

Підсумки засідання Ради експертів «Сучасні можливості лікування і запобігання прогресуванню судинних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом»

За даними Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, IDF), за останнє десятиліття поширеність цукрового діабету (ЦД) 1-го та 2-го типів (ЦД1 і ЦД2) серед дорослих зросла зі 151 млн до 463 млн, що становить 9,3% населення світу. Без достатніх заходів боротьби з епідемією ЦД поширеність хвороби надалі зростатиме: за оцінками експертів до 2045 р. кожен 10-й житель планети житиме з діабетом. ЦД вкорочує тривалість життя в середньому на 15 років, а також збільшує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) у 2-4 рази. Саме ССЗ спричиняють 49% смертей у цій когорті. Хронічні ускладнення ЦД (мікро- та макроангіопатії) є причиною інвалідизації внаслідок ниркової недостатності, ампутації нижніх кінцівок та втрати зору.

У 2023 р. у Києві відбулося засідання Ради експертів «Сучасні можливості лікування та запобігання прогресуванню судинних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом», метою якого був пошук нових додаткових можливостей у лікуванні та запобіганні прогресуванню судинних ускладнень ЦД і покращення прогнозу в пацієнтів з ускладненням.

Головував на Раді експертів президент Української діабетичної федерації, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько. Голова наголосив, що ЦД займає третє місце за поширеністю після ССЗ й онкологічних захворювань, і навіть сумну статистику ЦД в Україні. Поширеність хвороби у світі становить 7,3%, тобто це близько 3,5 млн осіб в Україні. Проте, на жаль, діагностовано лише близько 1 млн 400 тисяч випадків, а отже, відсоток недиагностованого ЦД в Україні (60%!) удвічі вищий, ніж у Великій Британії та Польщі. В Україні також значно вища кількість діабетичних ускладнень, аніж у країнах Європи.

На момент діагностики хвороби в половини пацієнтів є клінічні ознаки ускладнень. Майже 3% первинної інвалідності дорослого населення є наслідком ЦД. Що стосується економічних витрат, то станом на 2021 р. вони дорівнюють 104 млрд грн на рік (2,5% ВВП), причому прямі витрати (ліки, обладнання, стаціонар, прийом

лікаря тощо), становлять 60%; до 35% – це непрямі витрати, що обумовлені втратою дієздатності людей із ЦД через ускладнення. Зважаючи на це, пріоритетними є протидіабетичні засоби, що знижують кардіоваскулярний і ренальний ризику та мають низький ризик гіпоглікемії.

В обговоренні брали участь провідні профільні експерти країни. **Керівниця відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», докторка медичних наук, старша наукова співробітниця Любов Костянтинівна Соколова** зупинилася на проблемі коморбідних станів. Вагомий внесок у поширеність ЦД у світі мала нещодавня пандемія COVID-19. Установлено негативний вплив інфекції на β -клітини підшлункової залози, зумовлений прямою цитопатичною дією вірусу, імунними механізмами та можливістю виникнення гострого панкреатиту.

З іншого боку, відповідь на стрес, цитокиновий шторм та застосування кортикостероїдів порушують чутливість до інсуліну. Вказані чинники не лише збільшили кількість нових випадків ЦД1 і ЦД2, а й зумовили тяжчий перебіг хвороби через погіршення глікемічного контролю та збільшення випадків діабетичного кетоацидозу. Певну негативну роль відігравав і локдаун через посилення стресу, відсутність доступу до якісної та своєчасної медичної допомоги, а також неможливість дотримання призначеного режиму лікування або рекомендацій щодо способу

життя. В Україні ситуація ще гірша через війну. Адже відомо, що гострий і тривалий стрес спричиняє виділення контрінсулярних гормонів, що, своєю чергою, призводить до дисліпідемії, артеріальної гіпертензії та вищому ризику ССЗ.

У разі ЦД1 впродовж перших 5 років хвороби посилюються запалення, синтез колагену та позаклітинного матриксу, зменшується щільність капілярів. Через кілька років після виникнення ЦД спостерігаються тяжка дисфункція ендотелію (ДЕ) та атеросклеротичні макроваскулярні ускладнення, що зумовлені ураженням організмів-мішеней: інфаркт міокарда (ІМ), серцева недостатність (СН), захворювання периферичних артерій, транзиторні ішемічні атаки або інсульт, тяжка протеїнурія та термінальна стадія ниркової недостатності.

