживают ингиби-

торы НЗКТГ-2 с инновационным инсулин-независимым механизмом действия ввиду эффективного контроля гликемии наряду с дополнительными преимуществами (снижение АД и уменьшение массы тела, низкий риск гипогликемии) и новыми данными о влиянии на сердечно-сосудистые события и нефропротекторное действие.

Подводя итоги выступления, докладчики отметили, что в настоящее время, несмотря на видимую пользу от снижения АД, хорошие результаты при контроле дислипидемии и применении статинов, проблемным остается ряд вопросов, связанных с контролем гликемии и возможностями влияния на кардиоваскулярные события.



О месте кардио-метаболической терапии в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД 2-го типа шла речь в выступлении профессора **Ларисы Журавлевой**, заведующей

кафедрой внутренней медицины № 3 Харьковского национального медицинского университета. СД является значимым кардиоваскулярным фактором риска: среди больных СД 2-го типа распространенность АГ составляет 20–80%, ИБС — 50–60%, у таких пациентов риск развития острого ИМ в 6–10, мозгового инсульта — в 4–7 раз выше по сравнению с лицами без данного заболевания. Среди причин смерти больных СД 2-го типа до 75% случаев имеют прямую связь с сердечно-сосудистыми причинами. Ускоренному развитию атеросклероза на фоне СД способствуют диабетическая дислипидемия, гиперинсулинемия и гипергликемия, отложение продуктов гликирования на стенках сосудов, активация системного воспаления, дисфункция эндотелия, активация системного оксидативного стресса.

Л. Журавлева подробно остановилась на особенностях поражения коронарных сосудов у больных СД, уделив внимание особенностям течения острого ИМ, острого коронарного синдрома (ОКС), стабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности, синдрому невосстановленного кровотока (по reflow) и его взаимосвязи с уровнем метаболического контроля. Она отметила, что, даже несмотря на проведение успешной реваскуляризации, боль в сердце может сохраняться. Так, результаты эпидемиологического исследования ЭСКУЛАП свидетельствуют, что после инвазивного вмешательства у 70% пациентов сохранялись приступы стенокардии. В исследовании COURAGE показано, что перкутанное коронарное вмешательство в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии не улучшало прогноз пациентов с хронической ИБС с ишемией и стенозом коронарных артерий, приступы стенокар-

дии у пациентов после стентирования и лиц, получавших оптимальную медикаментозную терапию, со временем возобновлялись. Стенокардия после успешной реваскуляризации (стентирование, шунтирование) у ряда больных сохранялась, доказательством тому являются результаты исследований EUROPA, ACTION, PEACE. Причинами возобновления боли после перкутанного коронарного вмешательства, по мнению докладчика, могут быть развитие рестеноза в стентированном участке артерии, прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных артерий, неполная реваскуляризация, дисфункция микрососудистого коронарного русла, спазм эпикардиальных артерий или коронарной артерии в участке, примыкающем к стенту.

Даже несмотря на проведение первичной ангиопластики и применение современных антиагрегантов, наличие СД у пациента с ОКС с элевацией сегмента ST предрасполагает к дистальному эмболizmu, нарушению перфузии миокарда и более высокой летальности. У этих больных высок риск тромбоза стента, повторного ИМ, кардиоваскулярной смерти.

Пути решения проблемы — применение в рекомендуемых дозах препаратов для повышения эффективности антиангинальной терапии, широкое внедрение коронароангиографии, перфузионной сцинтиграфии и других методов диагностики, а также использование всех возможностей медикаментозного устранения ишемии миокарда, в том числе влияние на энергетический метаболизм сердца на уровне кардиомиоцита.

Терапия коронарной недостаточности предполагает улучшение коронарного кровотока (антиагреганты, антикоагулянты, ангиопластика и стентирование, антиангинальные препараты) и коррекцию метаболических нарушений (оптимизация энергообмена, увеличение способности миокарда переносить ишемию, борьба с последствиями оксидативного стресса, гиполлипидемическая терапия). У больных ИБС и СД 2-го типа важно применение метаболической терапии, не влияющей на гемодинамику, активно воздействующей на «спящий» миокард, обладающей антиаритмическим эффектом.