При ЦД2 ССЗ насамперед зумовлені ДЕ й негативним впливом гіперглікемії, інсулінорезистентності та дисліпідемії. За умов інсулінорезистентності виникає ціла низка коморбідних станів, які, крім відомих компонентів метаболічного синдрому (ожиріння, гіпертензія, дисліпідемія, гіперглікемія), включають також запалення, нервову дегенерацію, автономну дисфункцію, стеатотичну хворобу печінки, що асоційована з метаболічною дисфункцією та обструктивне апное уві сні.

Обговорення патогенезу судинних ускладнень ЦД продовжила **заступниця директора з наукової роботи клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», докторка медичних наук, професор М.Д. Тронько**



Засідання Ради експертів. Головує академік НАМН України, доктор медичних наук, професор М.Д. Тронько

Актуальна інформація

кринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, докторка медичних наук Валерія Леонідівна Орленко. Доповідачка зазначила, що при ЦД1 і ЦД2 стійка гіперглікемія спричиняє низку молекулярних змін, які призводять до ДЕ. Зокрема, посилення глікування білків з утворенням кінцевих продуктів глікації (advanced glycosylation end-products, AGEs); збільшення секреції судинозвужувальних факторів; зниження біодоступності NO з утворенням активних форм кисню; посилення запального статусу. Високі циркулюючі рівні AGEs зумовлюють пошкодження тканин і судинної стінки, збільшуючи експозицію колагену, фактора фон Віллебранда (von Willebrand factor, vWF) і тканинного фактора. Одночасно підвищений рівень глікованого гемоглобіну індукує експресію глікопротеїнових рецепторів GPIIb/IIIa на поверхні тромбоцитів, сприяючи їх активації (Carrizzo A. et al, 2018).

ДЕ є ключовим механізмом виникнення судинних ускладнень, а відновлення та захист ендотелію відіграють провідну роль у їх профілактиці. Важливу захисну роль відіграє глікокалікс – поверхневий шар ендотелію ворсинчастої структури. Непошкоджений глікокалікс захищає й ізолює ендотеліоцити від циркулюючих клітин і підтримує нормальну функцію ендотелію.

Захисний вплив на глікокалікс та ендотелію у багатьох дослідженнях, у тому числі при ЦД, продемонстрував сулодексид – природна суміш глікозаміногліканів, що заміщує втрачені глікозаміноглікани глікокаліксу та відновлює природний шар ендотеліальних клітин і електро-негативний заряд судинної стінки, сприяючи правильному функціонуванню ендотелію. Через 8 тижнів терапії сулодексидом спостерігалось значуще збільшення товщини глікокаліксу та зменшення проникності судин як у здорових добровольців, так і в пацієнтів із ЦД2. Тож основні біологічні ефекти сулодексида – захист і відновлення ендотелію, антитромботична і протизапальна дії – дозволяють впливати на основні ланки патогенезу діабетичного ураження судин.

Завідувачка відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології» НАМН України, докторка медичних наук, професорка Дудар Ірина Олексіївна охарактеризувала проблему хронічної хвороби нирок (ХХН). Як наслідок недооцінювання цієї проблеми захворюваність на ХХН за період із 1990 по 2017 р. збільшилася

на 89%, а смертність зросла на 41,5%. Лікування цього захворювання включає контроль артеріального тиску, ліпідів і глюкози крові з пріоритетним застосуванням протидіабетичних засобів, які належать до класів інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу, агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібіторів дипептидил пептидази-4.

Потенційні лікувальні можливості має сулодексид, який значно зменшує альбумінурію, покращує функцію нирок, збільшує вміст гломерулярного гепарансульфату, знижує експресію колагену I та IV типів і ознаки запалення, запобігає розвитку гломерулосклерозу та фіброзу. Результати нещодавнього метааналізу досліджень за участю 2817 пацієнтів щодо впливу сулодексида на запобігання та/або лікування ускладнень на тлі ЦД1 і ЦД2 вказують на зменшення рівнів мікро- та макроальбумінурії. Лікувальний ефект зберігається впродовж кількох місяців після закінчення курсу лікування. Відзначено тенденцію до підвищення ефективності сулодексида залежно від тривалості лікування. Тому рекомендовано двоетапний курс: I етап – внутрішньом'язові ін'єкції 15-20 днів; II етап – капсули для перорального застосування впродовж 2-3 місяців.

Доповідачка продемонструвала результати власних досліджень, які вивчали особливості нефропротективного впливу сулодексида в пацієнтів із діабетичною нефропатією. Через 12 місяців лікування спостерігалось значуще зниження добової протеїнурії. У пацієнтів із ХХН II ст. на тлі лікування сулодексидом річне зменшення добової протеїнурії становило 1 г/добу проти 0,4 г/добу в групі порівняння ($p < 0,001$); у пацієнтів із ХХН III ст. показники вказаних групах становили 0,8 та 0,4 г/добу відповідно ($p = 0,001$). Збільшення швидкості клубочкової фільтрації під впливом сулодексида спостерігалось вже через 1 місяць після початку лікування. Через 3 місяці лікування сулодексидом спостерігалось значуще зменшення рівнів інтерлейкіну-1 β й інтерферону- γ ; натомість рівень інтерлейкіну-10 – значуще підвищився, внаслідок чого суттєво знизилось співвідношення інтерферону- γ /інтерлейкіну-10.

Завідувачка науково-практичного центру офтальмологічних ускладнень у хворих з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка

НАМН України», кандидатка медичних наук Катерина Миколаївна Тронько висвітлила проблему діабетичної ретинопатії. Це ускладнення виникає в кожного третього пацієнта із ЦД. За даними ВООЗ щороку реєструється 15 млн сліпих і слабкозорих унаслідок ЦД. За патогенезом діабетична ретинопатія – це мікросудинне ускладнення, що характеризується порушенням ендотеліального гемато-ретинального бар'єра та високим рівнем фактора росту ендотелію судин у склоподібному тілі ока.

Сулодексид – природний агент, який захищає ендотелій. Дія препарату полягає в пригніченні внутрішньосудинної запальної реакції шляхом зменшення концентрації в крові прозапальних цитокінів та фактора росту ендотелію судин. Серед інших механізмів дії сулодексиду можна назвати зниження глюкозо-індукованого ушкодження ендотеліальних клітин сітківки, пригнічення внутрішньоклітинного оксидантного стресу та запалення, підтримку цілісності глікокаліксу, захист від пошкоджень та блокування активності ферментів, здатних розкласти глікокалікс. Сулодексид запобігає порушенню проникності гемато-ретинального бар'єра та формуванню нових судин.

Доповідачка представила результати власного дослідження, в якому пацієнтам із ЦД1 (середній вік $29,6 \pm 0,97$ року, середня тривалість ЦД – $10,95 \pm 0,97$ року, середній рівень глікованого гемоглобіну – $7,7 \pm 0,14\%$) у комплексну стандартну терапію діабетичної ретинопатії включено сулодексид у дозі 600 ліпопротеїніпазних одиниць (ЛО) внутрішньом'язово протягом 10 діб, надалі в капсулах по 250 ЛО двічі на день упродовж 6 місяців. Після лікування спостерігалось покращення гостроти зору та картини очного дна зі значущим зменшенням крововиливів і твердих ексудатів. Окрім того, терапія сулодексидом позитивно вплинула на показники коагулограми (значуще зниження протромбінового індексу й фібрину) та сприяла суттєвому зниженню рівня інтерлейкіну-6. Отже, включення сулодексиду до комплексної терапії підвищує ефективність консервативного лікування діабетичної ретинопатії: покращує гостроту зору; зменшує крововиливи та тверді ексудати; сприяє нормалізації реологічних властивостей крові, зменшує запалення.

Вицепрезидентка Асоціації судинних хірургів, головна наукова співробітниця відділу

хірургії магістральних судин ДУ «Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», флебологів та ангіологів України, докторка медичних наук, професорка Чернуха Лариса Михайлівна представила сучасні погляди на патогенез хронічного захворювання вен (ХЗВ) нижніх кінцівок та діабетичної мікроангіопатії, а також можливості патогенетичного лікування ХЗВ у пацієнтів із ЦД. Оскільки ХЗВ та діабетична мікроангіопатія мають низку спільних чинників ризику та схожі патофізіологічні й патогенетичні механізми, терапевтичні підходи, які покращують функцію ендотелію, запобігаючи дисфункціональним порушенням із виникненням ДЕ, та знижують запалення можуть бути корисними для обох захворювань. Важливу роль у лікуванні також відіграє модифікація способу життя – фізична активність і нормалізація маси тіла.

Одним із перспективних напрямків медикаментозної терапії ХЗВ є застосування екзогенних глікозаміногліканів – сулодексиду. Дослідження продемонстрували ендотелійпротективну дію сулодексиду завдяки захисту глікокаліксу, його регенерації та пригніченню гепаринази. Крім того, сулодексид пригнічує вивільнення низки цитокінів, хемокінів, колонієстимуляторних чинників і матриксних металопротеїназ -2, -9. Відновлення негативного заряду глікокаліксу на мембрані ендотелію перешкоджає адгезії лейкоцитів і тромбоцитів. Чинні європейські та українські рекомендації щодо ведення пацієнтів із ХЗВ включають сулодексид у комплексне лікування як на ранніх стадіях, так і на стадії венозних трофічних виразок (високий рівень доказовості), а також у разі виникнення діабетичної стопи.