Профессор **Виктория Полторацкая**, заведующая отделом экспериментальной эндокринологии ГУ «ИПЭП имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», ознакомила слушателей с фарма-

кокинетическими и фармакодинамическими особенностями нового инсулина длительного действия. Она отметила, что в настоящее время желаемыми характеристиками инъеклируемого базального инсулина, с точки зрения клинициста, являются удобство введения (однократно, 1 раз в сутки), низкий риск возникновения ночной гипогликемии. Инсулин должен обладать продолжительной длительностью действия (≥ 24 ч), плоским фармакодинамическим профилем (минимальный или отсутствующий пик действия), сниженной междневной вариабельностью (прогнозируемый ответ уровня глюкозы в крови), особенным фармакокинетическим профилем (низкое соотношение инсулина «пик — минимум»).



Алексей Каминский, заведующий отделом радиационной эндокринологии ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», в своем выступлении уде-

лил внимание современным перспективам и возможностям лечения пациентов с СД 2-го типа. Он еще раз напомнил, что, согласно стандартам ADA, в качестве базовой терапии при СД 2-го типа применяют метформин, обладающий антигипергликемическим и противопухолевым действием, уменьшающий выраженность метаболического синдрома, нормализующий липидный спектр, оказывающий сердечно-сосудистую защиту, уменьшающий массу тела или действующий нейтрально по отношению к последней, экономически эффективный. Наиболее часто назначаемой является комбинация метформин + ПС или ИДПП-4.

Истинная цель лечения пациентов с СД 2-го типа — снижение смертности за счет уменьшения частоты осложнений. Снижение HbA1c на 1% позволяет снизить риск развития микрососудистых осложнений и ретинопатии на 35%, нейропатии — на 30%, нефропатии — на 24–44%, смертности по причинам, связанным с СД — на 25%, ИМ — на 18%, общей смертности — на 7%.

А. Каминский привел результаты метаанализа эффективности применения антигипергликемических препаратов, отметив, что ПС, в частности глибенкламид, обладает наибольшей эффективностью, снижая уровень HbA1c от исходного. Применение метформина в комбинации с ПС или инсулином позволяет снизить риск микро- и макрососудистых осложнений.



Оксана Мелеховец, доцент кафедры семейной и социальной медицины, заведующая курсом эндокринологии Сумского государственного университета, уделила внима-

ние метаболической коррекции диабетической нейропатии (ДН), являющейся одним из наиболее частых и серьезных осложнений СД. Болевая форма ДН поражает 16% пациентов, частота недиагностируемых случаев достигает 12,5%, нелеченных — 39%.

Сегодня для коррекции нейропатических нарушений широкое применение нашли метаболические препараты, действие которых основано на восстановлении обмена веществ, нарушенного патологическим процессом. Эти препараты оптимизируют энергетический метаболизм, включают режим экономного функционирования клетки, максимально защищают ее от свободных радикалов, обеспечивая выживание в условиях гипоксии.

О. Мелеховец отметила, что корректоры метаболизма, обладающие антиишемическим, антиоксидантным, нейропротекторным и регенераторным действием, в комплексном лечении при ДН влияют на регенерацию миелиновой оболочки нерва, восстанавливают поврежденную ткань нерва, увеличивают скорость проведения нервного импульса, тем самым устраняя невротическую боль и восстанавливая чувствительность.

В ходе конференции также были представлены доклады, посвященные индивидуальному подходу в лечении пациентов с СД 2-го типа, современным методам диагностики и терапии осложнений данного заболевания.

Традиционно на Данилевских чтениях авторы лучших устных и стендовых докладов получили дипломы лауреатов и денежные премии. Завершилась конференция подведением итогов работы и принятием резолюции.

*Марина Колесник,
фото автора*