Систематичний огляд і метааналіз 26 рандомізованих контрольованих досліджень показав, що сулодексид збільшує безболісну та максимальну відстань ходьби при захворюваннях периферичних артерій, прискорює загоєння трофічних виразок при ЦД. Дослідження, які вивчали вплив сулодексиду на загоєння виразок у пацієнтів із ХЗВ класу С6 за СЕАР (класифікація хронічної венозної недостатності, яка ґрунтувалася на клінічних проявах (С), етіологічних факторах (Е), анатомічному розподілі захворювання (А) та основних патофізіологічних результатах (Р)) та ЦД2 вказують, що внутрішньом'язові ін'єкції препарату в дозі

Актуальна інформація

600 ЛО щодня впродовж 3 тижнів із наступним пероральним застосуванням у дозі 250-500 ЛО двічі на день на протязі 4-7 тижнів забезпечили загоєння трофічних виразок у середньому на 27 днів раніше, ніж у контрольній групі.

Отже, мультимодальна активність сулодексиду, яка поєднує ендотеліопротекторний, протизапальний, флєбодинамічний та антитромботичний і профібринолітичний ефекти, впливає на ключові механізми ХЗВ і діабетичної ангіопатії, покращуючи прогноз захворювання та знижуючи ризик розвитку тяжких ускладнень.

Проблему макросудинних ускладнень ЦД та можливості їх попередження висвітлив **керівник відділу інтенсивної терапії та реанімації ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», доктор медичних наук, член-кореспондент НАМН України, професор Пархоменко Олександр Миколайович**. Пацієнт із ЦД має вдвічі-тричі вищий ризик ССЗ та 60% шанс померти від ССЗ. У людей із ЦД поширеність ішемічної хвороби серця становить 21%, СН – 26%, захворювання периферичних артерій – 29%, інсульту – 12%. Результати дослідження SAVOR-TIMI 53 продемонстрували, що ССЗ є основною причиною смерті пацієнтів із ЦД – 66,3%. У структурі серцево-судинної смертності переважають раптова серцева смерть (30,1%), смерть від СН (10,5%), цереброваскулярних хвороб (7,1%) та гострого ІМ (5,3%).

Сучасна стратегія ведення пацієнтів високого ризику із ЦД2 передбачає модифікацію стилю життя, контроль глікемії та артеріального тиску, корекцію ліпідів крові, антитромбоцитарну терапію, корекцію кардіоренального ризику (натрійзалежний котранспортер глюкози 2-го типу та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1) і реваскуляризацію. Проте така стратегія не забезпечує повного запобігання небажаним подіям: є певний «залишковий ризик», який потребує додаткової патогенетичної терапії. Негативний вплив ЦД на серцево-судинну систему реалізується багатьма механізмами, проте центральною ланкою патогенезу є ДЕ.

Можливість впливу на цю патогенетичну ланку вивчали в дослідженні IPO-V2, яке включало 3986 пацієнтів у ранні терміни після перенесеного ІМ. Упродовж 12 місяців спостереження зареєстровано 237 смертей: 7,1% у групі конт-

ролю та 4,8% у групі сулодексиду (зниження ризику на 32%). У групі сулодексиду ризик смерті від СН знизився на 58%, раптової смерті – на 36%, виникнення повторного ІМ – на 28%. У нещодавньому систематичному огляді та метааналізі проаналізовано 6 РКД за участю 7596 пацієнтів з ІМ в анамнезі, венозною тромбоемболією, захворюваннями периферичних артерій або чинниками ризику ССЗ і нефропатією (група сулодексиду n=3811, група контролю n=3785; середня тривалість спостереження становила 11,6 місяця). Використання сулодексиду асоціювалося зі зниженням ризику виникнення ІМ на 32%, ризику смерті від усіх причин на 33% та ризику серцево-судинної смерті на 60% порівняно з контролем.

Продовжив тему ССЗ **старший науковий співробітник відділу інтенсивної терапії та реанімації ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», доктор медичних наук Ярослав Михайлович Лутай**. Доповідач наголосив, що інсулінорезистентність та гіперглікемія в пацієнтів із ЦД спричиняють активацію тромбоцитів і білків системи згортання крові, а також зменшують потужність фібринолітичного потенціалу, що створює передумови для розвитку не тільки артеріальних, але й венозних тромбозів та емболій. Зокрема, при аналізі національної бази даних Іспанії (47 190 пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії ЦД виявився незалежним чинником ризику патології, вірогідність розвитку якої при наявності ЦД збільшувалася відповідно на 22% у чоловіків та 83% у жінок (p<0.001).

Багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження SURVET проводилося в 7 країнах Європи за участю 615 пацієнтів із першим епізодом ідіопатичної венозної тромбоемболії після 3-12 місяців терапії антагоністом вітаміну К. Упродовж 2 років спостереження виявлено значно нижчий ризик повторних венозних тромбоемболій у групі сулодексиду порівняно з плацебо. Упродовж періоду спостереження в кожній із груп виникло по 2 клінічно значущі кровотечі, великих кровотеч не було. Настанови 2019 Європейського кардіологічного товариства (European Society of Cardiology, ESC) з менеджменту легеневої емболії рекомендують розглянути застосування сулодексиду для подовженої вторинної профілактики венозних тромбоембо-

лій пацієнтам, які відмовляються від приймання або не толерують пероральних антикоагулянтів.

Що стосується проблеми периферичного атеросклерозу, то цій когорті пацієнтів рекомендована антитромбоцитарна терапія. Проте, незважаючи на прийом ацетилсаліцилової кислоти, ризик ІМ, інсульту чи раптової смерті залишається високим – до 9% на рік. За результатами останніх метааналізів, у пацієнтів із діабетичним ураженням периферичних артерій у групі лікування сулодексидом дистанція безболісної ходьби збільшилася в середньому на 84 м, тобто в 1,6 раза більше, ніж у групі контролю; максимальна дистанція ходьби збільшилася в середньому на 316 м, тобто у 2,4 раза порівняно з групою контролю.

Старший науковий співробітник відділу інтенсивної терапії та реанімації ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», доктор медичних наук Іркін Олег Ігорович зупинився на проблемі оптимального лікування СН. Доповідач зауважив, що СН – це глобальна пандемія, яка охоплює 26 млн людей у світі та одна з найпоширеніших коморбідностей ЦД2. Незалежно від показників фракції викиду лівого шлуночка виживання в пацієнтів із СН та ЦД значно нижче, ніж у пацієнтів без ЦД. У пацієнтів із ЦД може виникати діабетична кардіоміопатія, найбільш надійними критеріями якої є сироваткові рівні NT-proBNP >125 пг/мл в осіб із нормальною або надмірною масою тіла та >100 пг/мл у людей з ожирінням у поєднанні з принаймні двома з таких ехокардіографічних аномалій: дилатація лівого передсердя, гіпертрофія лівого шлуночка, діастолічна дисфункція. Отже, діабетична кардіоміопатія є ознакою високого ризику СН незалежно від діагностичних критеріїв, які застосовуються. Ризик діабетичної кар-

діоміопатії вищий серед пацієнтів старшого віку з вищими показниками глікемії натще й індексу маси тіла, а також у разі погіршення функції нирок.

Важливу роль у патогенезі СН відіграє ДЕ. Серед чинників, які призводять до ДЕ й атеросклерозу, розглядають ЦД, резистентність до інсуліну, дисліпідемію, ожиріння, стрес, куріння, віруси, гомоцистеїнемію та запалення. Існує декілька механізмів, за якими ДЕ порушує функцію кардіоміоцитів: гіпоксія зумовлена вазоконстрикцією, порушенням капілярів і протромботичним фенотипом; фіброз; запалення; порушення бар'єрної функції. Установлено, що за наявності ЦД ДЕ часто зумовлена саме порушенням глікокаліксу. Результати низки досліджень свідчать про здатність сулодексиду протидіяти ДЕ, спричиненій метаболічними та неметаболічними стресами шляхом залучення внутрішньоклітинного шляху автофагії. Цей досвід значно розширює знання про механізми дії сулодексиду при ДЕ та підтримує його використання для лікування ССЗ.

За підсумками Ради експертів прийнято резолюцію щодо сучасного рівня контролю ЦД і можливостей його покращення.

Для ефективного та безпечного лікування людей із ЦД і запобігання розвитку діабетичних ускладнень потрібно:

1. Оптимізувати чинні стандарти лікування пацієнтів із ЦД, включивши в перелік сучасні препарати з доведеною ефективністю, спрямовані не тільки на лікування, а й на профілактику ускладнень ЦД.
2. Рекомендувати сулодексид (Вессел Дуе Ф) для комплексного лікування та запобігання прогресуванню судинних ускладнень у пацієнтів із ЦД1 і ЦД2 і покращення їх прогнозу.
3. Забезпечити умови для соціального захисту та реабілітації людей із ЦД.

Матеріал підготувала заступниця директора з наукової роботи клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, докторка медичних наук Орленко В.Л.